**דבקות מדבקת: התנהגות בן הזוג כמנבא לחוסר היענות לטיפול בסטטינים**

**Hilla Zysman, Gabriel Chodick**

**תקציר**

**מטרה עיקרית:** לבחון האם דבקות בטיפול תרופתי קבוע של בן זוג קשורה לדבקות של חולים המתחילים בטיפול תרופתי דומה. הטיפול התרופתי שבחרנו להתמקד בו הוא סטטינים HMG-CoA reductase ,תרופות להורדת כולסטרול LDL למניעת התקף לב.

**שיטות המחקר:** מחקר עוקבה רטרוספקטיבי המתבסס על מסד הנתונים הממוחשב של קופת החולים מכבי שירותי בריאות. אוכלוסיית המחקר כללה את כל המבוטחים בני 30 ומעלה שרכשו לראשונה סטטינים בין ה-1 בינואר, 2000 וה-31 בדצמבר 2010 ובני/בנות זוגם/ן שכבר טופלו בסטטינים קודם לרכישה הראשונה. דבקות בטיפול הוגדרה על פי פרופורצית ימי המעקב המכוסים בטיפול (PDC).

**תוצאות:** אותרו 45,252 מבוטחים העומדים בקריטריוני הכללה. הגיל הממוצע בקרב המטופלים היה 58.47 (ס"ת 9.4) ו%.643 מהם זכרים. נמצא כי 61.3% מאוכלוסיית המחקר אינם דבקים באופן מלא בטיפול (PDC קטן מ80%). נמצא שכאשר בני הזוג של המטופלים אינם דבקים בטיפול, עולה הסיכון לאי דבקות בטיפול עם יחס צולב של (1.976-2.222) 2.096 בגברים, ובאופן דומה גם בנשים 2.097 (1.990-2.209). כמו כן, אי-דבקות של בן/בת הזוג יכול להעלות את הסיכוי לחוסר דבקות של משתמש חדש פי 1.959 (1.881-2.039).

**מסקנות:** ממצאי המחקר מצביעים על כך שקיים קשר חיובי בין דפוסי התמדה בטיפול בסטטינים בין בני זוג. כמו כן, נמצא כי המשתנה אי-דבקות בן הזוג, הינו המשתנה המנבא החזק ביותר לאי-דבקות בטיפול בסטטינים של משתמש חדש. ממצאי המחקר מחזקים את הטענה שאנשים נוטים להפגין התנהגויות בריאותיות הדומות להתנהגויות של הקרובים להם, ובמיוחד להתנהגויות של בני זוגם, ולכן יש לתכנן התערבויות לשיפור היענות והתמדה ששמות כמטרה את המטופל ומשפחתו.

**מילות מפתח:** היענות והתמדה בטיפול תרופתי; סטטינים; פרמקואפידמיולוגיה; השפעה של בני זוג; מחקר מבוסס אוכלוסיה

# **מבוא**

מחלות לב וכלי דם מהוות גורם עיקרי לתחלואה ולתמותה באוכלוסייה בארץ ובעולם (1–4). למרות התיעוד הנרחב לגבי התועלת והיעילות של טיפול בסטטינים למניעת מחלות לב וכלי דם בקרב חולים בסיכון בינוני ומעלה (5–7), קיימת תופעה של חוסר היענות הבאה לידי ביטוי בהפסקת טיפול או הפחתת מינון בטווח זמן של חצי שנה עד שנה לאחר התחלתו. התופעה קיימת בכל דרגות הסיכון כולל חולים לאחר אוטם חד בשריר הלב או שבץ. נתונים שהתפרסמו לאחרונה הראו כי בעיית ההיענות לטיפול להורדת כולסטרול היא כללית וכי עד 60% מהמטופלים מפסיקים טיפול או מפחיתים מינון כשנה לאחר התחלת הטיפול (8–10).

היענות לטיפול תרופתי מהווה אתגר לרופא ולמטופל כאחד. במיוחד כשמדובר בטיפול למצב רפואי חסר סימפטומים, כמו רמות גבוהות של שומנים בדם. מחקרים קודמים שנערכו בקרב מטופלים הצביעו שחוסר התמדה בטיפול מוסבר ע"י החולים בחוסר אמונה לגבי התועלת בטיפול בסטטינים, בצורך בטיפול בסטטינים, חשש מתופעות לוואי , הערכת יתר של אפקטיביות בשינוי תזונתי, ניסיון שלילי קודם עם טיפול תרופתי, אתגרים פסיכולוגים ופגיעה קוגניטיבית (11,12). בקרב מטופלים שהפסיקו את הטיפול, תופעות הלוואי, ובעיקר תופעות לוואי הקשורות לכאבי שרירים, מהוות את הסיבה הנפוצה ביותר המדווחת על-ידי מטופלים להפסקת הטיפול. ורבים מהמטופלים שמפסיקים את הטיפול התרופתי, בשל תופעות הלוואי, עושים זאת על-פי שיקול דעתם או מבלי לדבר תחילה עם הרופא שלהם (13).

למרות שמטופלים אכן חווים תופעות לוואי מנטילת הסטטינים, רוב הדיווחים עשויים לייצג תגובת נוצבוNOCEBO - זירוז ההופעה או החמרה של סימפטומים הנגרמים על-ידי ציפיות המטופל מהטיפול (14). במאמר שהופיע ב-LANCET המדגיש את תגובת הנוסבו, נבדקו תופעות הלוואי שדווחו לגבי אלפי חולים שהשתתפו בזרוע הטיפול בליפידים של מחקר הASCOT . בשלב הראשון של המחקר, בזמן שהמטופלים קיבלו סטטינים באופן סמוי לא היו יותר תלונות על כאבי שרירים מאשר במתן אינבו. לעומת זאת, בשלב השני כשהמטופלים טופלו באופן גלוי הדיווחים על תופעות הלוואי עלו משמעותית (15). כלומר, מדובר בהשפעה המשקפת שינויים בפסיכוביולוגיה האנושית (של המוח, הגוף וההתנהגות) יותר מאשר השפעה של התרופה (16). לדוגמה, דיווח על כאבים עשוי להיות תוצאה של דיווחים שליליים על סטטינים באמצעי התקשורת, או הבנה שגויה של מטופלים בנוגע לתופעות לוואי אפשריות הקשורות לסטטינים (17).

הסיבות לחוסר היענות ואי התמדה מורכבות וניתן לסווגן לשלוש קטגוריות: גורמים הקשורים למטופל, גורמים הקשורים לרופא וגורמים הקשורים למערכת הבריאות (18). בין אלה, גורמים הקשורים למטופל עשויים להיות המשמעותיים ביותר (19). יש מספר רב של גורמים הקשורים למטופל, אשר עשויים להשפיע על התנהגות נטילת הסטטינים שלו, באופן חיובי או שלילי. למשל, מאפיינים דמוגרפים של המטופל, כמו גזע, מצב משפחתי, מוצא אתני, מצב חברתי-כלכלי; אוריינות בריאותית של המטופל; אתגרים חברתיים ו/או פסיכולוגיים; תועלת נתפסת של התרופה; אמונות על התרופה; מוטיבציה ועוד. באופן ספציפי, עבור היענות והתמדה בנטילת סטטינים, המנבאים השכיחים ביותר הם: גיל, מין, גזע, הכנסה, תחלואה נלווית, אמונות וגורמי סגנון חיים (11,12,19–23). באופן לא מפתיע, ההיענות לסטטינים גבוהה יותר כאשר למטופלים יש היסטוריה של מחלות לב וכלי דם ובעלי מספר גורמי סיכון קרדיווסקולריים מלבד רמות גבוהות של (21,24)LDL-C, אבל אפילו בקרב מטופלים שאובחנו עם מחלה קרדיווסקולארית, ההיענות לטיפול בסטטינים נותרת נמוכה (25). מחלות קיימות כמו סוכרת ויתר לחץ דם יכולות לנבא היענות טובה יותר. כמו כן, מן הספרות עולה כי נשים ובעלי הכנסה נמוכה, בסיכון גבוה יותר לחוסר היענות בהשוואה לגברים ולבעלי הכנסה גבוהה (21).

