

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ

Katedra sociální a klinické farmacie

DIZERTAČNÍ PRÁCE

Význam hodnocení adherence k léčbě pomocí výpovědi pacienta
v posouzení účinnosti farmakoterapie

CHARLES UNIVERSITY IN PRAGUE

FACULTY OF PHARMACY IN HRADEC KRÁLOVÉ

Department of Social and Clinical Pharmacy

DOCTORAL THESIS

The Importance of Self-Reported Medication Adherence in the Evaluation
of the Effectiveness of Pharmacotherapy

Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem, které jsem vypracovala samostatně pod vedením svého školitele a konzultanta. Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem při zpracování čerpala, jsou uvedeny v seznamu použité literatury a v práci řádně citovány. Práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

26. 4. 2015

Mgr. Kateřina Ládová

Práce byla podpořena grantem Univerzity Karlovy v Praze (SVV 260 187).

Poděkování

Za vedení, cenné rady, připomínky a inspiraci děkuji své školitelce PharmDr. Petře Matoulkové, Ph.D. a vedoucímu Katedry sociální a klinické farmacie prof. RNDr. Jiřímu Vlčkovi, CSc. Děkuji také MUDr. Karlu Mackovi, CSc., PharmDr. Josefu Malému, Ph.D., PharmDr. Magdě Vytřísalové, Ph.D. a všem dalším spolupracovníkům, kteří jakkoli přispěli k této práci.

Za podporu a trpělivost během studia děkuji rovněž rodině a svým blízkým.

Obsah

| | |
|--|-----------|
| OBSAH | 5 |
| ABSTRAKT | 7 |
| ABSTRACT | 9 |
| 1. ÚVOD PRÁCE | 11 |
| 2. CÍL PRÁCE | 13 |
| 3. TEORETICKÁ ČÁST PRÁCE – SOUČASNÝ STAV POZNÁNÍ..... | 14 |
| 3.1. FENOMÉN ADHERENCE – TERMINOLOGIE A TAXONOMIE, VÝVOJ DEFINICE | 14 |
| 3.1.1. Compliance, non-compliance | 14 |
| 3.1.2. Adherence, non-adherence..... | 15 |
| 3.1.3. Perzistence, non-perzistence | 16 |
| 3.1.4. Konkordance | 17 |
| 3.1.5. Nový koncept taxonomie a terminologie adherence | 17 |
| 3.2. METODY MĚŘENÍ ADHERENCE | 20 |
| 3.2.1. Přímé metody..... | 20 |
| 3.2.2. Nepřímé metody | 21 |
| 3.3. FAKTORY OVLIVŇUJÍCÍ ADHERENCI K LÉČBĚ | 31 |
| 3.3.1. Oblasti výskytu a charakteristika faktorů s rizikem non-adherence | 31 |
| 3.3.2. Healthy adherer effect | 34 |
| 3.4. ADHERENCE K LÉČBĚ VYBRANÝCH ONEMOCNĚNÍ..... | 37 |
| 3.4.1. Kardiovaskulární onemocnění – adherence k léčbě statiny..... | 37 |
| 3.4.2. Adherence k léčbě osteoporózy | 40 |
| 4. PRAKTICKÁ ČÁST | 43 |
| 4.1. ANALÝZA ADHERENCE K LÉČBĚ STATINY – VALIDACE DOTAZNÍKU MARS-CZ..... | 43 |
| 4.1.1. Cíl práce..... | 43 |
| 4.1.2. Metodika | 43 |
| 4.1.3. Výsledky | 48 |
| 4.1.4. Diskuze | 55 |
| 4.1.5. Závěr..... | 60 |
| 4.2. NON-ADHERENCE K LÉČBĚ BISFOSFONÁTY U ŽEN S RIZIKEM OSTEOPOROTICKÉ ZLOMENINY – OBSERVAČNÍ STUDIE | 61 |
| 4.2.1. Cíl práce..... | 61 |
| 4.2.2. Metodika | 61 |
| 4.2.3. Výsledky | 64 |

| | | |
|-----------|--|-----------|
| 4.2.4. | Diskuze | 66 |
| 4.2.5. | Závěr | 71 |
| 5. | ZÁVĚR..... | 72 |
| 6. | SEZNAM ZKRATEK | 75 |
| 7. | SEZNAMY TABULEK A OBRÁZKŮ | 77 |
| 7.1. | SEZNAM TABULEK | 77 |
| 7.2. | SEZNAM OBRÁZKŮ..... | 78 |
| 8. | SEZNAM PUBLIKOVANÝCH VĚDECKÝCH A ODBORNÝCH PRACÍ..... | 79 |
| 8.1. | PRÁCE PUBLIKOVANÉ <i>IN EXTENSO</i> | 79 |
| 8.2. | ABSTRAKTA..... | 81 |
| 9. | DALŠÍ ODBORNÉ AKTIVITY | 83 |
| | LITERATURA..... | 84 |
| | PŘÍLOHA..... | 97 |

Abstrakt

Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra sociální a klinické farmacie

Kandidát: Mgr. Kateřina Ládová

Školitel: PharmDr. Petra Matoulková, Ph.D.; PharmDr. Magda Vytřísalová, Ph.D. (konzultant)

Název disertační práce: **Význam hodnocení adherence k léčbě pomocí výpovědi pacienta v posouzení účinnosti farmakoterapie**

Úvod a cíle: Adherence k léčbě je velmi variabilním faktorem, který může ovlivnit terapeutickou hodnotu léčiva. Především u chronických onemocnění představuje non-adherence problém, který může mít zdravotní, sociální, ale i ekonomické následky. V měření adherence je často využívána metoda výpovědi pacienta (VP), která je mimo jiné snadno aplikovatelná do výzkumu i do každodenní klinické praxe. Sledování adherence pomocí VP může přispět nejen k maximalizaci terapeutické účinnosti, ale i k minimalizaci rizika selhání terapie. Standardizace procesu měření je však nezbytná. Navíc, některé obtížně monitorovatelné faktory typu *healthy adherer effect* (HAE) odrážející tendenci pacientů pečovat o své zdraví mohou mít příznivý vliv na výstupy léčby. Tyto výsledky pak mohou být nesprávně přisouzeny analyzované terapii. Hlavními cíli této disertační práce proto bylo: **1)** zhodnotit literární doklady o významu HAE při hodnocení adherence k léčbě a výsledků farmakoterapeutických intervencí; **2)** ověřit psychometrické vlastnosti české verze dotazníku *Medication Adherence Report Scale* (MARS-CZ) u pacientů užívajících dlouhodobě statiny a zhodnotit vztah adherence k dosažení cílových hladin LDL cholesterolu (LDL-ch); **3)** analyzovat adherenci k léčbě a compliance k dávkovému režimu perorálních bisfosfonátů (BIS) pomocí dotazníků specificky uzpůsobených terapii osteoporózy.

Metodika: **1)** Pomocí systematického přehledu literatury z databází PubMed, EMBASE a *Cochrane Register of Controlled Trials* byly identifikovány randomizované kontrolované studie (RCT) a observační studie zabývající se problematikou HAE. Hodnocen byl vztah mezi HAE, adherencí k léčbě a zdravotními výstupy. **2)** V rámci prospektivní tříměsíční průřezové studie byli osloveni ambulantní pacienti dlouhodobě užívající statiny. Prostřednictvím anonymního strukturovaného rozhovoru byla mimo jiné analyzována adherence k léčbě pomocí MARS-CZ. Ke dni rozhovoru byl proveden sběr dat ze zdravotnické dokumentace pacientů stran osobní a lékové anamnézy a LDL-ch vyšetření. Na základě toho byly u pacientů stanoveny cílové hodnoty LDL-ch a výše kardiovaskulárního (KV) rizika. Testována byla spolehlivost a validita MARS-CZ a dále vztah mezi adherencí k léčbě, dosažením

cílového LDL-ch a velikostí KV rizika. Pro statistickou analýzu byly použity vybrané testy a hladina významnosti $p < 0,05$. **3)** V prospektivní multicentrické studii byla u žen ≥ 55 let s rizikem osteoporotické zlomeniny měřena adherence k léčbě pomocí *Osteoporosis Specific Morisky Medication Adherence Scale* (OS-MMAS). Compliance byla detekována ve vztahu k pěti instrukcím vzhledem k dávkovému režimu perorálních BIS. Analýza adherence byla doplněna o zhodnocení postojů pacientek k léčbě pomocí české verze *Beliefs about Medicines Questionnaire* (BMQ-CZ).

Výsledky: 1) Identifikováno bylo 7 studií (2 RCT a 5 kohortových studií). Výskyt HAE nekoreloval s mortalitou, nicméně jedna RCT detekovala přítomnost HAE ve vztahu k surogátu (kostní minerálová denzita). Design observačních studií byl založen na skupinovém účinku léčiv, přičemž ale ani zde nebyl HAE odhalen. Faktory potenciálně spojené s chováním pacientů (př. kouření, pravidelné prohlídky, očkování) s HAE jednoznačně nesouvisely. **2)** Ze 157 pacientů se 136 (86,6 %) zúčastnilo rozhovoru (67 mužů, průměrný věk 66,1 let; 69 žen, průměrný věk 65,9 let). Průměrné skóre MARS-CZ bylo 24,4 bodů, přičemž se projevilo pozitivní zkreslení (92,6 % pacientů vykazovalo vysokou adherenci k léčbě). Zaznamenány byly dostatečná vnitřní spolehlivost ($\alpha = 0,54$), silná *test-retest* stabilita ($r = 0,83$, $p < 0,001$; ICC = 0,63, 95% CI: 0,35–0,81) a pozitivní korelace s osmipoložkovým dotazníkem *Morisky Medication Adherence Scale* ($r = 0,62$, $p < 0,001$). Adherence podle MARS-CZ byla asociována s dosažením cílového LDL-ch a velikostí KV rizika ($p < 0,05$). To znamená, že pacienti, kteří nedosáhli cílového LDL-ch, vykazovali nízkou adherenci k léčbě a 89 % z nich bylo ve velmi vysokém KV riziku. **3)** Z 363 pacientek (průměrný věk 68,9 let) zahrnutých do konečné analýzy užívalo 36,6 % týdenní a 63,4 % měsíční BIS. Průměrné skóre OS-MMAS bylo 7,58 bodů. Adherence podle OS-MMAS korelovala pouze s BMQ-CZ *necessity* ($p < 0,01$). Compliance ke všem pěti instrukcím vykazovalo jen 43,5 % pacientek. Pacientky s měsíčními BIS měly nižší compliance k dostatečnému lačnění a setrvání ve vzpřímené poloze po užití BIS ($p < 0,001$).

Závěr: 1) Problematikou HAE se zabývalo jen málo studií, které neposkytly konzistentní závěry. Význam HAE lze očekávat zejména u zdravotních výstupů, které mohou být více ovlivněny chováním pacienta. Jedním z doporučení může být začlenit do metodiky observačních studií detekci tendence pacientů aktivně pečovat o své zdraví. **2)** MARS-CZ byl prokázán jako dostatečně přijatelný nástroj pro měření adherence k léčbě. V ambulantním prostředí může být použit pro včasné odhalení non-adherence u pacientů, u kterých nebylo dosaženo žádoucích výsledků terapie, a přispět tak ke zlepšení péče o chronicky léčené pacienty. **3)** Přes relativně vysokou adherenci podle OS-MMAS korelující však s potřebností léčby, většina pacientek nedodržovala správný dávkový režim BIS, což může vést k nižší absorpci a vyššímu výskytu nežádoucích účinků BIS.