קיימת ספרות ענפה על הקשר בין משתנים סוציו-דמוגפיים והיענות לטיפול, אך מעט ראיות מצביעות על מצב משפחתי כמנבא להיענות נמוכה לטיפול בסטטינים (26,27). נישואים הם מערכת היחסים העיקרית למבוגרים וזוהו כהקשר חברתי לבריאות פיזית (28–30), בריאות הנפש (31) ולתמותה מופחתת (32). בני זוג עשויים לפתח תנאים בריאותיים דומים משום שהם חולקים סביבה משותפת, כלומר הרגלי בריאות דומים, אירועי חיים ומצב חברתי-כלכלי. ניתן להניח שבני זוג אינם קשורים מבחינה גנטית, ולכן, קשרים שנצפו בבני זוג מעידים על כך שהסביבה המשותפת שלהם היא התורמת העיקרית לתוצאות בריאות דומות. מתוצאות מחקרים על התנהגויות דומות בבני זוג, עולה כי זוגות נשואים דומים בהתנהגויות בריאותיות רבות, כולל עישון (33,34), שתיית אלכוהול (33,35), שימוש בחומרים בלתי חוקיים (36,37), פעילות גופנית (35,38–40), דיאטה (35,38,39), וצריכת שירותי רפואה מונעת לבעיות רפואיות שונות (38). יתר על כך, קיימות אף ראיות ממחקרי אורך על הקשר בין בני זוג גם בשינוי התנהגותם הבריאותית (41–43). מספר מחקרים הראו שהתנהגות בן הזוג הינה מנבא חזק לשינוי התנהגות בריאותית, כאשר אנשים נוטים לשפר את התנהגותם אם התנהגות בני זוגם בריאה, וסביר יותר שהם ינקטו בהתנהגות לא בריאה אם התנהגות בני זוגם איננה בריאה (44–46). למשל, מחקר שניתח שינויים בהרגלי עישון, שתיית אלכוהול, פעילות גופנית, בדיקות כולסטרול והתחסנות נגד שפעת, מצא שכשאחד מבני הזוג משפר את התנהגותו, עולה הסבירות שבן הזוג השני ישפר את התנהגותו גם כן (42). עקב כך, בוצעו מחקרים שמטרתם להבין לאיזה מבני הזוג יש השפעה רבה יותר על האחר, אולם הספרות מעלה תוצאות סותרות, ואין עדות ישירה לדומיננטיות מגדרית (34,38,47–49).

למרות הספרות הנרחבת אודות הקשר שבין זוגיות ובריאות, קיימים מעט נתונים מחקריים עדכניים על הקשר שבין בני זוג להתנהגות בריאותית, ובמיוחד, התנהגות נטילת תרופות מסוג סטטינים. הבנה טובה יותר של הגורמים לחוסר ההיענות והתמדה בקרב המטופלים בסטטינים, עשויה לסייע במיקוד התערבויות מקדמות היענות.

# **שיטות המחקר**

**Data sources and study population**

איסוף הנתונים עבור מחקר עוקבה רטרוספקטיבי זה, בוצע על ידי שימוש במאגרי המידע של קופת החולים ״מכבי שירותי בריאות״. מאגר הנתונים מבוסס רשומות רפואיות של למעלה מ-2.3 מיליון מבוטחים. מכבי שירותי בריאות היא אחת מארבע קופות החולים הפועלות בישראל מתוקף חוק ביטוח הבריאות הממלכתי, וחבריה מהווים כ-25% מכלל אוכלוסיית ישראל. מאגר הנתונים של הקופה מכיל את אבחנות המטופלים, תוצאות בדיקות המעבדה שלהם, ומידע אודות כמות משיכת המרשמים של המטופלים בבתי המרקחת השונים, הן של מכבי שירותי בריאות והן של בתי מרקחת עצמאיים העובדים עם הקופה.

אוכלוסיית המחקר הוגדרה ככל מבוטחי קופת החולים מכבי שירותי בריאות, בני 30 ומעלה, אשר נרשם להם לראשונה מרשם לרכישת תרופה מסוג סטטינים (3-hydroxy-3- methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor )בין ה-1 בינואר, 2000 וה-31 בדצמבר, 2010, והיו מבוטחים ברציפות בקופה זו לפחות ב-12 החודשים לפני שהמרשם לסטטינים ניתן לראשונה (תאריך המרשם הראשון לסטטינים מוגדר כיום האינדקס). מבוטחים אשר רכשו סטטינים לפני תקופת המחקר לא נכללו.

The study protocol was approved by the ??

האם להוסיף גם את זה?

## **Study variables**

עבור כל מטופל נאספו משתנים סוציו-דמוגרפים הבאים: גיל, מין, מקום מגורים, מגזר, מצב חברתית-כלכלי (ses) עישון, הפרש גילאי בני הזוג. בנוסף, נאספו משתנים קליניים מרשם מחלות לב וכלי דם של מכבי שירותי בריאות: מחלת לב כלילית (IHD), סוכרת (Diabetes), אי ספיקת כליות כרונית (CKD), היסטוריה של שבץ מוחי (CVA,TIA), יתר לחץ דם (HT), ואינדקס התחלואה של צ'ארלסון( CCI)

 על מנת להעריך סטטוס דבקות לטיפול בסטטינים, נאספו כל מרשמי הסטטינים שנופקו במהלך השנה הראשונה של הטיפול, מכל סוג (גם אם הוחלף באותה קבוצה טיפולית), וחולקו בסך הימים של תקופת המעקב (365 יום). המשתנה נקבע עפ"י מדד סטנדרטי של פרופורציית אחוז כיסוי בימי המעקב Proportion of Days Covered (PDC) (52) אשר הוגדר כדיכוטומי: דבקות מלאה (PDC≥80%); אי-דבקות (PDC<80%).

כמו כן חושב המשתנה דבקות בבני הזוג- משתנה קטגוריאלי עם 4 רמות, לפי המשתנים של סטטוס הדבקות בטיפול בסטטינים בשנה הראשונה של המטופל ושל בן הזוג.

## **Statistical analysis**

על-מנת לבחון את הקשר, בין אי-דבקות בטיפול בסטטינים של בן זוג לבין אי-דבקות בטיפול בסטטינים של משתמש חדש, לפי משתנים דמוגרפיים, נערכה השוואה בין קבוצות סטטוס הדבקות בטיפול בסטטינים בבני זוג בוצעה עבור המשתנים הקטגוריאליים באמצעות מבחן Fishers' Exact Test וכן, נבדקה רמת הסיכון לאי-דבקות באמצעות Odds Ratio בין יחס אי-דבקות כאשר בן הזוג לא דבק בטיפול לבין הקבוצה בה בן הזוג דבק בטיפול, כאשר כל קבוצה דמוגרפית הוחזקה קבוע.

לשם בחינה כוללת של השפעת סטטוס הדבקות בטיפול בסטטינים של בן/בת הזוג על אי דבקות בטיפול במשתמשים חדשים בסטטינים בוצע ניתוח רב משתני באמצעות רגרסיה לוגיסטית (Generalized Linear Model) לגבי המשתנים שנמצאו מובהקים בניתוח החד משתני. כיוון שכולם נכנסו למודל, בוצע ניתוח נוסף שגרע שלושה משתנים שבניתוח הרב-משתני לא היו מובהקים. כמו כן, בוצעה אנליזה שלוקחת בחשבון אינטרקציה בין המשתנים הבלתי תלויים והמשתנה דבקות בן הזוג. ולאחר מכן, ריבוד לתת הקבוצות השונות: מין, קטגוריות גיל, CCI, SES, מחלת לב כלילית ומגזר. הנתונים נותחו באמצעות גרסת 23.0 של IBM SPSS.

# **תוצאות**

## סיכום נתוני אוכלוסיית המחקר:

בעיבוד הנתונים נכללו 45,252 זוגות של משתמשים חדשים בסטטינים, שבני זוגם כבר מטופלים בסטטינים במסגרת קופת חולים מכבי שירותי בריאות. הגיל הממוצע בקרב המטופלים היה 58.47 (ס"ת 9.4), כאשר 56.4% היו נשים (טבלה 1). נמצא כי 61.3% מאוכלוסיית המחקר אינם דבקים באופן מלא בטיפול (PDC קטן מ%80).

טבלה 1: מאפייני אוכלוסיית המחקר

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Variables** | **Category** | **Total (N= 45252; 100%)** |
| mean (SD) ,גיל |  | 58.47 (9.40) |
| קטגוריות גיל | <45 | 3,121 (6.9%) |
| 45-54 | 13,488 (29.8%) |
| 55-64 | 17,849 (39.4%) |
| 65-74 | 8,619 (19.0%) |
| 75-84 | 1,993 (4.4%) |
| ≥85 | 182 (0.4%) |
| מין | זכר | 19,744 (43.6%) |
| נקבה | 25,508 (56.4%) |
| SES | נמוך | 8,107 (17.9~~%~~) |
| בינוני | 18,468 (40.8%) |
| גובה | 18,677 (41.3%) |
| אזור מגורים | צפון | 9,214 (20.4%) |
| מרכז | 28,849 (63.8%) |
| דרום | 7,189 (15.9%) |
| מגזר | חרדי | 1,900 (4.2%) |
| ערבי | 2,436 (5.4%) |
| רוסי | 5,053 (11.2%) |
| אחר | 35,863 (79.3%) |
| Ever smoked | never smoked/unknown | 32,627 (72.1%) |
| ever smoked | 12,625 (27.9%) |
| סוכרת | כן | 7,883 (17.4%) |
| לא | 37,369 (82.6%) |
| CKD אי ספיקת כליות | כן | 9,006 (19.9%) |
| לא | 36,246 (80.1%) |
| שבץ מוחי CVA | כן | 457 (1.0%) |
| לא | 44,795 (99.0%) |
| שבץ מוחי TIA | כן | 365 (0.8%) |
| לא | 44,887 (99.2%) |
| מחלת לב כלילית/איסכמית | כן | 2,041 (4.5%) |
| לא | 43,211 (95.5%) |
| יתר לחץ דם | כן | 18,816 (41.6%) |
| לא | 26,436 (58.4%) |
| CCI score | 0 | 23,531 (52.0%) |
| 1-2 | 16,828 (37.2%) |
| 3-4 | 3,774 (8.3%) |
| ≥5 | 1,119 (2.5%) |
| סטטוס הדבקות בטיפול של המטופל | דבקות | 17,506 (38.7%) |
| אי-דבקות | 27,746 (61.3%) |
| סטטוס הדבקות בטיפול של בן/בת הזוג | דבקות | 18,430 (40.7%) |
| אי-דבקות | 26,822 (59.3%) |
| הפרש גילאי בני הזוג mean (SD) |   | 0.62(4.925) |
| הפרש גילאי בני הזוג | בן הזוג מבוגר מהמטופל ביותר מ10 שנים | 1,005 (2.2%) |
| בן הזוג מבוגר מהמטופל ב6-9 שנים | 3,222 (7.1%) |
| בן הזוג מבוגר מהמטופל ב4-5 שנים | 3,792 (8.4%) |
| בן הזוג מבוגר מהמטופל ב2-3 שנים | 5,853 (12.9%) |
| פער של עד שנה 1 בין בני הזוג | 12,694 (28.1%) |
| המטופל מבוגר מבן הזוג ב2-3 שנים | 7,416 (16.4%) |
| המטופל מבוגר מבן הזוג ב4-5 שנים | 5,081 (11.2%) |
| המטופל מבוגר מבן הזוג ב6-9 שנים | 4,530 (10.0%) |
| המטופל מבוגר מבן הזוג ביותר מ10 שנים | 1,659 (3.7%) |

בניתוח אוכלוסיית המחקר נמצאו 8,512 מקרים בהם המטופל דבק בטיפול ובן הזוג לא דבק בטיפול, 9,436 מקרים בהם המטופל לא דבק בטיפול ובן הזוג דבק בטיפול, 8,994 מקרים בהם המטופל ובן הזוג דבקים בטיפול, ו-18,310 בהם הן המטופל והן בן הזוג לא דבקים בטיפול (תרשים 2).

תרשים 2: צירופי הדבקות השונים בין המשתמש לבין בן הזוג

## הקשר בין דבקות בטיפול בסטטינים לבין דבקות בטיפול של בן הזוג לפי משתנים דמוגרפיים

טבלה מספר 2 מתארת את אחוז חוסר הדבקות בטיפול כאשר בן הזוג דבק או אינו דבק בטיפול.

כאשר בן הזוג אינו דבק בטיפול, 69.5% מהגברים אינם דבקים בטיפולOR= 2.096 (1.976-2.222) (p<.001). כלומר, פי 2 מהגברים אינם דבקים בטיפול אם בת הזוג אינה דבקה בטיפול, ביחס לקבוצה בה בת הזוג כן דבקה בטיפול. יחס דומה נמצא אצל הנשים. 63.6% מהנשים אינן דבקות בטיפול כאשר בן הזוג שלהם לא דבק בטיפול OR= 2.097 (1.990-2.209) (p<.001).