Abstract

Charles University in Prague, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové

Department of Social and Clinical Pharmacy

Candidate: Mgr. Kateřina Láďová

Supervisor: PharmDr. Petra Matoulková, Ph.D.; PharmDr. Magda Vytřísalová, Ph.D. (Consultant)

Title of Doctoral Thesis: **The Importance of Self-Reported Medication Adherence in the Evaluation of the Effectiveness of Pharmacotherapy**

Introduction and Objective: Medication adherence (MA) is a highly variable factor affecting the response to the therapy. Especially in chronic disease, non-adherence presents a problem that may have health, social, and even economic consequences. Measuring MA is the most often performed by self-reported surveys which enables, among others, their simple application in research as well as in every day clinical practices. Self-reported MA monitoring may contribute to maximizing the effectiveness of pharmacotherapy and minimizing the risk of therapy failure, however, standardization of measuring process is needed. Moreover, some factors such as healthy adherer effect (HAE), which reflect patient health seeking behaviour but cannot be easily monitored, can favourably affect health outcomes. Acquired results may then be incorrectly attributed to drug therapy examined in the study. Hence, the main aims of this doctoral thesis were: **1)** to reviewed the literature assessing the HAE impact on MA and treatment outcomes; **2)** to verify the psychometric properties of the Czech version of Medication Adherence Report Scale (MARS-CZ) in patients chronically treated with statin and evaluate the relationship with low density lipoprotein cholesterol (LDL-c) goal achievement; **3)** to analyse self-reported MA and compliance to dosing regimen of oral bisphosphonates (BIS) by questionnaires specifically fitted to the therapy of osteoporosis.

Methods: **1)** Randomized controlled trials (RCT) and observational studies dealing with HAE were identified based on the systematic overview of literature from PubMed, EMBASE, and Cochrane Register of Controlled Trials. Included studies were further evaluated in respect of relationships between HAE, MA, and health outcomes. **2)** In the cross-sectional three-month prospective study outpatients chronically used statins. Anonymous structured interview was performed to determine among others self-reported MA by MARS-CZ. At the day of interview, patients' medication records were reviewed for disease and medication history and LDL-c examination. Based on these data, LDL-c goal achievement and cardiovascular risk (CV) level were assessed. Reliability and validity of

MARS-CZ were tested as well as the relationship between self-reported adherence to statins, LDL-c goal achievement, and CV risk level. Statistical analysis was calculated using selected tests at the $p < 0.05$ level of significance. **3)** The multicentre prospective survey was conducted in women ≥ 55 years old with the risk of osteoporosis fracture where MA was measured by Osteoporosis Specific Morisky Medication Adherence Scale (OS-MMAS). Compliance was determined by questions focused on five dosing instructions concerning the use of oral BIS. Finally, patients' attitudes to treatment were evaluated by Czech version of Beliefs about Medicines Questionnaire (BMQ-CZ).

Results: 1) Seven papers were identified (2 RCT and 5 cohort studies). Occurrence of HAE did not correlate with mortality while one RCT indicated the presence of HAE in relation to surrogate (bone mineral density). Observational studies were designed to assess drug class effect but HAE was not revealed. Factors associated with patient behaviour (e. g. smoking, regular preventive screening, vaccination) were not clearly associated with the occurrence of HAE. **2)** From 157 eligible patients 136 (86.6%) completed the interview (67 men, mean age 66.1 years and 69 women, 65.9 years). The mean score of MARS-CZ was 24.4 and showed positive skewing (high adherence by MARS-CZ was reported by 92.6% patients). Satisfactory internal consistency ($\alpha = 0.54$), strong test-retest reliability ($r = 0.83$, $p < 0.001$; ICC = 0.63, 95% CI: 0.35–0.81), and positive correlation with eight item Morisky Medication Adherence Scale ($r = 0.62$, $p < 0.001$) were indicated. MARS-CZ score correlated with LDL-c goal achievement and CV risk level ($p < 0.05$), i. e. all patients who did not achieve LDL-c goal reported low adherence to statins and 89% were in very high CV risk. **3)** From 363 patients responded to the survey (mean age 68.9 years) 36.6% used weekly and 63.4% monthly BIS. The mean score of OS-MMAS was 7.58. Adherence by OS-MMAS correlated only with BMQ-CZ necessity subscale ($p < 0.01$). Compliance to all five dosing instructions was reported by only 43.5% of patients. Lower compliance to instructions concerning fasting and staying upright after BIS administration was observed in patients used monthly BIS ($p < 0.001$).

Conclusion: 1) Only a few studies assessing HAE were found but did not provide any consistent conclusions. HAE impact was supposed particularly on treatment outcomes which may be easier affected by patient behaviour. One of the recommendations may be to include the detection of health seeking behaviour in designs of cohort studies. **2)** MARS-CZ was proved as a sufficiently acceptable self-reported MA measure. In outpatient settings, it could be helpful to reveal medication non-adherence in patients who did not achieve treatment goals and thereby, contributes to an enhancement of the care of chronically treated patients. **3)** Even though, the high MA by OS-MMAS, which was on the other hand associated with perceived necessity of the treatment, was reported, most of the patients did not follow dosing regimen correctly. Thus, the lower absorption or more adverse effects of BIS can be expected.

1. Úvod práce

S problematikou adherence k léčbě se setkáváme stále častěji, a to na celosvětové úrovni. Jedná se o velmi komplexní problém odrážející odchylky chování pacientů z hlediska užívání léčiv (LČ). Dynamický charakter non-adherence a množství faktorů, které ji mohou ovlivňovat, předurčují její obtížnou interpretaci i nemožnost vytvořit dostatečně účinné intervence na podporu adherence.

Non-adherence k léčbě je vysoce prevalentní napříč všemi nozologickými jednotkami a jejich terapií. Její převaha je patrná především u chronicky léčených pacientů a může být asociována s mnoha různě závažnými dopady na pacienta, ale i celý zdravotní systém.¹ To znamená, že nebude-li pacient adekvátně užívat indikovaná LČ a pečovat o své zdraví, nelze zpravidla očekávat žádoucí výsledky léčby ani u nejmodernějších farmakoterapeutických přístupů a naopak se mohou objevit komplikace. Non-adherence k léčbě proto může mít zdravotní, ekonomické i sociální následky. Zdravotní důsledky spočívají v neúčinnosti léčby, respektive v nedosažení cílů léčby, nárůstu morbidity a mortality nebo zvýšeném výskytu nežádoucích účinků. Ekonomická stránka non-adherence se projeví zvýšením nákladů na léčbu, hospitalizaci nebo následnou péči. Sociální důsledky non-adherence představují například větší stupeň závislosti na druhých osobách, zvýšené nároky na rodinu a blízké nebo nutnost pobytu v zařízeních poskytujících sociální služby.²

Podle dostupných poznatků je přitom zřejmé, že podpora adherence k léčbě přispívá k vyšší bezpečnosti léčby, dosažení optimálních výsledků terapie, zlepšení kvality života léčených i snížení nákladů na zdravotní péči. Přes tyto skutečnosti je odhadováno, že až 50 % pacientů z rozvinutých zemí vykazuje non-adherenci k chronické terapii.³ I to je důvodem, proč v posledních letech významně stoupl zájem o problematiku adherence k léčbě, a to jak na straně výzkumu nebo klinické praxe, tak i v oblasti lékové politiky.

Sledování a hodnocení adherence dnes překračuje hranice medicíny a farmacie, neboť je považováno za interdisciplinární problém. Příkladem oborů, které se věnují této problematice, jsou psychosociální vědy. Ty se mimo jiné zabývají faktem, že některé důsledky non-adherence mohou u pacientů vystupňovat negativní vnímání farmakoterapie a ještě více prohlubovat rizika non-adherence k léčbě. Větší zájem o aspekty týkající se problematiky adherence je patrně i odrazem snah individualizovat terapii a maximálně ji přizpůsobit potřebám a osobnosti pacienta. S tím souvisí aktivní role pacienta v rozhodovacím procesu při tvorbě léčebného plánu. Adherenci k léčbě je proto doporučeno vždy zohlednit při hodnocení a optimalizaci léčby. Z perspektivy klinické farmacie, respektive farmaceutické péče je vhodné připomenout, že otázky spojené s adherencí k terapii jsou většinou autorit považovány minimálně za významnou příčinu tzv.

lékových problémů. Podpora adherence k léčbě je proto nezbytným nástrojem maximalizace účinku terapie a identifikace a řešení non-adherence nezbytnou součástí minimalizace rizik terapie.⁴

Existuje samozřejmě řada limitů, kvůli kterým není adherence k léčbě snadno uchopitelná a je obtížné ji začlenit do pravidelného managementu péče o léčené pacienty. Klíčová a dnes známá úskalí jsou podrobněji rozpracována v textu této dizertační práce. Obecně však lze říci, že výzkumné práce nepodávají jednoznačné závěry, protože jsou často prováděny na nesourodých populacích trpících různými onemocněními a získané výsledky jsou i díky odlišným metodikám interpretovány rozdílně.

Vedle nedostatku vhodných intervencí směřujících k podpoře adherence k léčbě je hlavním problémem absence jednotné terminologie a s tím patrně související nestandardizované přístupy používané při identifikaci a kvantifikaci non-adherence k léčbě. Na mezinárodním poli se již rýsují nové strategie, které by měly pomoci tyto bariéry překonat. Například se jedná o nový koncept terminologie a taxonomie adherence k léčbě či vývoj univerzálních dotazníkových škál k odhalení výkyvů v chování pacientů užívajících LČ.⁵ Naším úkolem je nyní pokusit se tyto myšlenky adaptovat i na regionálních úrovních a postupně je implementovat do klinické praxe.

Adherence k léčbě by neměla být opomíjena u žádného pacienta. Aktivní identifikací a prevencí non-adherence k léčbě lze předejít případnému selhání terapie a výskytu komplikací. Nicméně je to i nástroj, jak odhalit postoje pacienta k vlastní léčbě a jak posílit vzájemný vztah mezi pacientem a zdravotníkem.

„Most of us are non-adherent some of the time!“

(Rob Horne)

2. Cíl práce

Cílem dizertační práce bylo analyzovat význam hodnocení adherence k léčbě pomocí metody výpovědi pacienta v rámci posouzení účinnosti farmakoterapie. Konkrétně se práce zaměřila na:

- Význam faktoru *healthy adherer effect* v rámci hodnocení adherence k léčbě a výsledků farmakoterapeutických intervencí (systematický přehled literatury).
- Ověření psychometrických vlastností českého překladu dotazníku *Medication Adherence Report Scale* na kohortě pacientů dlouhodobě léčených statiny a zhodnocení vztahu mezi adherencí k léčbě a dosažením cílových hodnot klinického parametru, LDL cholesterolu.
- Analýzu adherence k léčbě a compliance k dávkovému režimu perorálních bisfosfonátů za využití dotazníkových škál specificky uzpůsobených terapii osteoporózy.