**טבלה 2: אחוזי דבקות בטיפול של מטופל כאשר בן/בת הזוג דבק או לא דבק בטיפול, לפי משתנים דמוגרפיים**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  |  | **Suboptimal Adherent Patient (PDC<80)** | **Adherent Patient (PDC**≥**80%)** |
| **Variables** | **Category** | **Suboptimal Adherent Partner (PDC<80%)** | **Adherent Partner (PDC**≥**80%)** | **Suboptimal Adherent Partner (PDC<80%)** | **Adherent Partner (PDC**≥**80%)** | **OR (95% CI)** | **Fisher's Exact Test p** |
| מין | זכר | 69.5% | 30.5% | 52.0% | 48.0% | 2.096(1.976-2.222) | <0.001 |
| נקבה | 63.6% | 36.4% | 45.5% | 54.5% | 2.097(1.990-2.209) | <0.001 |
| SES | נמוך | 72.8% | 27.2% | 55.5% | 44.5% | 2.145(1.947-2.362) | <0.001 |
| בינוני | 70.0% | 30.0% | 52.6% | 47.4% | 2.103(1.977-2.238) | <0.001 |
| גובה | 57.9% | 42.1% | 43.1% | 56.9% | 1.818(1.714-1.927) | <0.001 |
| אזור מגורים | צפון | 66.3% | 33.7% | 47.9% | 52.1% | 2.141(1.964-2.334) | <0.001 |
| מרכז | 64.3% | 35.7% | 47.3% | 52.7% | 2.004(1.910-2.102) | <0.001 |
| דרום | 72.0% | 28.0% | 55.6% | 44.4% | 2.054(1.856-2.272) | <0.001 |
| מגזר | חרדי | 64.3% | 35.7% | 49.3% | 50.7% | 1.855(1.37-2.240) | <0.001 |
| ערבי | 73.0% | 27.0% | 50.5% | 49.5% | 2.651(2.220-3.166) | <0.001 |
| רוסי | 73.5% | 26.5% | 55.3% | 44.7% | 2.243(1.986-2.532) | <0.001 |
| אחר | 64.4% | 35.6% | 47.6% | 52.4% | 1.989(1.905-2.076) | <0.001 |
| Ever smoked | never smoked/unknown | 65.1% | 34.9% | 47.4% | 52.6% | 2.068(1.976-2.164) | <0.001 |
| ever smoked | 68.3% | 31.7% | 51.8% | 48.2% | 2.004(1.861-2.157) | <0.001 |
| סוכרת | כן | 68.5% | 31.5% | 50.5% | 49.5% | 2.124(1.938-2.328) | <0.001 |
| לא | 65.6% | 34.4% | 48.1% | 51.9% | 2.053(1.967-2.143) | <0.001 |
| CKD אי ספיקת כליות | כן | 62.6% | 37.4% | 46.4% | 53.6% | 1.935(1.779-2.106) | <0.001 |
| לא | 66.7% | 33.3% | 49.3% | 50.7% | 2.060(1.972-2.152) | <0.001 |
| שבץ מוחי CVA | כן | 68.1% | 31.9% | 52.3% | 47.7% | 1.947(1.321-2.870) | 0.001 |
| לא | 66.0% | 34.0% | 48.6% | 51.4% | 2.054(1.975-2.135) | <0.001 |
| שבץ מוחי TIA | כן | 71.7% | 28.3% | 52.8% | 47.2% | 2.267(1.463-3.511) | <0.001 |
| לא | 66.0% | 34.0% | 48.6% | 51.4% | 2.051(1.973-2.132) | <0.001 |
| מחלת לב כלילית/איסכמית | כן | 70.1% | 29.9% | 57.6% | 42.4% | 1.729(1.421-2.104) | <0.001 |
| לא | 65.9% | 34.1% | 47.9% | 52.1% | 2.104(2.022-2.189) | <0.001 |
| יתר לחץ דם | כן | 65.3% | 34.7% | 48.8% | 51.2% | 1.976(1.863-2.096) | <0.001 |
| לא | 66.4% | 33.6% | 48.5% | 51.5% | 2.100(1.993-2.212) | <0.001 |
| CCI score | 0 | 66.0% | 34.0% | 47.0% | 53.0% | 2.184(2.067-2.308) | <0.001 |
| 1-2 | 66.7% | 33.3% | 50.1% | 49.9% | 1.990(1.869-2.119) | <0.001 |
| 3-4 | 64.0% | 36.0% | 50.4% | 49.6% | 1.749(1.535-1.993) | <0.001 |
| ≥5 | 62.2% | 37.8% | 46.7% | 53.3% | 1.875(1.476-2.380) | <0.001 |
| גיל | <45 | 72.3% | 27.7% | 54.7% | 45.3% | 2.165(1.818-2.579) | <0.001 |
| 45-54 | 68.4% | 31.6% | 51.8% | 48.2% | 2.015(1.871-2.170) | <0.001 |
| 55-64 | 64.7% | 35.3% | 48.5% | 51.5% | 1.949(1.834-2.071) | <0.001 |
| 65-74 | 62.4% | 37.6% | 45.5% | 54.5% | 1.986(1.823-2165) | <0.001 |
| 75-84 | 59.2% | 40.8% | 45.1% | 54.9% | 1.766(1.479-2.109) | <0.001 |
| ≥85 | 52.9% | 47.1% | 38.9% | 61.1% | 1.759(0.976-3.170) | 0.06 |
| הפרש גילאי בני הזוג | בן הזוג מבוגר מהמטופל ביותר מ10 שנים | 73.9% | 26.1% | 50.8% | 49.2% | 2.736(2.099-3.565) | <0.001 |
| בן הזוג מבוגר מהמטופל ב6-9 שנים | 68.4% | 31.6% | 52.6% | 47.4% | 1.948(1.687-2.250) | <0.001 |
| בן הזוג מבוגר מהמטופל ב4-5 שנים | 68.1% | 31.9% | 50.6% | 49.4% | 2.083(1.823-2.379) | <0.001 |
| בן הזוג מבוגר מהמטופל ב2-3 שנים | 69.0% | 31.0% | 51.3% | 48.7% | 2.108(1.892-2.347) | <0.001 |
| פער של עד שנה 1 בין בני הזוג | 66.0% | 34.0% | 49.3% | 50.7% | 1.997(1.857-2.148) | <0.001 |
| המטופל מבוגר מבן הזוג ב2-3 שנים | 64.5% | 35.5% | 46.7% | 53.3% | 2.074(1.884-2.284) | <0.001 |
| המטופל מבוגר מבן הזוג ב4-5 שנים | 64.1% | 35.9% | 45.5% | 54.5% | 2.141(1.904-2.406) | <0.001 |
| המטופל מבוגר מבן הזוג ב6-9 שנים | 64.5% | 35.5% | 45.6% | 54.4% | 2.168(1.914-2.454) | <0.001 |
| המטופל מבוגר מבן הזוג ביותר מ10 שנים | 59.9% | 40.1% | 41.8% | 58.2% | 2.073(1.691-2.542) | <0.001 |

## ניתוח רב משתני:

בכדי לבחון את ההשפעה של סטטוס דבקות בן הזוג שכבר מטופל בסטטינים (דבק /לא דבק) על הסיכוי של הנבדק לאי-דבקות בטיפול בסטטינים (PDC<0.8), בוצעה רגרסיה לוגיסטית (טבלה 3). במודל הרגרסיה הוכנסו משתנים בלתי-תלויים שנמצאו בניתוח החד משתני בעלי קשר מובהק לרמת אי הדבקות של הנבדק (טבלה 2).

המשתנה הנבחן בהשערה הינו, אי-דבקות בן הזוג. יתר המשתנים הינם ערפלנים שהכנסתם לרגרסיה נטרלה את השפעתם כך שקבוצת הדבקים בסטטינים הינה מותאמת מבחינה דמוגרפית לקבוצה שאינה דבקה בטיפול בסטטינים (במקום דגימה באמצעות Matching).

 נמצא כי המשתנה אי-דבקות בן הזוג (מסומן בפונט Bold בטבלאות הנ"ל), הינו משפיע באופן מובהק. זאת, גם לאחר נטרול כל יתר המשתנים. נמצא כי אי-דבקות של בן/בת הזוג יכול להעלות את הסיכוי לחוסר היענות של משתמש חדש ב-96% (p<0.0001). במילים אחרות, אם למטופל (משתמש חדש בסטטינים) בן זוג שכבר מטופל בסטטינים ואינו דבק בטיפול התרופתי, הסיכון שלו לא להתמיד בטיפול בעצמו הוא פי 1.96.

בבחינת האינטראקציה בין המשתנה דבקות בן הזוג לבין שאר המשתנים (נספח 1), ובהתחשב בריבוי ההשוואות אפשר לומר שרק CCI יצא משמעותי. טבלה 5 מציגה תוצאות רגרסיה עבור חוסר דבקות בטיפול בסטטינים בקרב משתמשים חדשים בריבוד לפי CCI. נמצא שההשפעה של בני זוג היא בעיקר בחולים ללא מחלה כרונית OR= 2.048 (1.934-2.168) (p<.001) (כלומר משתמשים חדשים אשר מקבלים טיפול בסטטינים כמניעה ראשונית וללא מחלות רקע). תוצאות רגרסיה עבור חוסר דבקות בטיפול בסטטינים בקרב משתמשים חדשים בריבוד לפי מין ולפי קטגוריות גיל מוצגות בטבלאות 6 ו7, אף על פי שבבחינת האינטראקציה לא נמצאו מובהקים. ניתן לראות שקיימת השפעה דומה של דבקות בני הזוג על דבקות המטופל בשני המינים, עבור זכר OR= 1.988 (1.871-2.113) (p<.001), ועבור נקבה OR= 1.988 (1.871-2.113) (p<.001), ושההשפעה של בני זוג היא בעיקר בקרב הצעירים OR= 2.257 (1.874-2.719) (p<.001). תוצאות רגרסיה עבור חוסר דבקות בטיפול בסטטינים בקרב משתמשים חדשים בריבוד לתת הקבוצות השונות: SES, מחלת לב כלילית ומגזר, ניתן לראות בנספח 2.

טבלה 3: תוצאות רגרסיה עבור חוסר דבקות בטיפול בסטטינים בקרב משתמשים חדשים.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Variables |  | OR | 95% CI for OR |  |
| Lower | Upper | *P* |
|  תוצאות רגרסיה עבור חוסר דבקות בטיפול בסטטינים בקרב משתמשים חדשים  |
| אזור מגורים | דרום | 1.018 | 0.950 | 1.091 | 0.614 |
| מרכז | 0.969 | 0.919 | 1.022 | 0.244 |
| צפון | 1 [Reference] |   |   |   |
| SES | גבוה | 0.644 | 0.600 | 0.692 | <0.001 |
| בינוני | 0.881 | 0.825 | 0.940 | <0.001 |
| נמוך | 1 [Reference] |   |   |   |
| מגזר | חרדי | 0.897 | 0.804 | 1.000 | 0.050 |
| רוסי | 1.024 | 0.955 | 1.098 | 0.510 |
| ערבי | 0.965 | 0.867 | 1.074 | 0.511 |
| אחר | 1 [Reference] |   |   |   |
| סטטוס הדבקות בבן/בת הזוג | אי דבקות בטיפולPDC<80%)) | **1.959** | **1.881** | **2.039** | **<0.001** |
|  | גיל, פר שנה | 0.981 | 0.978 | 0.983 | <0.001 |
|  | נקבה | 1.172 | 1.112 | 1.235 | <0.001 |
|  | מעשן/עישן בעבר | 0.991 | 0.948 | 1.036 | 0.693 |
|  | סוכרת | 0.737 | 0.695 | 0.781 | <0.001 |
|  | CKD | 0.973 | 0.923 | 1.026 | 0.313 |
|  | CVA | 0.677 | 0.553 | 0.828 | <0.001 |
|  | TIA | 0.703 | 0.564 | 0.877 | 0.002 |
|  | IHD | 0.350 | 0.316 | 0.386 | <0.001 |
|  | BP | 0.673 | 0.645 | 0.702 | <0.001 |
|  | ליחידה, CCI | 0.914 | 0.884 | 0.944 | <0.001 |
|   | הפרש גילאי בני הזוג | 0.992 | 0.986 | 0.997 | 0.002 |

תרשים 3: היחס הצולב של דבקות בן הזוג, ושל המשתנים הקטוגריאלים: אזור מגורים, SES ומגזר.

**טבלה 4: תוצאות רגרסיה עבור חוסר דבקות בטיפול בסטטינים בקרב משתמשים חדשים (משתנים מובהקים בלבד).**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Variables |  | OR | 95% CI for OR |  |
| Lower | Upper | *P* |
|  תוצאות רגרסיה עבור חוסר דבקות בטיפול בסטטינים בקרב משתמשים חדשים (משתנים מובהקים בלבד) |
| SES | גבוה | 0.636 | 0.593 | 0.682 | <0.001 |
| בינוני | 0.875 | 0.820 | 0.934 | <0.001 |
| נמוך | 1 [Reference] |   |   |   |
| מגזר | חרדי | 0.890 | 0.799 | 0.992 | 0.035 |
| רוסי | 1.037 | 0.968 | 1.110 | 0.298 |
| ערבי | 0.969 | 0.874 | 1.074 | 0.545 |
| אחר | 1 [Reference] |   |   |   |
| סטטוס הדבקות בבן/בת הזוג | אי דבקות בטיפול(PDC<80%) | **1.959** | **1.882** | **2.040** | **<0.001** |
|  | גיל, פר שנה | 0.980 | 0.978 | 0.983 | <0.001 |
|  | נקבה | 1.171 | 1.112 | 1.234 | <0.001 |
|  | סוכרת | 0.739 | 0.697 | 0.783 | <0.001 |
|  | CVA | 0.679 | 0.555 | 0.831 | <0.001 |
|  | TIA | 0.703 | 0.564 | 0.877 | 0.002 |
|  | IHD | 0.350 | 0.316 | 0.386 | <0.001 |
|  | BP | 0.673 | 0.646 | 0.702 | <0.001 |
|  | ליחידה, CCI | 0.910 | 0.882 | 0.939 | <0.001 |
|   | הפרש גילאי בני הזוג | 0.991 | 0.986 | 0.997 | 0.001 |

טבלה 5: תוצאות רגרסיה עבור חוסר דבקות בטיפול בסטטינים בקרב משתמשים חדשים בריבוד לפי CCI.

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Variables |  |  | OR | 95% CI for OR |  |
|   |   | Lower | Upper | *P* |
| תוצאות רגרסיה עבור חוסר דבקות בטיפול בסטטינים בקרב משתמשים חדשים לפי CCI. |
| 0 | סטטוס הדבקות בבן/בת הזוג | אי דבקות בטיפול (PDC<80%) | 2.048 | 1.934 | 2.168 | <0.001 |
| 1-2 | סטטוס הדבקות בבן/בת הזוג | אי דבקות בטיפול (PDC<80%) | 1.926 | 1.804 | 2.056 | <0.001 |
| 3-4 | סטטוס הדבקות בבן/בת הזוג | אי דבקות בטיפול (PDC<80%) | 1.705 | 1.491 | 1.949 | <0.001 |
| ≥5 | סטטוס הדבקות בבן/בת הזוג | אי דבקות בטיפול (PDC<80%) | 1.768 | 1.373 | 2.277 | <0.001 |

**טבלה 6: תוצאות רגרסיה עבור חוסר דבקות בטיפול בסטטינים בקרב משתמשים חדשים בריבוד לפי מין.**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Variables |  |  | OR | 95% CI for OR |  |
|   |   | Lower | Upper | *P* |
| תוצאות רגרסיה עבור חוסר דבקות בטיפול בסטטינים בקרב משתמשים חדשים לפי מגדר. |
| זכר | סטטוס הדבקות בבן/בת הזוג | אי דבקות בטיפול(PDC<80%) | 1.988 | 1.871 | 2.113 | <0.001 |
| נקבה | סטטוס הדבקות בבן/בת הזוג | אי דבקות בטיפול(PDC<80%) | 1.951 | 1.849 | 2.060 | <0.001 |

טבלה 7: תוצאות רגרסיה עבור חוסר דבקות בטיפול בסטטינים בקרב משתמשים חדשים בריבוד לפי קטגוריות גיל.

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Variables |  |  | OR | 95% CI for OR |  |
|   |   | Lower | Upper | *P* |
| תוצאות רגרסיה עבור חוסר דבקות בטיפול בסטטינים בקרב משתמשים חדשים לפי קטגוריות גיל. |
| <45 | סטטוס הדבקות בבן/בת הזוג | אי דבקות בטיפול(PDC<80%) | 2.257 | 1.874 | 2.719 | <0.001 |
| 45-54 | סטטוס הדבקות בבן/בת הזוג | אי דבקות בטיפול(PDC<80%) | 2.061 | 1.909 | 2.226 | <0.001 |
| 55-64 | סטטוס הדבקות בבן/בת הזוג | אי דבקות בטיפול(PDC<80%) | 1.927 | 1.809 | 2.052 | <0.001 |
| 65-74 | סטטוס הדבקות בבן/בת הזוג | אי דבקות בטיפול(PDC<80%) | 1.910 | 1.748 | 2.088 | <0.001 |
| 75-84 | סטטוס הדבקות בבן/בת הזוג | אי דבקות בטיפול(PDC<80%) | 1.715 | 1.429 | 2.059 | <0.001 |
| ≥85 | סטטוס הדבקות בבן/בת הזוג | אי דבקות בטיפול(PDC<80%) | 1.478 | 0.758 | 2.880 | 0.251 |

# **דיון**

ממצאי מחקר העוקבה הרטרוספקטיבי על היענות והתמדה (דבקות) בטיפול בסטטינים בקרב משתמשים חדשים, מצביעים על קשר בין דבקות בטיפול בסטטינים של המטופל/ת לבין הדבקות בטיפול של בן/ת הזוג. עולה מתוצאות המחקר, שכאשר בן/בת הזוג של המטופל/ת לא דבק/ה בטיפול, גם המטופל/ת מראה דבקות לא אופטימלית, ביחס לקבוצה בה בן/ת הזוג כן דבק/ה בטיפול.