3. Teoretická část práce – současný stav poznání

3.1. Fenomén adherence – terminologie a taxonomie, vývoj definice

Používání jednotných terminologie v literatuře zabývající se problematikou adherence k léčbě je velmi nekonzistentní. Pojmy a definice jsou navzájem zaměňovány bez ohledu na to, zda se opravdu jedná o synonyma či se svým významem výrazně liší. Terminologická nejednotnost a nedostatečná kategorizace používaných termínů jsou patrné jak ve výzkumu, tak v praxi, což může být příčinou různé interpretace výstupních dat a především nemožnosti porovnávat výsledky mezi sebou. A to i v případě, že jsou sledovány stejné populace se stejnou farmakoterapií. Například když pacient vykazuje vysokou adherenci k léčbě v jedné studii, ale v další studii již kritéria vysoké adherence nesplňuje. V širším pojetí se proto může zdát, že výzkum zaměřený na adherenci k léčbě je roztržštěný a nenabývá jednoznačných závěrů, které by se daly zobecnit.^{5,6}

3.1.1. Compliance, non-compliance

Compliance lze považovat za první stupeň současného vývoje vnímání vztahu pacienta k užívání léčiv (LČ). První zmínky o tom, že pacienti neužívají LČ, jsou však datovány již do období 460–370 př. n. l. Tehdy Hippokrates popsal, že někteří pacienti neužívají svá LČ, jak jim bylo předepsáno, a následně si stěžují, že léčba nepomáhá. Přitom lékařům zamlčují, že by daná LČ užili nesprávně nebo neužili vůbec.⁵

Termín compliance byl poprvé použit na začátku 70. let 20. století, kdy byly organizovány první workshopy a sympozia zabývající se zmíněnou problematikou. Compliance byla označována za kvantifikující parametr míry shody pacientova chování s předepsanou terapií (z anglického originálu (angl.) *patient's behaviour to clinical prescription*). První definici compliance publikovali v roce 1976 lékař D. L. Sackett a jeho student R. B. Haynes z McMasterovy univerzity v Kanadě v monografii *Compliance with Therapeutic Regimens*. Compliance zde byla představena jako rozsah, ve kterém pacientovo chování (z pohledu užívání LČ, dodržování dietních návyků a realizování změn v životním stylu) koresponduje s předepsanou léčbou.⁷ Zejména se očekávalo, že pacient se bude pasivně řídit předepsanou léčbou, což bylo odborníky často kritizováno. Podle nich tak mohla být compliance chápána negativně, neboť nabývala významu, že pacient je podřízený předepisujícímu lékaři. Navíc postrádala určité zapojení samotného pacienta do péče o své zdraví.⁸ Vnímání pasivního pojetí compliance se nezměnilo minimálně do roku 1975, kdy byla compliance zařazena mezi tzv. *Medical Subject Heading Terms* (pozn.: MeSH termíny; MESH je Národní lékařskou knihovnou Spojených států amerických (USA) kontrolovaný slovník synonym používaný pro indexaci článků v databázi

PubMed)⁹ jako „*Patient compliance – voluntary cooperation of the following a prescribed regimen*“.¹⁰

V průběhu let byly publikovány další definice compliance s postupným aktivním začleňováním pacienta do procesu utváření léčebného plánu, například:

- compliance znamená rozsah, ve kterém se pacientovo chování shoduje s předepsanou léčbou bez ohledu na to, jakým způsobem se došlo k nastavení předepsané léčby (1976);⁷
- compliance znamená rozsah, ve kterém se chování osoby (z pohledu užívání LČ doprovázeného dietními návyky a změnami v životním stylu) shoduje s léčebnými a zdravotními doporučeními (1979);¹¹
- compliance znamená rozsah, ve kterém si osoba sama zvolí, jak se bude chovat, tak aby se její chování shodovalo s předepsanou léčbou, režim přitom musí být konsenzem vzniklým na základě jednání mezi zdravotníkem a pacientem (1982).¹²

I z těchto definic vyplývá, že postupně (především na přelomu 80. a 90. let) docházelo k posunu chápání compliance ve smyslu rozlišení pasivní a aktivní spolupráce pacienta při vytváření léčebného plánu. Vznikl další pojem, adherence, který masivně compliance nahrazoval. Současně byl kladen stále větší důraz na oboustranný vztah mezi zdravotníkem a pacientem při vytváření léčebného plánu.^{5,6}

Rozlišování compliance a adherence na pasivní a aktivní pojetí chování pacienta vzhledem k léčbě však nebylo (a dosud není) plošně akceptováno a řada autorů naopak oba pojmy zaměňuje či je považuje za synonyma.¹³ Shodné vnímání obou pojmů je prakticky možné, je-li problematika rozebírána na primární úrovni, kdy oba pojmy spojuje „pouhé“ užívání LČ předepsaného lékařem. Toto lze také vyvodit z podobné indexace pomocí MeSH termínů pro compliance a adherenci (adherence viz níže).

3.1.2. Adherence, non-adherence

Světová zdravotnická organizace (angl. *World Health Organization*, WHO) definovala v roce 2003 adherenci jako rozsah, ve kterém se chování jedince vzhledem k užívání LČ, dodržování stravovacích návyků a/nebo realizování změn v životním stylu shoduje s odsouhlasenými doporučeními zdravotníka.² Zjednodušeně to znamená, do jaké míry se osoba řídí farmakologickými i nefarmakologickými radami zdravotníka, přičemž nastavený plán léčby vznikl na základě konsenzu mezi pacientem a klinikem. Pacient se proto stává klíčovým hráčem v péči o své zdraví a jeho aktivní začlenění do rozhodovacího procesu při utváření léčebného režimu tak získává na výrazně vyšším

významu.² Pozn.: V celém textu dizertační práce bude nadále jednotně v kontextu adherence k léčbě používána varianta „jak bylo předepsáno“, která bude zahrnovat rady a doporučení zdravotníka ohledně farmakologických i nefarmakologických intervencí včetně podávání LČ, která nejsou vázána na lékařský předpis.

Definice adherence podle WHO je nejčastěji citována v odborných pracích. Nicméně, stejně jako u compliance, existují další definice, se kterými se lze v publikované literatuře setkat, například:

- adherence je stupeň, ve kterém pacient následuje pokyny, zákazy a preskripci svého lékaře (1. publikovaná definice adherence, 1987);¹⁴
- adherence znamená rozsah, ve kterém se pacient spolupodílí na léčebném režimu poté, co ho odsouhlasil (2005);¹⁵
- adherence znamená rozsah, ve kterém se pacientovo chování prolíná s odsouhlasenými doporučeními zdravotníka (2006).^{16, 17}

V roce 2009 byla adherence zařazena mezi MeSH termíny ve znění: „*Medication adherence – voluntary cooperation of the patient in taking drugs or medicines as prescribed. This includes timing, dosage, and frequency*“.¹⁸

3.1.3. Perzistence, non-perzistence

Další, velmi často používaný pojem v kontextu užívání LČ, je perzistence neboli doba trvání léčby od zahájení do ukončení léčby. Ukončení léčby může vyplynout z rozhodnutí lékaře či ze svévolného vysazení LČ pacientem. Často je perzistence měřena u pacientů s chronickou terapií v rámci klinické studie, kdy zahájení léčby znamená začátek sledování a ukončení léčby konec sledování pacienta, i když léčba může dále pokračovat.⁵ Perzistence není zařazena mezi MeSH termíny.

Perzistence je termínem kvantifikujícím užívání LČ pacientem z pohledu kontinuity. Nezahrnuje však způsob užívání LČ, tzn., že není zaměnitelná s adherencí, neboť pacient perzistentní k terapii nemusí nutně vykazovat adherenci k léčbě (např. užívá LČ po předepsanou dobu, avšak v jiné dávce, v jiném dávkovém intervalu či v jiném odstupu od jídla, než bylo předepsáno). Naopak, právě adherence je často považována za nadřazenou pojmům perzistence a compliance.¹⁹

V rámci sledování perzistence je třeba vždy definovat přípustnou pauzu v užívání LČ (angl. *permissible/refill gap*), která ještě neznamená ukončení léčby, avšak překročení této doby by indikovalo non-perzistenci. Pauza je zpravidla stanovována podle profilu užívaného LČ a indikace, pro kterou je LČ užíváno, tj. maximální možné období, které pacient může překlénout bez léčby, aniž by došlo ke snížení účinku terapie. V rámci hodnocení perzistence v klinických studiích je častější

používání varianty *refill gap*, tj. maximální přípustné doby mezi jednotlivými vyzvednutími si receptů¹³ (např. 3 měsíce, na které může maximálně lékař zpravidla předepsat léčivý přípravek (LP) hrazený z veřejného zdravotního pojištění v České republice (ČR)).²⁰

3.1.4. Konkordance

Pro úplnost je třeba uvést ještě pojem konkordance. Jedná se, na rozdíl od všech výše zmíněných termínů, o kvalitativní parametr popisující vzájemný vztah zdravotníka a pacienta při utváření léčebného plánu. Konkordance velmi úzce souvisí s adherencí, aniž by ji nahrazovala, neboť zapojení pacienta do rozhodovacího procesu o léčbě, jak je uváděno v definicích o adherenci, je charakterizováno právě pomocí konkordance. Konkordance vznikla díky preferenci aktivní role pacienta v péči o své zdraví před pasivním řízením se radami zdravotníka. S tím souvisí i další termín vyskytující se často v odborné literatuře a označující společný konsenzus klinika a pacienta, tzv. *shared decision-making process*.⁶

Koncept konkordance byl poprvé představen v roce 1995 Britskou královskou farmaceutickou společností. Představuje vzájemné partnerství pacienta a jeho lékaře, respektive zdravotníka, které má vyústit na základě otevřené diskuze a vědomí, že pacient má dostatečné informace o svém onemocnění a příslušné léčbě, v konečné rozhodnutí o průběhu léčby. Dané rozhodnutí by měly obě strany odsouhlasit, mělo by jim vyhovovat a především musí respektovat pacientovy potřeby, přání a preference.^{5, 21}

3.1.5. Nový koncept taxonomie a terminologie adherence

Dosud nebyla zavedena jednotná, obecně platná pravidla pro používání pojmů adherence, compliance a dalších. Ani rozdíl mezi formulacemi MeSH termínů adherence a compliance není jasně patrný. Přitom jednotnost je zejména pro vědeckou oblast stěžejní, neboť je potřeba získávat kvalitní výsledky porovnatelné napříč studiemi.²²

Za významný milník v této problematice může být proto považována 13. výroční konference ESPACOMP (*European Society of Patient Adherence, Compliance, and Persistence*), která se uskutečnila v září 2009 ve Velké Británii (VB). Zde bylo konsorciem projektu ABC uspořádáno setkání odborníků z 11 evropských zemí, Austrálie a USA, aby jednalo o nové taxonomii a terminologii v oblasti užívání LČ pacienty. Projekt ABC byl zformován již v roce 2007 s cílem analyzovat bariéry v adherenci, respektive compliance pacientů.²³ Výstupem byl návrh nové taxonomie a terminologie adherence v Evropě, vytvořený na základě systematické rešerše publikovaných dat a diskuze s odborníky na dané téma. V rámci schůzky na ESPACOMP preferovala mírná většina (60 %) účastníků používání pojmu adherence k léčbě oproti 25 % hlasujících pro compliance k léčbě. Více

jak polovina (53 %) účastníků však také připustila, že adherence může být zaměnitelná s compliance. Nově navržená taxonomie a terminologie adherence byla nakonec odsouhlasena více jak 70 % účastníků jednání. Téměř polovina účastníků jednání by jí pak používala nezávisle na tom, jestli se s ní plně ztotožňuje nebo nikoliv. Návrh nové taxonomie a terminologie byl publikován v roce 2012 v časopise *British Journal of Clinical Pharmacology*.⁵ Na základě tohoto návrhu byly vytvořeny tři pilíře rozlišující činnost spojenou s adherencí a obory studující adherenci:

- adherence k léčivům (angl. *adherence to medications*),
- management adherence,
- obory související s adherencí (Obrázek 1).²³

První pilíř, adherence k LČ, se skládá ze tří částí – iniciace, implementace a přerušení léčby. Iniciace terapie představuje užití první předepsané dávky LČ pacientem. Implementace znamená, do jaké míry pacientovo aktuální chování směrem k užívání LČ koresponduje s předepsaným dávkovým režimem, a to od užití první dávky až po užití poslední dávky LČ. Přerušení léčby značí úplné ukončení léčby z jakýchkoliv důvodů, respektive vynechá-li pacient dávku LČ a dále v předepsané léčbě nepokračuje. Iniciace a přerušení terapie ohraničují celý proces adherence k předepsané léčbě, kdy není podstatná jen délka léčby (pak by se hovořilo o perzistenci), ale především způsob, jakým se pacient ke své léčbě staví a jak (nejen) předepsaná LČ užívá. To podtrhuje fakt, že všechny tři složky prvního pilíře mohou být příčinou non-adherence k léčbě:

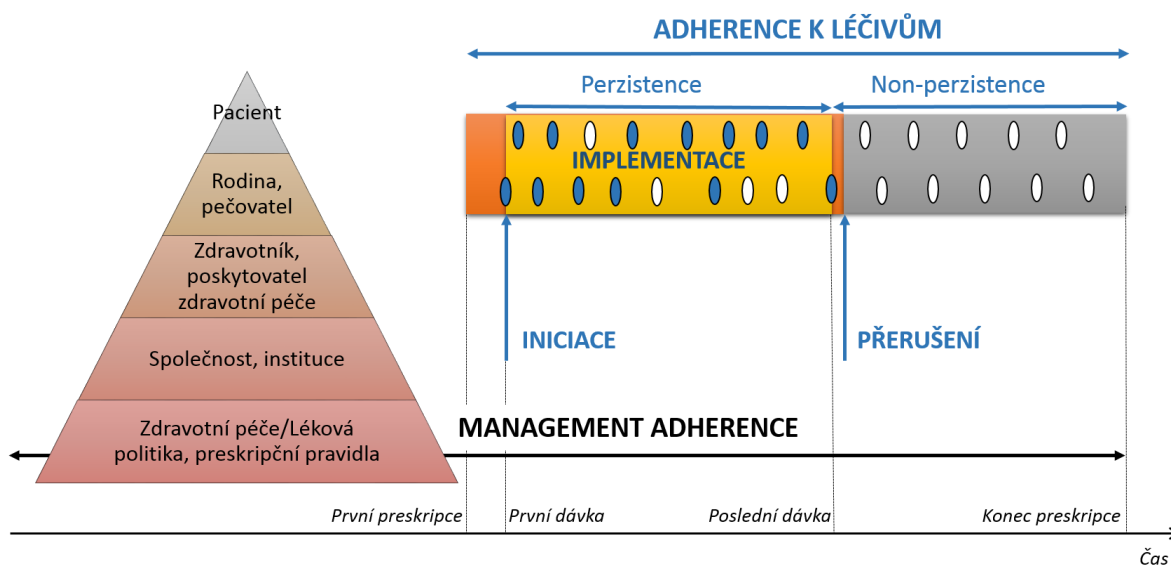
- pozdní zahájení léčby,
- nezahájení léčby,
- nedodržování nastaveného dávkového režimu,
- předčasné přerušení léčby.²³

Druhý pilíř, management adherence, znamená proces sledování a podpory adherence k léčbě z pozice zdravotnických systémů, zdravotníků a jiných subjektů poskytujících zdravotní péči, dále pacientů, sociálních systémů včetně rodiny a blízkých apod.²³ Cílem takového managementu je dosáhnout racionální terapie u pacienta. Proto je nutné zmínit, že non-adherence k léčbě může být považována za DRP. Management adherence k léčbě je součástí obou strategií při dosahování cílů poskytované farmaceutické, potažmo celé zdravotní péče, tj. maximalizace účinku (podpora adherence k léčbě) a minimalizace rizik terapie (identifikace, řešení a prevence non-adherence).^{24, 25}

Posledním pilířem nové taxonomie jsou obory související s adherencí. To je z důvodu, že problematikou sledování a hodnocení adherence k léčbě se zabývá mnoho disciplín, které se snaží

analyzovat možné příčiny a důsledky non-adherence k léčbě a které se podílí na její eliminaci. Vedle medicíny a farmacie jsou to nejčastěji biostatistika, zdravotnická psychologie, farmakoinformatika, farmakoekonomika, sociologie, behaviorální vědy či ošetřovatelství.²³

Uvedený návrh nového pojetí adherence k léčbě je zatím jediným uceleným konceptem, který by mohl být cestou, jak sjednotit odbornou (vědeckou) literaturu s postupnou implementací těchto myšlenek do klinické praxe. Potřeba non-adherenci včas identifikovat, pravidelně sledovat a účinně řešit, respektive jí předcházet v co možná nejdelším časovém horizontu je o to více nezbytná v systému primární péče. Standardizace konceptu by tak mohla být i v tomto nápomocná.^{26, 27}



Obrázek 1 První (modře) a druhý pilíř (černě) nového konceptu terminologie a taxonomie adherence, převzato a upraveno z Vrijens B a kol.²³

3.2. Metody měření adherence

Adherence k léčbě může být měřena pomocí různých metod. Žádná z nich však dosud není považována za tzv. zlatý standard, který by mohl být plošně aplikován a díky němuž by bylo možné získat dostatečně přesná a relevantní data o míře adherence pacienta k léčbě.²⁸ I z toho důvodu je dnes k dispozici velké množství různě kvalitních nástrojů a jejich počet se stále navyšuje. Ještě složitější situace je se zavedením těchto nástrojů do klinické praxe, kde vedle míry objektivity a spolehlivosti hraje roli především možnost rutinního používání a cena.²⁹

Mezi řadu nevýhod dnes používaných metod měření adherence k léčbě patří nemožnost zhodnotit všechna hlediska spojená s (non-)adherencí, již zmíněná nedostatečná objektivita, nepraktičnost nebo vysoké náklady, dále nereprodukovatelnost výsledků v čase a absence korelace s jinými metodami. Pro získání validních výsledků, které by mimo jiné sloužily k odhalení důvodů non-adherence a přispěly by k její eliminaci, je doporučeno jednotlivé nástroje kombinovat a zaměřit se na vytvoření jednoduchých strategií umožňujících detekci non-adherence. Současně je vhodné analyzovat zpětnou vazbu od pacienta, což by pomohlo ve větší míře pochopit obecné postoje pacienta k užívání LČ.^{29, 30}

Metody měření adherence k léčbě se dělí na přímé metody, prokazující, že pacient LČ skutečně užil (Tabulka 1), a metody nepřímé, které neposkytují důkaz o skutečném užití LČ, tzn., že adherenci měří zprostředkovaně (Tabulka 2).

3.2.1. Přímé metody

Přímé metody měření adherence k léčbě zahrnují zejména stanovování koncentrací LČ a jeho metabolitů v krvi či moči. Jedná se často o drahé a nepraktické metody. U některých LČ však jsou běžně využívány právě i z důvodu detekce non-adherence. Příkladem je stanovení hladin LČ s úzkým terapeutickým rozmezím, kde nedosažení terapeutické hladiny může signalizovat nízkou adherenci, tedy, že pacient LČ neužil nebo je užil v nižší dávce, než bylo předepsáno. Z této skutečnosti však plynou další dvě významné nevýhody těchto metod. Za prvé možné zkreslení způsobené pacientem, který LČ skutečně užije jinak, než jak vypoví, respektive užije ho jen před plánovaným vyšetřením.^{29, 30} Za druhé tyto metody umožňují zpravidla sledovat jen krátkodobou adherenci, která se pojí s krátkodobě detekovatelnými cílovými ukazateli účinnosti léčby.³¹

Monitorování hladin léčiva nebo jeho metabolitů v krvi nebo v moči

Jedná se o měření hladin LČ nebo jeho metabolitů v plazmě, séru nebo krvi podle času užití poslední dávky LČ. V případě stanovení eliminace LČ nebo jeho metabolitů ledvinami je využíváno jednotlivého vzorku moči nebo 24hodinového sběru moči.

Monitorování biologických markerů léčiva v krvi

Biologické markery se stanovují na základě krevních odběrů, kdy změna markerů by měla korelovat s užitím LČ (např. INR).

Monitorování markerů ingesce léčiva

Pacient užívá LČ obsahující mikrosenzor, který je napojen na čtečku dat (např. v transdermální náplasti). Z mikrosenzoru jsou data odesílána do počítačového softwaru a analyzována.

Přímé pozorování pacienta

Pacient je přímo pozorován, jak užije/spolkne LČ (nejčastěji na lůžku při hospitalizaci).²⁹

Tabulka 1 Vybrané výhody a nevýhody přímých metod měření adherence k léčbě.^{29, 30, 32}

| Metoda | Výhody | Nevýhody |
|--|--------------|--|
| Monitorování hladin LČ nebo jeho metabolitů v krvi/ v moči | objektivní | omezené spektrum LČ (př. nízký terapeutický index, eliminace převážně ledvinami); odráží krátkodobou adherenci ($T_{1/2}$ LČ); možný bias vzniklý ze strany pacienta (př. syndrom bílého pláště); často chybí standardizace metod; inter- a intraindividuální variabilita; nutnost znalosti FK LČ; nákladné; invazivní; zpoždění mezi testem a výsledky; vázáno na ZZ |
| Monitorování biologických markerů LČ v krvi | objektivní | omezené spektrum LČ; bias způsobený chováním pacienta či jinými markery; nákladné; invazivní; vázáno na ZZ |
| Markery ingesce LČ | objektivní | omezené zkušenosti s použitím; etické aspekty; nákladné; není určeno pro praxi |
| Přímé pozorování pacienta | velmi přesné | nepraktické pro rutinní použití; pacient může schovat LČ v ústech a poté vyhodit |

FK – farmakokinetika; LČ – léčivo; $T_{1/2}$ – biologický poločas; ZZ – zdravotnické zařízení

3.2.2. Nepřímé metody

Ve srovnání s přímými metodami je nepřímých metod k dispozici větší množství. Zprostředkovaně umožňují monitorovat široké spektrum parametrů souvisejících s chováním pacienta, a tím s adherencí k terapii. Zpravidla se nejedná o invazivní metody, i proto jsou tyto nástroje častěji využívány jak ve výzkumu, tak v praxi. Z toho jsou v největší míře uplatňována uživatelsky jednoduchá dotazníková šetření založená na vlastní výpovědi pacienta (VP), elektronická monitorování, poskytující zpravidla nejpřesnější data, a analýzy záznamů o výdeji LČ, vhodné pro longitudinální studie.²⁹

Tabulka 2 Vybrané výhody a nevýhody nepřímých metod měření adherence k léčbě.^{29, 30, 32}

| Metoda | Výhody | Nevýhody |
|---------------------------------|--|--|
| Výpověď pacienta | jednoduché; levné; pokrytí dalších, zejména behaviorálních aspektů; součinnost s jinými metodami; možnost validace; možnost různých forem (př. papír, telefon, internet) | riziko bias ze strany respondenta i tazatele; nadhodnocení adherence (falešně pozitivní výstupy); sociální bias (nedůvěra ve zdravotníka); nutnost validace; materiální zabezpečení (př. telefonování) |
| Počítání tablet | jednoduché; dobře hodnotitelné výstupy; všeobecně uplatnitelné | manipulace s tabletami; vázáno na ZZ; nemonitoruje denní adherenci ani další behaviorální aspekty |
| Elektronické monitorování | přesné; dobře hodnotitelné výstupy; hodnocení dávkového intervalu; zachycení lékových prázdnin; vhodné pro opakované šetření; součinnost s jinými metodami | strach z monitorování (kontrolování); nákladné; omezené spektrum lékových forem; úmyslná manipulace pacientem; nevhodné při cestování |
| Monitorování klinických výstupů | retrospektivní, dlouhodobé analýzy; velká kohorta sledovaných; adherence je surogátem pro klinické výstupy | nemonitoruje denní adherenci; vázané na konkrétním ZZ nebo ZP; chybí sdílení dat; ovlivnitelné mnoha faktory (př. chování pacienta, genetický profil, profil LČ) |

LČ – léčivo; ZP – zdravotní pojišťovna; ZZ – zdravotní zařízení

Výpověď pacienta

Tradiční nepřímou metodou měření adherence k léčbě je vlastní VP neboli sebeposouzení (angl. *self-reported adherence*). Mezi nástroje založené na VP patří dotazníky, deníky vedené pacienty a osobní nebo telefonické rozhovory. VP představují levné, snadno aplikovatelné a časově nenáročné nástroje, které lze použít i v dlouhodobých průzkumech s velkým počtem sledovaných subjektů. Na druhou stranu právě subjektivita VP často neumožňuje získat přesná data odpovídající skutečnosti a vzniká tak riziko vzniku předpojatosti (bias), respektive jiných faktorů, které mohou ovlivnit konečné výsledky (např. viz kapitola 3.3.2). Významnými problémy jsou především nejistota, do jaké míry respondenti odpovídají pravdivě na kladené otázky, schopnost tazatelů konstruovat relevantní otázky, klást je srozumitelně bez citového zaujetí a správně interpretovat odpovědi. Respondenti často uvádějí vysokou adherenci k léčbě a nadhodnocují tak sami sebe. Negativně formulované otázky rovněž mohou významně ovlivnit odpověď respondentů.^{30, 32} Aby byla subjektivita a zdroje výskytu chyb u VP eliminovány a bylo dosaženo nezkreslených výstupů, je třeba ověřit jednotlivé nástroje pomocí klíčových indikátorů kvality – spolehlivosti a validity. To samé však platí i pro další nepřímé metody.³³