מתוצאות המחקר עולה כי גברים שבנות הזוג שלהם אינה דבקה בטיפול, בעלי סיכון של פי שניים ומעלה לאי-דבקות בטיפול ביחס לגברים שבת זוגם דבקה בטיפול. יחס דומה ניתן לראות גם אצל הנשים- פי 2 מהנשים אינן דבקות בטיפול אם בן הזוג שלהם שכבר מטופל בסטטינים לא דבק בטיפול, ביחס לקבוצה בה בן הזוג כן דבק בטיפול. כלומר, משתמש חדש, בין אם הוא גבר או אישה, נוטה לחוסר דבקות בטיפול בסטטינים אם בן/בת הזוג שלו שכבר מטופל/ת בסטטינים, לא דבקים בטיפול. הממצא תואם למחקרים אחרים, שבחנו את השאלה לאיזה מבני הזוג יש השפעה רבה יותר על האחר, והתוצאות היו סותרות, אין עדות ישירה לדומיננטיות מגדרית(34,38,47–49).

הממצא העיקרי ממחקר זה הוא שדבקות בן הזוג משפיע באופן מובהק על דבקות המטופל. דבקות לא אופטימלית של בן/בת הזוג יכולה להעלות את הסיכוי לחוסר דבקות של משתמש חדש ב-96%. זאת, גם לאחר נטרול כל יתר המשתנים. כלומר, אם למטופל (משתמש חדש בסטטינים) בן זוג שכבר מטופל בסטטינים ואינו דבק בטיפול התרופתי, הסיכון שלו לא להתמיד בטיפול בעצמו הוא פי 1.96. למעשה, זהו המשתנה המנבא החזק ביותר לאי-דבקות בטיפול בסטטינים של משתמש חדש. הקשר הנצפה בהתנהגות בני הזוג תואם לספרות, בו קיימות עדויות רבות אודות התנהגויות דומות בבני זוג, והשפעת התנהגות בן/ת הזוג על האחר (33-43,44-46).

עוד עולה מתוצאות המחקר כי ההשפעה של בני זוג היא בעיקר בחולים ללא מחלה כרונית. כלומר, משתמשים חדשים אשר מקבלים טיפול בסטטינים כמניעה ראשונית וללא מחלות רקע, נוטים יותר להיות מושפעים מהתנהגות בני זוגם מאשר משתמשים עם תחלואה נלווית.

במחקר מצאנו קשר חיובי בין דבקות בטיפול בסטטינים של המטופל/ת לבין הדבקות בטיפול של בן/ת הזוג. קשר מסוג זה לא נבחן בעבר, אך קיימות עדויות שאנשים נוטים להתנהג בדומה לסובבים אותם, במיוחד לבני זוגם. קשר חיובי בין התנהגות בקרב בני זוג תועד עבור מגוון של התנהגויות הקשורות לבריאות, כולל עישון(33,34), שתיית אלכוהול(33,35), שימוש בחומרים בלתי חוקיים(36,37), פעילות גופנית(35,38–40), תזונה(35,38,39), וצריכת שירותי רפואה מונעת לבעיות רפואיות שונות(38). מחקרנו מחזק את המסקנה שיש קשר בין התנהגויות בריאות בין בני זוג.

קיימות תוצאות סותרות בספרות לגבי מי מבני הזוג משפיע יותר על האחר(34,38,47–49). תוצאות המחקר שלנו לא מספקות ראייה לדומיננטיות מגדרית. יחסי הסיכויים היו כמעט זהים, הן גברים והן נשים שבני/ות הזוג שלהם/ן אינם דבקים בטיפול, בעלי סיכון של פי שניים ומעלה לאי-דבקות בטיפול. מה שמצביע על כך כי עצם הימצאות בן זוג שמתנהג בצורה לא אופטימלית, משפיע על התנהגותו של המטופל, בין אם הוא גבר או אשה.

מחקר זה, בו תוקננו ערפלנים פוטנציאליים באמצעות מודל רב משתני, מחזק את המסקנה כי אי-דבקות של בן/בת הזוג יכול להעלות את הסיכוי לחוסר דבקות של משתמש חדש ב-96%. דבקות המטופלים מושפעת מאד מהתנהגות בני זוגם. לא קיים בספרות תיעוד של היענות והתמדת בן הזוג כמנבא היענות והתמדת המטופל, ומחקרנו מהווה ראייה ראשונית של השפעה זו. בני זוג מפגינים התנהגות בריאותית דומה, ושינוי בהתנהגותו של בן זוג אחד קשורה לעיתים קרובות לשינוי בהתנהגותו של הבן זוג האחר. עם זאת, אף מחקר לא השוו במפורש את ההשפעה של קיום בן זוג שלא דבק בטיפול בסטטינים על מטופל המתחיל טיפול בסטטינים בעצמו. במחקר אורך אנגלי, על 3,722 זוגות בגילאי 50 ומעלה, נחקרו גברים ונשים שלא הפגינו התנהגות בריאה בשלושה תחומים: עישון, פעילות גופנית, ודיאטה. מהמחקר עלה כי גברים ונשים נוטים לשנות את התנהגותם הבריאותית לחיובית יותר, אם בן זוגם גם שינה את התנהגותו לבריאה יותר (60). הסברים על הדמיון בהתנהגות בני הזוג כוללים את התופעה "assortative mating" שהיא הנטייה להתחתן עם בני זוג בעלי תוכונות דומות, סביבה משותפת ואורח חיים דומה (61).

במחקר מצאנו כי ההשפעה של בני הזוג על דבקות בטיפול, היא בעיקר בחולים ללא תחלואה נלווית. התוצאה תומכת במחקרים שהראו שאחד הגורמים התורמים לדבקות מיטבית הינו מספר גבוה יותר של תחלואה נלווית (62). במחקר שהתבסס על נתונים קליניים ממוחשבים, על 11,000 חולים בוגרים שאובחנו כסובלים מדיסליפדמיה מהונג קונג, עלה כי מספר גבוה יותר של מחלות רקע תרם לדבקות תרופתית אופטימלית (63). הסבר אפשרי הוא שככל שיש מספר גבוה יותר של תחלואה נלווית, המטופל מרגיש יותר חולה, והדבר מגדיל את החשיבות הנתפסת בעיניו לדבקות בטיפול תרופתי (או שכבר קיים הרגל של נטילת תרופות).

המחקר הינו מחקר עוקבה רטרוספקטיבי על היענות והתמדה בטיפול בסטטינים בקרב אוכלוסיה גדולה. גודל אוכלוסיה גדול מעלה את עוצמתו של המחקר ובכך נותן אפקט משמעותי לתוצאות שהתקבלו. הטיות הקשורות לתוצאות המחקר צומצמו בכך שמאפייני המטופלים בסטטינים נאספו ממסד הנתונים הממוחשב של קופת החולים מכבי שירותי בריאות, על ידי איסוף שיטתי של נתונים מקיפים לפני תחילת הטיפול בסטטינים.

השימוש במידע ממתן מרשמים כדי לחקור היענות והתמדה עלול להוביל להטיית מידע לא-דיפרנציאלית, מכיוון שנתונים אלו אינם לוקחים בחשבון את נטילת התרופות בפועל. נהוג להניח שחולים שרוכשים תרופות נוטלים אותם, למרות שקיים סיכון להערכת יתר של נטילת התרופות. עם זאת, התוקף של PDC עם סטטינים כמדד של נטילת תרופה נתמך על ידי מחקר קודם(55).

מגבלות המחקר כוללת את העובדה שהנתונים של מכבי לא כוללים מרשמים הניתנים מחוץ לקופה, עם זאת, מקרים כאלה צפויים להיות נדירים, מכיוון שהתרופה כלולה בסל הבריאות, וההשתתפות העצמית של מבוטחי קופת החולים מכבי מאד נמוכה.

על מנת להתגבר על הערפלנים השונים, בוצע ניתוח רגרסיה תוך תקנון לערפלנים פוטנציאליים. בנוסף, כדי למנוע הטית אינדיקציה (confounding by indication) בוצעה השוואה בין משתמשים, כלומר המחקר כלל רק מטופלים בסטטינים, וביצוע ניתוח רב משתני מתוקנן.

סיכום

לסיכום, הדבקות מדבקת, גברים ונשים מושפעים מאד מהתנהגות בני זוגם. ולכן יש לתכנן ולבחון התערבויות לשיפור ההיענות וההתמדה לטיפול התרופתי ששמות כמטרה את שני בני הזוג. כמו כן, יש צורך בבחינה נוספת, וצריך לנסות לכמת טוב יותר את מידת השפעת התנהגות בן הזוג האחד על התנהגותו של השני.

מספר מחקרים הראו שהתנהגות בן הזוג הינה מנבא חזק לשינוי התנהגות בריאותית, כאשר אנשים נוטים לשפר את התנהגותם אם התנהגות בני זוגם בריאה, וסביר יותר שהם ינקטו בהתנהגות לא בריאה אם התנהגות בני זוגם איננה בריאה(44–46) . בהתחשב בכך שזוגות נוטים לדווח על נכונות דומה לשינוי הרגלי בריאות, ולהביע אמון רב ביכולתם להשתנות אם גם בן הזוג שלהם מוכן להשתנות, אנחנו יכולים לצפות לשינוי התנהגותי מוצלח בבני זוג שבהם שני בני הזוג משתנים יחד (64).

תשומת לב רבה יותר להשפעות בני זוג, עשויה לסייע במיקוד התערבויות מקדמות היענות ולהגביר את היעילות של המאמצים, בין אם זה התערבות, טיפול או מדיניות, שמנסים לשפר את רמת הדבקות בטיפול תרופתי.

#

# **רשימת ספרות**

1. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, et al. Heart disease and stroke statistics—2016 update. Circulation. 2016;133(4):e38–360.

2. הלשכה המרכזית לסטטיסטיקה. שנתון סטטיסטי לישראל 2016 [Internet]. 2016 [cited 2017 Dec 27]. Available from: http://www.cbs.gov.il/shnaton67/shnaton67.pdf

3. נחמה גולדברגר, מרים אבורבה צח. סיבות מוות מובילות בישראל 2000-2014 [Internet]. 2017 [cited 2017 Dec 27]. Available from: https://www.health.gov.il/PublicationsFiles/Leading\_Causes\_2014.pdf

4. Townsend N, Wilson L, Bhatnagar P, Wickramasinghe K, Rayner M, Nichols M. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. Eur Heart J. 2016;37(42):3232–45.

5. Naci H, Brugts JJ, Fleurence R, Tsoi B, Toor H, Ades AE. Comparative benefits of statins in the primary and secondary prevention of major coronary events and all-cause mortality: a network meta-analysis of placebo-controlled and active-comparator trials. Eur J Prev Cardiol. 2013;20(4):641–57.

6. McConnachie A, Walker A, Robertson M, Marchbank L, Peacock J, Packard CJ, et al. Long-term impact on healthcare resource utilization of statin treatment, and its cost effectiveness in the primary prevention of cardiovascular disease: a record linkage study. Eur Heart J. 2013;35(5):290–8.

7. Mistry H, Morris S, Dyer M, Kotseva K, Wood D, Buxton M. Cost-effectiveness of a European preventive cardiology programme in primary care: a Markov modelling approach. BMJ Open. 2012;2(5):e001029.

8. Tong L, Hu H, Zhang S, Yan S, Lou M. Statin withdrawal beyond acute phase affected outcome of thrombolytic stroke patients: an observational retrospective study. Medicine (Baltimore). 2015;94(17).

9. Nielsen SF, Nordestgaard BG. Negative statin-related news stories decrease statin persistence and increase myocardial infarction and cardiovascular mortality: a nationwide prospective cohort study. Eur Heart J. 2015;37(11):908–16.

10. Serban M-C, Colantonio LD, Manthripragada AD, Monda KL, Bittner VA, Banach M, et al. Statin intolerance and risk of coronary heart events and all-cause mortality following myocardial infarction. J Am Coll Cardiol. 2017;69(11):1386–95.

11. Maningat P, Gordon BR, Breslow JL. How do we improve patient compliance and adherence to long-term statin therapy? Curr Atheroscler Rep. 2013;15(1):291.

12. Chee YJ, Chan HHV, Tan NC. Understanding patients’ perspective of statin therapy: Can we design a better approach to the management of dyslipidaemia? A literature review. Singapore Med J. 2014;55(8):416–21.

13. Cohen JD, Brinton EA, Ito MK, 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.

14. Häuser W, Hansen E, Enck P. Nocebo phenomena in medicine: their relevance in everyday clinical practice. Dtsch Arztebl Int. 2012;109(26):459.

15. Gupta A, Thompson D, Whitehouse A, Collier T, Dahlof B, Poulter N, et al. Adverse events associated with unblinded, but not with blinded, statin therapy in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial—Lipid-Lowering Arm (ASCOT-LLA): a randomised double-blind placebo-controlled trial and its non-randomised non-blind extension p. Lancet. 2017;389(10088):2473–81.

16. Tobert JA, Newman CB. The nocebo effect in the context of statin intolerance. J Clin Lipidol. 2016 Jul 1;10(4):739–47.

17. Pedro-Botet J, Rubiés-Prat J. Statin-associated muscle symptoms: beware of the nocebo effect. Lancet (London, England). 2017 Jun 24;389(10088):2445–6.

18. Brown MT, Bussell JK. Medication Adherence: WHO Cares? Mayo Clin Proc [Internet]. 2011 Apr;86(4):304–14. Available from: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0025619611600074

19. Chan DC, Shrank WH, Cutler D, Jan S, Fischer MA, Liu J, et al. Patient, Physician, and Payment Predictors of Statin Adherence. Med Care [Internet]. 2010 Mar;48(3):196. Available from: http://journals.lww.com/lww-medicalcare/Abstract/2010/03000/Patient,\_Physician,\_and\_Payment\_Predictors\_of.2.aspx

20. Mauskop A, Borden WB. Predictors of statin adherence. Curr Cardiol Rep. 2011;13(6):553–8.

21. Mann DM, Woodward M, Muntner P, Falzon L, Kronish I. Predictors of nonadherence to statins: a systematic review and meta-analysis. Ann Pharmacother. 2010;44(9):1410–21.

22. Lewey J, Shrank WH, Bowry ADK, Kilabuk E, Brennan TA, Choudhry NK. Gender and racial disparities in adherence to statin therapy: A meta-analysis. Am Heart J. 2013;165(5):678.e1.

23. Halava H, Korhonen MJ, Huupponen R, Setoguchi S, Pentti J, Kivimäki M, et al. Lifestyle factors as predictors of nonadherence to statin therapy among patients with and without cardiovascular comorbidities. Can Med Assoc J. 2014;186(12):E449–56.

24. Latry P, Molimard M, Dedieu B, Couffinhal T, Bégaud B, Martin-Latry K. Adherence with statins in a real-life setting is better when associated cardiovascular risk factors increase: a cohort study. BMC Cardiovasc Disord. 2011;11(1):46.

25. Ho PM, Bryson CL, Rumsfeld JS. Medication adherence: Its importance in cardiovascular outcomes. Circulation. 2009;119(23):3028–35.

26. Warren JR, Falster MO, Fox D, Jorm L. Factors influencing adherence in long‐term use of statins. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2013;22(12):1298–307.

27. Kulkarni SP, Alexander KP, Lytle B, Heiss G, Peterson ED. Long-term adherence with cardiovascular drug regimens. Am Heart J. 2006;151(1):185–91.