V klinické praxi je non-adherence zjišťována především prostřednictvím rozhovoru s pacientem pomocí vhodně kladených otázek. Ty vycházejí z dotazníkových nástrojů či ze zkušenosti tazatele, kdy je cílem detekovat non-adherenci k léčbě v rámci managementu racionální farmakoterapie.^{3, 34} Metoda dotazování je velmi praktická a tedy hojně využívaná i z pohledu farmaceuta, ať už v rámci dispenzační či konzultační činnosti v lékárně, či při rozhovoru u lůžka pacienta.²⁴ Při volbě otázek je přesto snaha vycházet z validních dotazníkových nástrojů, aby bylo dosaženo standardních podmínek u všech respondentů. Takové nástroje musí být tedy opět jednoduché, cenově dostupné a snadno aplikovatelné v praxi, a to nejlépe v písemné i v ústní formě.³

V publikované literatuře se vyskytuje velké množství dotazníkových nástrojů, většinou vytvořených pro účely výzkumu a nikoliv pro aplikaci na jiné populace, respektive pro následné využití v praxi. Na druhou stranu také existují validované dotazníky, které jsou široce používány u chronicky léčené populace bez ohledu na typ onemocnění, ale i nástroje specificky uzpůsobené na konkrétní nozologickou jednotku zpravidla vyžadující léčebný režim odlišný od každodenního užívání LČ, například užívání bisfosfonátů (BIS) v terapii osteoporózy (OP).²⁸ Dotazníky je možné využívat globálně, jsou-li splněny podmínky přímého a zpětného překladu do cizího jazyka (proces tzv. *forward-backward translation*) a zajištěny zmíněné testy spolehlivosti a validity. Více viz metodická část práce (kapitola 4.1.2).³⁵

Pro měření adherence k jakékoliv chronické léčbě je možné použít jeden z neznámějších a nejčastěji citovaných nástrojů³⁶ MMAS-4 (*4-item Morisky Medication Adherence Scale*) vytvořený roku 1986 týmem Donalda E. Moriskyho (USA).³⁷ MMAS-4 byl původně zkonstruován jako nástroj k monitorování non-adherence k antihypertenzní léčbě. Sami autoři však předpokládali, že díky jeho jednoduchosti a snadné aplikovatelnosti do praxe by mohl být použit také u jiných typů onemocnění. V rámci validace dotazníku byla vedle dostatečné vnitřní spolehlivosti (Cronbachovo α , $\alpha = 0,61$) detekována 81% senzitivita dotazníku, tedy míra pravděpodobnosti, že u adherentního pacienta bude skutečně zjištěna adherence. Specificita dotazníku, udávající míru pravděpodobnosti, že non-adherentní pacient bude opravdu vykazovat non-adherenci k léčbě, byla pouze 44 % a celková přesnost dotazníku předpovědět non-adherenci k léčbě dosáhla 69 %.³⁷ V původní studii byla VP pomocí MMAS-4 analyzována proti naměřeným hodnotám krevního tlaku (TK), nicméně další studie potvrdily dobrou korelaci MMAS-4 i s dalšími nástroji měření adherence, například s elektronickým monitorováním.³⁸ MMAS-4 byl v roce 2008 rozšířen o další 4 otázky zaměřené na chování pacienta (*8-item Morisky Medication Adherence Scale*, MMAS-8).³⁹ Byla přidána otázka, která měla za cíl minimalizovat riziko stále kladné odpovědi (tzv. *yes-saying*). To znamená, že pacient, který vykazoval skutečně adherenci k léčbě a byl dostatečně pozorný při

vyplňování dotazníku, odpověděl na 6 položek kladně a na jednu položku záporně. Odpověď na poslední, osmou otázku pak byla koncipována jako pětistupňová Likertova škála (vždy – nikdy). Validita MMAS-8 byla opět zjišťována na populaci užívající antihypertenziva, přičemž senzitivita byla tentokrát odhadována na 93 % a také specificita a spolehlivost dotazníku byly vyšší než u MMAS-4 (53 %, resp. $\alpha = 0,83$). Obě škály statisticky signifikantně korelovaly mezi sebou.³⁹ I u rozšířené formy MMAS-8 bylo předpokládáno její možné využití v jiných terapeutických oblastech a v kombinaci s dalšími metodami měření adherence.⁴⁰ Autoři obou nástrojů doporučili jejich využití zejména při iniciálním vyšetření ambulantních pacientů, u kterých není dosahováno žádoucích výsledků terapie a předpokládá se non-adherence k léčbě.^{37, 39} Dosud byly i k tomuto účelu obě škály se souhlasem autorů přeloženy do mnoha světových jazyků a validovány napříč zeměkoulí.^{35, 41, 42, 43} Navíc jsou obě škály, MMAS-4 i MMAS-8, používány jako standardy v rámci validačních procesů jiných nástrojů pro měření adherence.^{44, 45} Tabulka 3 demonstruje formulace otázek obou škál v původním anglickém jazyce.

Tabulka 3 Původní znění 4- a 8položkové Morisky Medication Adherence Scale (MMAS).^{37, 39}

| | MMAS-4 | MMAS-8 | Odpověď |
|----|--|---|----------------|
| 1. | <i>Do you ever forget to take your medicine?</i> | <i>Do you sometimes forget to take your "disease" pills?</i> | YES x NO |
| 2. | <i>Are you careless at times about taking your medicine?</i> | <i>People sometimes miss taking their medications for reasons other than forgetting. Thinking over the past two weeks, were there any days when you did not take your "disease" medicine?</i> | |
| 3. | <i>When you feel better do you sometimes stop taking your medicine?</i> | <i>Have you ever cut back or stopped taking your medication without telling your doctor because you felt worse when you took it?</i> | |
| 4. | <i>Sometimes if you feel worse, when you take the medicine, do you stop taking it?</i> | <i>When you travel or leave home, do you sometimes forget to bring along your medications?</i> | |
| 5. | | <i>Did you take your "disease" medicine yesterday?</i> | |
| 6. | | <i>When you feel like your "disease" is under control, do you sometimes stop taking your medicine?</i> | |
| 7. | | <i>Taking medication every day is a real inconvenience for some people. Do you ever feel hassled about sticking to your "disease" treatment plan?</i> | |
| 8. | | <i>How often do you have difficulty remembering to take all your "disease" medication?</i> | |

Vedle často regionálně uzpůsobených metod typu VP je třeba uvést práci dalšího předního odborníka na adherenci a chování pacientů stran užívání LČ, Roba Horneho (VB). R. Horne se ve svém výzkumu zabývá modelem důvěry a postojů pacientů k léčbě a ke svému zdraví (angl. *health belief model*),^{46,47} což se ukázalo hrát významnou roli při vyhodnocování adherence k terapii chronických onemocnění. Spolu s teorií plánovaného chování⁴⁸ je tak dnes tento psychosociální model široce využíván ke studiu adherence k dlouhodobé léčbě, a to prostřednictvím nepřímého dotazování, které má zároveň za cíl omezit riziko nadhodnocení adherence. Důvěra v léčbu se ukázala silnějším prediktorem non-adherence než klinické a sociodemografické charakteristiky. V praxi to znamená, že posílením důvěry a zmírněním obav z léčby je možné lépe motivovat pacienty, aby užívali svá LČ, a znalostí postojů pacientů lze posílit vzájemné partnerství mezi pacientem a zdravotníkem při utváření léčebného plánu.^{47,49}

Zásadním dílem R. Horneho je vytvoření škály *Beliefs about Medication Questionnaire* (BMQ),⁵⁰ která byla opět přeložena a validována po celém světě včetně ČR (BMQ-CZ).⁵¹ BMQ vychází z myšlenky, že lidé se jednak různě staví k léčbě a LP jako takovým a jednak zaujímají různé postoje k léčbě, kterou mají předepsanou pro své vlastní onemocnění. Proto je BMQ rozdělený na obecnou a specifickou škálu a obě tyto škály jsou dále specifikovány a podle toho také hodnoceny. Specifická škála analyzuje potřebu léčby (angl. *necessity*) a obavy z léčby (angl. *concerns*). Obecná škála se zaměřuje na vnitřní podstatu léčby: škodlivost LČ (angl. *harm*), neboli do jaké míry považuje zkoumaná osoba LČ za škodlivá, a nadužívání LČ (angl. *overuse*), tj. způsoby, jakými jsou LČ obecně v populaci lékaři předepisována.⁵⁰

Navíc přímo pro měření adherence k léčbě vytvořil R. Horne jednoduchý pětipoložkový dotazník *Medication Adherence Report Scale* (MARS-5).⁵² MARS-5 zjišťuje podobné determinanty non-adherence jako MMAS-8 s větším zaměřením se na dávkové režimy pacientů (Tabulka 4). Jeho jednoduchost a snadná adaptace na různá onemocnění a různé typy sledovaných populací^{45, 53, 54, 55, 56} jej předurčily k masivnímu používání. Detailnější popis tohoto nástroje je uveden v metodické části (kapitola 4.1.2).

Tabulka 4 Původní znění 5položkové škály Medication Adherence Report Scale (MARS-5).⁵²

| | MARS-5 | Odpověď |
|----|--|--------------|
| 1. | <i>I forget to use it.</i> | LIKERT SCALE |
| 2. | <i>I alter the dose.</i> | |
| 3. | <i>I stop taking it for a while.</i> | |
| 4. | <i>I decide to miss a dose.</i> | |
| 5. | <i>I take it less than instructed.</i> | |

V neposlední řadě je třeba uvést nástroje, které jsou specificky uzpůsobené na konkrétní onemocnění, a proto je nelze paušálně adaptovat na všechny nozologické jednotky. Jak již bylo zmíněno, typickým příkladem je léčba OP. K tomuto účelu byly v nedávné době validovány dva dotazníkové instrumenty: *Adherence Evaluation of Osteoporosis Treatment (ADEOS)*⁵⁷ a *Osteoporosis Specific Morisky Medication Adherence Scale, (OS-MMAS)*.^{58,59} OS-MMAS je pouze modifikovanou verzí dotazníku MMAS-8 zohledňující delší časový interval při užívání BIS.

Počítání tablet

Počítání tablet (angl. *pill counts*) je další tradiční nepřímou metodou měření adherence k léčbě. Jedná se o kvantitativní metodu, kdy jsou spočítány zbylé tablety nebo jiné jednotky LČ, které pacient nevyužil od posledního výdeje.³⁰ Počet nevyužitých tablet se poté odečte od počtu vydaných tablet a vydělí počtem tablet, které by měl pacient za daný časový úsek užít. Tímto se získá odhad míry adherence pacienta. Alternativou k počítání tablet je vážení inhalačních přípravků nebo kapek k počtu inhalací, respektive odkapaným kapkám.³² Jako technologický pokrok lze označit elektronická monitorovací zařízení, která sama zaznamenávají užití LČ. Případnou další inovací jsou tzv. i-pill aplikace, které by v budoucnu zjednodušily manipulaci s počítanými tabletami, poskytl by přesnější výsledky měření a mimo jiné by mohly více zapojit pacienta do managementu péče o své zdraví.⁶⁰

Počítání tablet bylo označováno jako referenční standard pro ostatní metody. Přesnost této metody je však obecně srovnatelná nebo je menší než u ostatních nástrojů. Počítání tablet se spolu s VP používalo k měření adherence již od 70. let minulého století a ani jeden nástroj nevykazoval dostatečně vysokou specifitu ani senzitivitu. Byla také detekována až 40% neshoda mezi oběma metodami.³²

Přes její jednoduchost provází použití metody počítání tablet mnohé nesnáze. Zaprvé je vždy nezbytné přesně určit, odkdy je zahájeno užívání LČ, a kdy si pacient vyzvedne další tablety. Úskalí představují také samotní pacienti, kteří mohou záměrně manipulovat LČ a způsobují tak riziko nadhodnocení adherence. Podílet se na tom může vědomí, že neužité tablety by mohly signalizovat non-adherenci a tedy neposlušnost směrem ke zdravotníkovi. Nevýhodou počítání tablet může být i pocit, že pacient je pod neustálou kontrolou. Nepraktičnost a časová náročnost metody ztěžuje její uplatnění v běžné klinické praxi. Dále metoda neumožňuje detekovat další aspekty non-adherence, jako například dávkový režim, lékové prázdniny či důvody non-adherence.^{30, 32, 60}

Elektronické monitorování

Elektronická monitorovací zařízení (EMZ) patří k metodám zaznamenávajícím datum a čas, kdy pacient užil svou dávku LČ, a to pomocí elektronických mikroprocesorů (čipů) zabudovaných zpravidla do primárního obalu LP. K měření adherence je tedy využíváno časových parametrů (tzv. *timing compliance*).³² Metodu EMZ představují speciálně uzpůsobené lékovky s čipem umístěným ve víčku lékovky, elektronická blistrová balení, elektronické inhalační dávkovače či elektronické lahvičky na oční kapky, kdy čipy detekují čas otevření nebo aktivace obalu. První záznamy o používání EMZ v klinických studiích se začaly objevovat v polovině 90. let 20. století. Výsledky naznačily, že adherence zjištěná pomocí EMZ je nižší než u ostatních nepřímých metod, a postavily tuto metodu do pozice referenčního standardu.³² To potvrdila i rešeršní práce Shi a kol. z roku 2010,³⁸ která srovnávala vzájemnou korelaci mezi EMZ a VP. Přes rozdílnost uspořádání jednotlivých studií byla adherence hodnocená pomocí VP vyšší (80 %) než adherence měřená pomocí EMZ (66 %).³⁸ Jiná práce poukázala na to, že při kombinaci obou metod vykazovaly EMZ střední až silnou korelaci s VP. Interview však bylo nejméně kompatibilní, zejména proto, že v takových případech nelze vždy zajistit anonymitu.⁶¹ Ve většině studií pak byla zahrnuta převážně dospělá populace, neboť u dětí, které užívají LČ především v tekutých lékových formách, je zatím využití EMZ omezené.³⁸ Pro astmatické pacienty byly vyvinuty přístroje typu DOSER nebo MDILog zaznamenávající změnu hmotnosti uniklého LČ z nádoby.^{62, 63}

Nejčastěji používaným EMZ v publikované literatuře je zařízení *Medication Event Monitoring System* (MEMS; *MeadWestvaco Corporation*, Švýcarsko).⁶⁴ Představuje systém víčka obsahujícího mikročip, který zaznamenává otevírání příslušné lékovky s perorální (p. o.) lékovou formou. Data jsou pak z víčka pomocí čtečky přenášena do softwaru a analyzována (Obrázek 2). Pomocí MEMS, respektive jiných podobně fungujících EMZ, je možné sledovat nejen počet denních dávek, které pacient užil, ale také dávkové intervaly, což umožňuje například porovnávat různé dávkové režimy. MEMS poskytuje informace o poddávkování LČ, užití nadbytečných dávek nebo o lékových prázdninách. Uplatnění nachází u složitých dávkových režimů i v rámci identifikace specifického chování pacienta, jako je „syndrom bílého pláště“ (tzn., že pacient zvýší adherenci k léčbě před naplánovanou návštěvou lékaře ve srovnání se svým běžným režimem). Vedle měření adherence nabízí MEMS možnost vlastní kontroly nad léčebným režimem prostřednictvím modelů s LCD displejem, kdy si pacient může sám kontrolovat počet užitých dávek během posledních 24 hodin a čas od posledního otevření lékovky.³²



Obrázek 2 Medication Event Monitoring System – lékovka, víčko s LCD, čtečka

K nevýhodám používání MEMS patří otevírání lékovky bez následného užití LČ. To znamená, že pacient omylem či záměrně otevře lékovku, aniž by LČ užil. Dále MEMS nemonitoruje, zda pacient skutečně užil správnou dávku LČ, případně zda ji užil ve správném odstupu vzhledem k potravě. Lékovky s čipem mohou být také pro pacienta nevhodné, neboť je zvyklý užívat LČ z jiného obalu či z dávkovače na léky, nebo mohou být nepraktické při cestování. K selhání metody může také vést vědomí pacienta, že je kontrolován prostřednictvím elektronického zařízení, což se může projevit nadhodnocením adherence.³² Jak již bylo naznačeno, ani MEMS nejsou vhodné pro všechny lékové formy. Některé p. o. tablety nemohou být navíc jednoduše přeplněny do lékovek s čipem kvůli zachování stability LČ. Řešením může být nastříhání blistru na jednotlivé dávky nebo mohou být použity EMZ pro blistrová balení. Ta se však ukázala při měření adherence jako méně přesná.⁶⁵

Především nevýhodám v používání MEMS, respektive EMZ v praxi lze informováním pacientů o vlastnostech metody a důvodech měření. Přestože se měření adherence prostřednictvím EMZ řadí mezi metody poskytující spolehlivá, konzistentní a kontinuální data, finanční náročnost celé metody znesnadňuje její aplikaci v praxi a stejně tak v dlouhodobých klinických studiích s velkým počtem sledovaných subjektů.^{32, 62, 63}

Analýza záznamů o výdeji léčiv

Analýzy záznamů o výdeji LČ neboli analýzy vyzvednutých receptů (angl. *prescription refill analyses/records*) monitorují, zda si pacient vyzvedl předepsaná LČ a v jakých časových intervalech. Tyto analýzy jsou zejména používány v klinických studiích designovaných v USA, Kanadě nebo některých evropských zemích v popředí s Nizozemskem, neboť je zde propracovaný systém shromažďování údajů o zdravotní péči sdílený mezi zdravotníky. Z toho vyplývá, že tato metoda je do velké míry závislá na systému poskytování zdravotních služeb. Práce nejčastěji využívají data o výdeji LP v lékárnách (angl. *pharmacy claims*). To však může být komplikováno neexistencí lékových záznamů v lékárně, omezenou možností sdílení zdravotnické dokumentace nebo

nemožností propojit analyzovaná data z více lékáren, které pacient navštěvuje, respektive se zásilkovým výdejem LČ. Stejně jako u předchozích metod ani u analýzy záznamů o vyzvednutí LČ není garantováno skutečné užití LČ pacientem.^{29, 66, 67}

Výhodou metody je sledování velkého množství subjektů v delším časovém období (populační studie) a používání standardních výstupních ukazatelů compliance a perzistence:²⁸ tzv. *medication possession ratio* (MPR) a *proportion of days covered* (PDC). MPR znamená poměr celkového počtu dní, na které má pacient vydanou medikaci, ku počtu dní, kdy by měl pacient LČ užívat (doba od výdeje prvního LP po následující výdej). Ideálně by se oba časové intervaly shodovaly (adherence k léčbě by byla 100 %). Prodlužuje-li se však doba mezi jednotlivými výdeji, klesá MPR a tedy i adherence. PDC je definováno jako počet dní, na které má pacient medikaci k dispozici, ku celkovému počtu dní trvání analýzy dat.²⁹

Mezi nevýhody analýz záznamů o výdeji LČ patří nemožnost monitoringu volně prodejných LČ (angl. *over the counter*, OTC), LČ nehrazených ze zdravotního pojištění, LČ podávaných během hospitalizace nebo alternativních způsobů distribuce LČ. Úskalím může být také to, když v průběhu léčby dojde k záměně jednoho LČ za druhé. Na rozdíl od VP, kdy může být adherence monitorována již během počátečních kontaktů s pacientem, analýzu záznamů vydaných LČ lze provést až s určitým zpožděním. Proto se analýzy využívají pro retrospektivní studie. Přestože výdej LČ negarantuje skutečné užití LČ, použití analýzy o výdeji LČ v rámci retrospektivních prací velmi dobře ukazuje dlouhodobé trendy v přístupu k léčbě. Jedná se o nejhodnější metodu měření perzistence, kdy delší prodlevy mezi jednotlivými výdeji mohou signalizovat non-adherenci k léčbě.⁶⁸ Většinou jsou sledováni noví uživatelé LČ, protože riziko přerušení léčby je zpravidla nejvyšší právě na počátku terapie. Eliminují se tím i pacienti, kteří po přerušení začali LČ opět užívat (tzv. *re-users*) neboli je minimalizováno riziko sledování perzistence „v perzistentní populaci“.⁶⁹

Monitorování klinických výstupů

Monitorování výstupů spojených s konkrétním onemocněním. Zpravidla se jedná o náhradní cílové ukazatele použitelné v běžné klinické praxi a spojené s dlouhodobou kompenzací daného onemocnění (např. krevní tlak, celkový cholesterol, pulz, kostní minerálová denzita, kalprotektin).²⁹ Subjektivní ovlivnění výsledků pacientem zde nehraje takovou roli jako u ostatních nepřímých metod. Proto je monitorování klinických ukazatelů vedle klinické praxe často využíváno i v kombinaci s dalšími metodami ve studiích analyzujících adherenci, včetně validačních studií.^{44, 70}

Zhodnocení zdravotníkem/blízkým pacienta

Zhodnocení zdravotnickým profesionálem umožňuje zachytit změny v chování pacienta směrem k užívání LČ, což však znamená, že se nejedná čistě o nástroj pro měření adherence. Zhodnocení je založeno především na rozhovoru mezi pacientem a zdravotníkem, na základě něhož a s pomocí dat ze zdravotnické dokumentace zdravotník interpretuje aktuální stav pacienta. Stěžejní je tedy vztah mezi oběma subjekty. Subjektivita hodnocení odráží riziko falešně negativních nebo falešně pozitivních výstupů a tedy nízkou spolehlivost konečného rozhodnutí/zhodnocení.²⁹ Podobným indikátorem (a nikoliv metodou měření adherence k léčbě) je rozhovor s rodinou, respektive blízkými sledovaného pacienta. Riziko zkreslení je zde vystupňováno mimo jiné znalostmi dotazovaných a opět kvalitou vztahu mezi jednotlivými subjekty. Stěžejní využití má však zhodnocení ošetřujícím zdravotníkem či blízkými pacienta v monitorování chování léčeného pacienta a taktéž v rámci strategií na podporu adherence k léčbě.²⁹

Na závěr této kapitoly lze tedy podotknout, že je potřeba určitým způsobem standardizovat měření adherence k léčbě, aby bylo dosaženo kvalitních, pokud možno reálných a porovnatelných výsledků. V případě preference VP je vhodné využít jednoduché a strukturované škály, které by šlo navíc vhodně kombinovat s dalšími metodami. Některé univerzální i specifické nástroje jsou již k dispozici, přičemž i pro jejich adaptaci na regionální úroveň je doporučeno zajistit jejich spolehlivost a validitu. Přínosem by bylo získat takové nástroje, které by adherenci k léčbě relevantně monitorovaly a navíc by odrážely účinnost farmakoterapeutických intervencí.