28. Di Castelnuovo A, Quacquaruccio G, Donati MB, De Gaetano G, Iacoviello L. Spousal concordance for major coronary risk factors: a systematic review and meta-analysis. Am J Epidemiol. 2008;169(1):1–8.

29. Waite LJ. Does marriage matter? Demography. 1995;32(4):483–507.

30. Schwandt HM, Coresh J, Hindin MJ. Marital status, hypertension, coronary heart disease, diabetes, and death among African American women and men: incidence and prevalence in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study participants. J Fam Issues. 2010;31(9):1211–29.

31. Townsend AL, Miller B, Guo S. Depressive symptomatology in middle-aged and older married couples: A dyadic analysis. Journals Gerontol Ser B Psychol Sci Soc Sci. 2001;56(6):S352–64.

32. Smith KR, Zick CD. Linked lives, dependent demise? Survival analysis of husbands and wives. Demography. 1994;31(1):81–93.

33. Wilson SE. The health capital of families: an investigation of the inter-spousal correlation in health status. Soc Sci Med [Internet]. 2002;55(7):1157–72. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0277953601002532

34. Homish GG, Leonard KE. Spousal influence on smoking behaviors in a US community sample of newly married couples. Soc Sci Med. 2005;61(12):2557–67.

35. Jurj AL, Wen W, Li H-L, Zheng W, Yang G, Xiang Y-B, et al. Spousal correlations for lifestyle factors and selected diseases in Chinese couples. Ann Epidemiol. 2006;16(4):285–91.

36. Low N, Cui L, Merikangas KR. Spousal concordance for substance use and anxiety disorders. J Psychiatr Res. 2007;41(11):942–51.

37. Homish GG, Leonard KE, Cornelius JR. Predictors of marijuana use among married couples: the influence of one’s spouse. Drug Alcohol Depend. 2007;91(2–3):121–8.

38. Homish GG, Leonard KE. Spousal influence on general health behaviors in a community sample. Am J Health Behav. 2008;32(6):754–63.

39. Macken LC, Yates B, Blancher S. Concordance of risk factors in female spouses of male patients with coronary heart disease. J Cardiopulm Rehabil [Internet]. 2000;20(6):361–8. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11144042

40. Di Castelnuovo A, Quacquaruccio G, Arnout J, Cappuccio FP, de Lorgeril M, Dirckx C, et al. Cardiovascular risk factors and global risk of fatal cardiovascular disease are positively correlated between partners of 802 married couples from different European countries: Report from the IMMIDIET project. Thromb Haemost. 2007;98(3):648–55.

41. Franks MM, Pienta AM, Wray LA. It takes two: marriage and smoking cessation in the middle years. J Aging Health. 2002;14(3):336–54.

42. Falba TA, Sindelar JL. Spousal concordance in health behavior change. Health Serv Res. 2008;43(1p1):96–116.

43. Merline AC, Schulenberg JE, O’Malley PM, Bachman JG, Johnston LD. Substance Use in Marital Dyads: Premarital Assortment and Change Over Time. J Stud Alcohol Drugs [Internet]. 2008;69(3):352–61. Available from: http://www.jsad.com/doi/10.15288/jsad.2008.69.352

44. Christakis NA, Fowler JH. The spread of obesity in a large social network over 32 years. n engl j med. 2007;2007(357):370–9.

45. Rosenquist JN, Murabito J, Fowler JH, Christakis NA. The spread of alcohol consumption behavior in a large social network. Ann Intern Med. 2010;152(7):426–33.

46. Christakis NA, Fowler JH. The Collective Dynamics of Smoking in a Large Social Network. N Engl J Med [Internet]. 2008 May;358(21):2249–58. Available from: http://content.nejm.org/cgi/content/abstract/358/21/2249

47. Pai C-W, Godboldo-Brooks A, Edington DW. Spousal Concordance for Overall Health Risk Status and Preventive Service Compliance. Ann Epidemiol [Internet]. 2010 Jul;20(7):539–46. Available from: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1047279710000840

48. Monden CWS, Lenthe F Van, Graaf ND De, Kraaykamp G. Partner’s and own education: Does who you live with matter for self-assessed health, smoking and excessive alcohol consumption? Soc Sci Med. 2003;57(10):1901–12.

49. Peek MK, Stimpson JP, Townsend AL, Markides KS. Well-being in older Mexican American spouses. Gerontologist. 2006;46(2):258–65.

50. המוסד לביטוח לאומי, מינהל המחקר והתכנון. דו"ח מסכם על ניהול קובץ בריאות בחודשים יוני - אוגוסט 2019 וחישוב מפתח החלוקה ליום 1.10.2019 [Internet]. 2019 Available from: <https://www.btl.gov.il/Mediniyut/Situation/haveruth1/2019/Pages/capitatia_102019.aspx>

51. הלמס. משפחות בישראל - נתונים לרגל יום המשפחה [Internet]. 2018. p. 7. Available from: http://www.cbs.gov.il/reader/newhodaot/hodaa\_template.html?hodaa=201811038

52. Caetano PA, Lam JMC, Morgan SG. Toward a standard definition and measurement of persistence with drug therapy: Examples from research on statin and antihypertensive utilization. Clin Ther. 2006;28(9):1411–24.

53. Burck L, Tsibel N. Characterization and classification of geographical units by the socio‐economic level of the population.&nbsp; Central Bureau of Statistics. Jerusalem: publication No. 1‐1‐2013;

54. Bates D, Maechler M, Bolker B, Walker S. lme4: Linear mixed-effects models using Eigen and S4. R package version 1.1-7, http://CRAN.R-project.org/package=lme4. R Packag version. 2014;

55. Shalev V, Goldshtein I, Halpern Y, Chodick G. Association Between Persistence with Statin Therapy and Reduction in Low‐Density Lipoprotein Cholesterol Level: Analysis of Real‐Life Data from Community Settings. Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther [Internet]. 2014 Jan;34(1):1–8. Available from: http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/phar.1326/abstract

56. Shalev V, Weil C, Raz R, Goldshtein I, Weitzman D, Chodick G. Trends in statin therapy initiation during the period 2000-2010 in Israel. Eur J Clin Pharmacol. 2014;70(5):557–64.

57. Svensson E, Nielsen RB, Hasvold P, Aarskog P, Thomsen RW. Statin prescription patterns, adherence, and attainment of cholesterol treatment goals in routine clinical care: a Danish population-based study. Clinical epidemiology. 2015;7:213.

58. Donnelly LA, Doney AS, Morris AD, Palmer CN, Donnan PT. Long‐term adherence to statin treatment in diabetes. Diabetic Medicine. 2008 Jul;25(7):850-5.

59. Natarajan N, Putnam RW, Yip AM, Frail D. Family practice patients’ adherence to statin medications. Canadian Family Physician. 2007 Dec 1;53(12):2144-5.

60. Jackson SE, Steptoe A, Wardle J. The influence of partner’s behavior on health behavior change: the English Longitudinal Study of Ageing. JAMA internal medicine. 2015 Mar 1;175(3):385-92.

61. Wilson SE. The health capital of families: an investigation of the inter-spousal correlation in health status. Social science & medicine. 2002 Oct 1;55(7):1157-72.

62. Ofori‐Asenso R, Ilomäki J, Tacey M, Si S, Curtis AJ, Zomer E, Bell JS, Zoungas S, Liew D. Predictors of first‐year nonadherence and discontinuation of statins among older adults: a retrospective cohort study. British journal of clinical pharmacology. 2019 Jan;85(1):227-35.

63. Wong MC, Jiang JY, Griffiths SM. Adherence to lipid lowering agents among 11,042 patients in clinical practice. Int J Clin Pract. 2011;65:741–8.

64. Franks MM, Shields CG, Lim E, Sands LP, Mobley S, Boushey CJ. I will if you will: similarity in married partners’ readiness to change health risk behaviors. Health Education & Behavior. 2012 Jun;39(3):324-31.