3.3. Faktory ovlivňující adherenci k léčbě

3.3.1. Oblasti výskytu a charakteristika faktorů s rizikem non-adherence

Identifikace a snaha o minimalizaci potenciálních příčin non-adherence k terapii bývají také součástí výzkumných hodnocení tohoto DRP. Vedle nejednotné terminologie a absence zlatého standardu v metodách měření adherence je to další důvod, proč práce zaměřené na adherenci k léčbě často nenabývají jednoznačných závěrů. Existují až stovky potenciálních determinant non-adherence k léčbě. Dosud však není jasné, do jaké míry mohou adherenci ovlivnit. Úskalí spočívá především v tom, že jednotlivé faktory, které by mohly předpovídat nízkou adherenci k léčbě, mohou hrát u každého pacienta či nozologické jednotky jinou roli a zároveň se mohou tyto faktory ovlivňovat navzájem. Dopad jednotlivých faktorů na adherenci se také může v průběhu života měnit. V neposlední řadě všechny faktory nemusí být modifikovatelné a nelze tak na nich stavět účinné intervence vedoucí ke zvýšení adherence.^{71, 72}

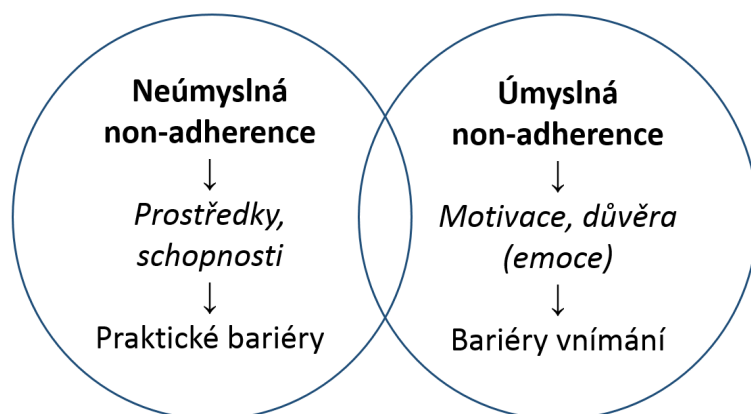
Determinanty non-adherence jsou všudypřítomné. WHO představila model pěti vzájemně interagujících dimenzí zahrnujících možné příčiny non-adherence k léčbě:

- faktory spojené s terapií,
- faktory spojené se zdravotním systémem,
- faktory spojené se zdravotním stavem,
- socioekonomické faktory,
- faktory spojené s pacientem.²

V případě první dimenze, faktorů spojených s léčbou, je nejčastěji zmiňována polyfarmakoterapie a z ní vyplývající složitost léčebného režimu. Léčbu ve smyslu nastavení dávkového režimu, počtu užívaných LČ či délky terapie je potřeba přizpůsobit co nejvíce potřebám a přáním pacienta tak, aby pacient vykazoval adherenci k léčbě a aby bylo dosaženo cílů terapie. Pokud nastavení léčby pacientovi nevyhovuje, pravděpodobnost rizika non-adherence roste.⁷¹ V rámci minimalizace rizika non-adherence je třeba například eliminovat výskyt nežádoucích účinků (NÚ) užívaných LČ, pacienta upozornit na zpožděný nástup účinku některých LČ, vysvětlit mu podstatu působení LČ apod.²⁵ Z pohledu zdravotního systému, se mezi rizikové faktory řadí nedostupnost zdravotní péče, nejasné informace uvedené na obalu LP nebo poskytnuté při výdeji LP, nedostatečná následná péče či špatná komunikace mezi pacientem a klinikem. Riziko non-adherence může ovlivnit i změna zdravotního stavu pacienta, kdy jakmile dojde ke zlepšení, může to pro pacienta znamenat ztrátu motivace užívat LČ. Není jasné, zda je u adherence k léčbě podstatný typ onemocnění, respektive

jeho závažnost. Výjimkou je psychiatrická komorbidita, která byla v mnoha studiích za prediktor non-adherence označena stejně jako asymptomatický charakter různých onemocnění.⁷¹ Ze socioekonomické oblasti snižuje riziko non-adherence starostlivost rodiny či jakákoliv sociální podpora. Na opačném pólu stojí nedostatek rodinného a sociálního zázemí, stigma pacienta (např. pacienti s diagnózou HIV, tuberkulóza), nezaměstnanost, doplatky na LP apod. Sociodemografické charakteristiky pacienta nelze jednoznačně považovat za determinanty non-adherence především pro nedostatek konzistentních důkazů o jejich vlivu na tento DRP. Typickými příklady jsou věk a pohlaví, jejichž dopad na adherenci se může lišit u jednotlivých typů onemocnění a spíše jim není až takový vliv přikládán.²⁵ Právě sociodemografické determinanty patří do skupiny faktorů, které nelze zpravidla modifikovat.^{71, 73}

Současné přístupy v odhalování příčin non-adherence se v posledních letech mnohem častěji odvolávají právě na modifikovatelné determinanty non-adherence zaměřené na postoje a vnímání pacientů stran léčby. Sem se řadí již zmiňovaný model úmyslné a neúmyslné non-adherence (viz koncept důvěry – obavy, kapitola 3.2.2).^{47, 73} Neúmyslná non-adherence znamená, že pacient by chtěl užívat LČ, jak bylo předepsáno, nicméně něco mu v tom brání. Ať už zdravotní stav, zapomínání, socioekonomická situace či „jen“ neschopnost manipulovat s LP (např. inhalační dávkovače, inzulinová pera). Pacient v takových případech musí překonat tzv. praktické bariéry (angl. *practical barriers*) a cílem intervencí v rámci podpory adherence je zaměřit se na způsoby usnadnění užívání LČ (např. dávkovače na LČ). Úmyslnou non-adherencí je míněna skutečnost, že pacient se sám od sebe rozhodne neužívat LČ. Zde je pak na místě odhalit důvody, které ho k tomu vedly (např. výskyt NÚ LČ, ignorace ze strany lékaře), a vytvořit intervence zvyšující motivaci a minimalizující tzv. bariéry vnímání (angl. *perceptual barriers*).⁷⁴ Sám autor modelu úmyslné a neúmyslné non-adherence, R. Horne, však upozorňuje, že je třeba vnímat obě skupiny bariér jako jeden celek, neboť i vysoká motivace může mnohdy překlenout praktickou překážku (Obrázek 3).⁷³



Obrázek 3 Model úmyslné a neúmyslné non-adherence, převzato a přeloženo z Horne a kol.⁷³

Wilke et al.⁷⁵ upravili předlohu podle WHO začleněním uvedených determinant chování pacienta:

- faktory spojené s farmakoterapií,
 - výběr LČ; dávkový režim, způsob užití LČ; iniciace léčby, délka léčby; počet užívaných LČ; NÚ LČ apod.,
- faktory spojené se zdravotním systémem,
 - náklady na léčbu včetně doplatků na LP a nákladů na cestu; dostupnost zdravotní péče; organizace zdravotní péče; komunikace apod.,
- faktory spojené s pacientem,
 - sociodemografické faktory,
 - věk, pohlaví, vzdělání, etnikum, příjem domácnosti, rodina apod.,
 - klinické proměnné,
 - asymptomatické onemocnění, polymorbidita apod.,
 - neúmyslná non-adherence,
 - deprese, zdravotní gramotnost, neschopnost manipulace s LČ, kognitivní poruchy apod.,
 - úmyslná non-adherence,
 - důvěra/obavy v léčbu, předchozí zkušenost, vztah ke zdravotníkovi apod.⁷⁵

Všechny tyto faktory se vztahují především k adherenci k chronické terapii. Podobné závěry nelze jasně pro nedostatek dat předpokládat v případě krátkodobé adherence. Přesto lze shrnout, že non-adherence k léčbě je prakticky nepredikovatelná⁷¹ a intervence na podporu adherence musí být komplexní, aby zasáhly širokou škálu potenciálních determinant.⁷⁶

Na opačné straně faktorů s rizikem non-adherence k léčbě stojí faktory, které by mohly určitým způsobem přispívat ke zvýšení adherence k léčbě. Nemusí přímo souviset s užívanou terapií, ale spíše vycházejí z chování pacienta. I když je tyto faktory velmi obtížné zachytit, obecně lze v praxi v rámci podpory adherence chápat jako benefit pro pacienta.⁷⁷ Nicméně při designování studií je nutné je zohlednit, aby bylo dosaženo přesných a nezkreslených výstupů, a proto je vhodné je paradoxně považovat za systematické chyby (předpojatost neboli bias) či za tzv. zavádějící faktory (angl. *counfouders*).^{78,79} Jedním z těchto fenoménů pramenících z postojů pacienta k dlouhodobé preventivní léčbě a k prevenci zdraví je tzv. *healthy adherer effect* (pozn.: není český ekvivalent).

3.3.2. Healthy adherer effect

Healthy adherer effect (HAE) byl poprvé pojmenován v roce 1980.⁸⁰ Za původní označení HAE a jemu podobných jevů jsou považovány tzv. *compliance bias*⁸¹ nebo *adherence bias*.⁸² HAE byl identifikován u pacientů, kteří vykazovali vysokou adherenci k terapii a zároveň vykazovali vyšší adherenci k další léčbě anebo k chování s příznivým efektem na zdraví (např. podstupovali pravidelná očkování a preventivní prohlídky u lékaře, ale i doporučená vyšetření nesouvisející s vlastním onemocněním, a dodržovali zdravý životní styl). Pozitivní ovlivnění účinků terapie pak mohlo být ve studiích nesprávně přisuzováno vlastní analyzované farmakoterapii.^{83, 84} Vedle HAE existují i další potenciální bias spojená s chováním pacienta. Například tzv. *healthy user effect* se vyskytuje u pacientů, kteří, když se rozhodnou užívat jednu preventivní terapii, mají sklon v rámci podpory svého zdravotního stavu užívat další LČ a podstupovat preventivní opatření.^{83, 85}

Dosud jediná publikovaná metaanalýza zaměřená na HAE se zabývala vztahem mezi adherencí k farmakoterapii a mortalitou u více než 46 000 pacientů.⁸⁶ Myšlenka uspořádat tuto studii vznikla na základě zdánlivého paradoxu vyplývajícího z předchozích prací, které naznačily snížené riziko mortality a morbiditu u pacientů s vysokou adherencí k placebu. Podle této metaanalýzy klesla mortalita zhruba na polovinu u pacientů vykazujících adherenci jak k vlastní farmakoterapii, tak k placebu. Tím byl podpořen předpoklad výskytu HAE neboli pojítka mezi adherencí k farmakoterapii a tendencí pečovat o své zdraví.⁸⁶

V roce 2014 byl na našem pracovišti vypracován a publikován přehledový článek (Ladova K. a kol.),⁸⁷ který analyzoval výskyt a význam HAE v rámci hodnocení adherence k léčbě a výsledků farmakoterapeutických intervencí. Dále měl za cíl charakterizovat design studií, které se snažily HAE identifikovat. Přehled byl koncipován metodou systematicky provedené rešerše literatury v databázích PubMed, EMBASE a *Cochrane Central Register of Controlled Trials*. Zahrnuty byly randomizované kontrolované studie (angl. *randomized control trials*, RCT) a observační studie publikované v letech 1950 až 2013 (březen), u kterých byly abstrakt i text psány v anglickém jazyce. K vyhledávání byla použita klíčová slova „*adherer*“, „*healthy adherer*“, „*healthy adherers*“, „*healthy adherer effect*“, „*healthy adherer bias*“, „*compliance bias*“ a „*adherence bias*“. Ani jedno z těchto klíčových slov nebylo v době uspořádání přehledu indexováno mezi MeSH termíny.

Celkově bylo do přehledu zařazeno 7 prací. Ve dvou RCT byl sledován výskyt HAE při měření adherence k placebu a jeho případného vlivu na mortalitu, morbiditu nebo jiný náhradní cílový ukazatel (surogát).^{88, 89} Tři observační studie se snažily identifikovat HAE na podkladě skupinového efektu LČ (angl. *drug class effect*), která zkoumaný parametr účinnosti léčby buď zlepšovala, nebo na něj žádný účinek neměla, popřípadě vykazovala efekt opačný.^{90, 91, 92} Metodicky se lišily studie

Patrick a kol.⁹³ a Rublee a kol.⁹⁴ První projekt analyzoval vztahy mezi adhezencí k léčbě statiny v primární prevenci a doporučenými preventivními aktivitami (mamografie, očkování proti chřipce, vyšetření okultního krvácení atd.) nebo surogáty, které nesouvisely s užíváním zkoumané léčby, ale potenciálně souvisely s nezdravým životním stylem (dehydratace – ledvinové kameny, konzumace alkoholu a kouření – gastrointestinální krvácení, slunění – maligní melanom atd.). Jelikož adherence k terapii byla asociována se zvýšenou účastí na preventivních aktivitách a se sníženou incidencí nežádoucích zdravotních výstupů, které nesouvisely s léčbou statiny, vedly tyto výsledky autory k doporučení zahrnout podobné strategie do analýz adherence k dlouhodobé léčbě v rámci minimalizace výskytu bias v nerandomizovaných typech studií.⁹³ Rublee a kol. zaznamenali podobné tendence, nikoliv však v sekundární prevenci.⁹⁴

Na základě vyhledaných informací ze všech zařazených studií tak mohl přehled Ladova a kol. naznačit, že existence HAE je pravděpodobná, ovšem zatím byl HAE detekován pouze u vybraných výsledků zkoumané terapie.⁸⁷ Příkladem byla hustota kostního minerálu, která může být obecně ve větší míře ovlivněna chováním pacienta.⁹² Navíc nebylo objasněno, jakých rozměrů HAE nabývá a do jaké míry může adhezenci k léčbě ovlivnit.⁸⁷

Druhým bodem přehledu byla charakteristika designu zahrnutých studií. Hodnocení HAE nebývá běžně ve studiích o adhezenci zakotveno, přičemž zejména observační studie svojí metodikou představují velký prostor pro vznik bias a jiných zavádějících faktorů. Výsledná data by i z tohoto důvodu měla být do klinické praxe reprodukována velmi pečlivě.⁸³ V přehledu tak byla na základě dostupné literatury sumarizována některá z následujících doporučení:

- Adherence k léčbě by měla být ideálně měřena vzhledem k objektivním parametrům (mortalita, morbidita, surogát). Zároveň by však mělo být stanoveno, jestli může chování pacienta daný výstup ovlivnit. Jedna ze studií ukázala, že HAE není významně asociovaný s mortalitou arytmiické etiologie u pacientů po infarktu myokardu, protože chování na podporu zdraví nemá zásadní vliv na snížení této mortality.⁸⁸
- Do analýz adherence je vhodné zahrnout hodnocení preventivních strategií, které přímo nesouvisí s vlastní farmakoterapií, respektive je vhodné zaměřit se na odhalení postojů pacientů vůči svému zdraví. Například adherence k léčbě statiny byla asociována se sníženou incidencí infarktu myokardu, na druhou stranu pacienti s vysokou adhezencí podstupovali více preventivních vyšetření a objevilo se u nich méně následků spojených s nezdravým životním stylem.⁹³ Z jednodušších faktorů, které mohou s HAE souviset, bylo nejčastěji napříč studiemi sledováno kouření.^{88, 89, 90}

- Dalším doporučením, jak by mohl být vliv HAE a jiných podobných fenoménů u monitorování účinků LČ snížen, případně lépe kontrolován, je sledovat adherenci na kohortě nových uživatelů ve srovnání s ostatními uživateli dané medikace. Užívání více LČ by u nových uživatelů mohlo výrazněji odrážet vliv proměnných spojených s chováním pacienta. Vhodné je také zajistit minimálně 1 rok sledování pacienta před vlastním hodnocením pro vyloučení předchozího užívání zkoumaného LČ. Dále je přínosné započítat do analýzy pacienty, kteří ukončili nebo přerušili užívání medikace, a hodnotit je jako kdyby medikaci užívat nepřestali. Nebo zhodnotit všechny potenciální rizikové faktory, které ovlivňují výsledek terapie, případně analyzovat každou skupinu LČ stran adherence a účinku zvlášť.^{95, 96}
- Rozdílných výsledků může být dosaženo mimo jiné v rámci primární a sekundární prevence. Dopad HAE v primární prevenci asymptomatického onemocnění může být pravděpodobně zřetelnější.⁹⁷ Většina prezentovaných studií byla dále prováděna na kohortě starších osob (≥ 65 let), i když v homogenní skupině starších a křehkých pacientů se nepředpokládá takový vliv HAE jako mezi mladší, a tedy aktivnější a potenciálně zdravější populací.^{89, 90, 92} Pro budoucí hodnocení se tedy nabízí otázka, jaká by byla pravděpodobnost výskytu HAE u jednotlivých věkových kategorií.

HAE se řadí mezi potenciální metodologická úskalí v kontextu neměřitelných proměnných ovlivňujících adherenci k léčbě. Zůstává stále diskutovaným jevem z hlediska jeho uchopení v rámci designu výzkumných prací. Za identifikací HAE v epidemiologických studiích je mimo jiné snaha co nejpřesněji odhadnout míru adherence k léčbě, snížit nadhodnocení adherence a zajistit, že za změnou účinku stojí skutečně analyzovaná terapie a nikoliv jiná preventivní terapie nebo inklinování k preventivnímu chování.^{82, 83} V poslední době se objevilo hned několik prací, které se na odhalení tohoto fenoménu zaměřily, přesto nedošly k jednoznačným závěrům. Adherence k terapii je pravděpodobně asociována se zdravotním uvědoměním pacientů, což může vést k potenciálnímu ovlivnění důsledků terapie. Význam HAE lze očekávat zejména u zdravotních výstupů, které mohou být více ovlivněny chováním pacienta. Je však třeba získat nové poznatky o HAE u dalších populací a zejména nástroje, pomocí nichž lze HAE při hodnocení adherence kontrolovat. Jedním z doporučení může být začlenit do metodiky observačních prací detekci tendence pacientů aktivně pečovat o své zdraví.⁸⁷ To doplňuje naše myšlenky z předchozí kapitoly, že v rámci hodnocení vztahu mezi adherencí a účinností farmakoterapie je vhodné hledat i další aspekty vycházející z chování pacienta, které mohou buď pozitivně, nebo negativně ovlivnit výsledek léčby.

3.4. Adherence k léčbě vybraných onemocnění

3.4.1. Kardiovaskulární onemocnění – adherence k léčbě statiny

Kardiovaskulární (KV) onemocnění aterosklerotické etiologie patří celosvětově mezi nejčastější příčiny předčasného úmrtí, a to i přesto, že za posledních několik desítek let KV mortalita klesla. Současně se toto onemocnění pojí s invaliditou pacientů a rostoucími náklady na zdravotní péči.^{98, 99} Důvodem poklesu KV mortality jsou především léčebné intervence (včetně nových přístupů ve farmakoterapii). Významnou roli však hraje také prevence, kdy až u tří čtvrtin osob je možné KV mortalitu ovlivnit adekvátními změnami v životním stylu.⁹⁹ Tento přístup lze proto označit za jeden z hlavních pilířů všech preventivních opatření u KV onemocnění.¹⁰⁰ Na druhé straně stojí faktory potenciálně přispívající ke zvýšení KV morbidity a mortality. Řadí se sem i nedostatečné zapojení pacienta do nastaveného terapeutického plánu, respektive non-adherence k léčbě.²² Tento DRP se může objevit jak v prvních týdnech léčby, tak v delším časovém horizontu. Například po akutním infarktu myokardu byla identifikována zhruba třetina pacientů, kteří vykazovali non-adherenci k léčbě statiny, betablokátory nebo kyselinou acetylsalicylovou v prvním měsíci léčby od propuštění z hospitalizace, a dokonce až 12 % pacientů přestalo užívat rovnou všechna tři LČ.¹⁰¹ V rámci dlouhodobé prevence výskytu KV komplikací může adherence ještě klesat. Například ve studii Newby a kol.¹⁰² vykazovala non-adherenci k léčbě statiny a betablokátory více než polovina pacientů sledovaných 6 až 12 měsíců.

I přes již zmiňovanou velkou variabilitu v metodách měření adherence k léčbě a v interpretaci výsledků měření, které mnohdy nelze přesně porovnat napříč studiemi, je non-adherence ke KV léčbě více než obvyklá. Jednou z možností dosažení přesnějšího monitorování adherence ke KV LČ je analyzovat vztah mezi non-adherencí a cílovými výstupy léčby (krevní tlak, cholesterol, riziko hospitalizace z KV příčiny apod.).^{22, 70}

Vysoká hladina cholesterolu je jedním z hlavních rizikových faktorů KV onemocnění. Podávání statinů (inhibitory hydroxy-methyl-glutaryl koenzym A reductázy) patří mezi důležité farmakoterapeutické intervence v rámci redukce KV rizika v primární i sekundární prevenci KV onemocnění. Ukázalo se, že každé snížení hlavního cílového ukazatele účinnosti léčby statiny, LDL cholesterolu (LDL-ch), o 1 mmol/l bylo spojeno s 20% poklesem výskytu KV příhod. Další snížení LDL-ch ještě intenzivnější léčbou vedlo k ještě vyšší redukci KV rizika.^{103, 104} Odborné společnosti se shodují s uvedenými skutečnostmi a doporučují nastavení velmi intenzivní léčby statiny tak, aby bylo dosaženo cílových hodnot LDL-ch podle aktuálního KV rizika pacienta.^{105, 106} Některé prevalenční studie však ukázaly, že až třetina pacientů těchto cílů nedosáhne. Příkladem za všechny

je multicentrická studie provedená v devíti zemích v roce 2009.¹⁰⁷ Studie sledovala změny profilu lipidového spektra u téměř 10 000 pacientů užívajících hypolipidemickou léčbu (z toho u 2/3 se jednalo o léčbu statiny). Celkově byl naměřen cílový LDL-ch u 73 % pacientů. Avšak jen 30 % pacientů, kteří se nacházeli ve velmi vysokém KV riziku, dosáhlo nejnižší požadované hladiny LDL-ch, tj. 1,8 mmol/l.¹⁰⁷

Jak již bylo zmíněno, jedním z důvodů neúčinnosti léčby může být non-adherence k léčbě.^{108, 109} Na základě výzkumných šetření byla zaznamenána přímá souvislost mezi zvýšeným rizikem KV mortality a morbiditu a non-adherencí k léčbě statiny, což bylo potvrzeno v systematických přehledech (De Vera a kol. z roku 2014¹¹⁰ i Simpson a kol. z roku 2010¹¹¹). Práce De Vera a kol. měla za cíl analyzovat prospektivní observační studie (nejčastěji kohortové studie a studie typu případ–kontrola) zaměřené na populaci pacientů užívajících statiny. Sledování byli pacienti jak v primární, tak v sekundární KV prevenci a u všech skupin byla nízká adherence k léčbě asociována se zhoršením zdravotního stavu, respektive s nedosažením výsledků léčby (např. KV mortalita, riziko manifestace KV onemocnění, hospitalizace z KV příčiny). Zajímavostí bylo, že velká část studií zahrnutých do tohoto přehledu (17 z 28 studií) nebyla starší pěti let, což, jak sami autoři diskutovali, mohlo signalizovat vzrůstající zájem o studium adherence a především zvyšující se význam problematiky non-adherence v péči o dlouhodobě léčené pacienty.¹¹⁰ Simpson a kol. hodnotili pouze 19 studií, neboť do přehledu zahrnuli jen práce indexované v databázi PubMed. Nicméně i oni se na základě získaných výsledků shodli, že vyšší míra non-adherence k léčbě statiny je spojena se zhoršením klinických výsledků léčby, zvýšením celkové mortality a vyšším výskytem KV příhod.¹¹¹ Tato skutečnost byla opět doprovázena rostoucími náklady na léčbu.^{112, 113}

Vedle hodnocení vztahů mezi adherencí a klinickými výsledky léčby bylo několik prací zaměřeno i na faktory ovlivňující adherenci k léčbě statiny. Například práce Lemstra a kol. z roku 2012¹¹⁴ analyzovala potenciální prediktory non-adherence ke statinům. U šesti proměnných byla detekována statistická významnost (primární prevence, noví uživatelé statinů, vyšší spoluúčast pacienta na nákladech na léčbu, nižší příjem, absolvování méně vyšetření lipidogramu, absence hypertenze v anamnéze pacienta). Prakticky stejné výsledky zaznamenala u zmíněných faktorů o dva roky dříve provedená metaanalýza Mann a kol.¹¹⁵ V kontextu neměřitelných proměnných non-adherence je však i u terapie statiny, jako typického příkladu dlouhodobé preventivní terapie, nutné brát v potaz i faktory typu HAE (viz kapitola 3.3.2).¹¹⁰ Jedním z faktorů, které by mohly být s HAE a KV rizikem asociovány, je kouření.⁸⁸ Dalšími faktory by mohly být stravovací návyky, pohybová aktivita, redukce tělesné hmotnosti apod. Problémem mnohých prací však může být, že analyzují data získaná z elektronických databází a registrů, které často neumožňují monitoring

těchto a dalších aspektů vyplývajících z chování pacienta (dále např. užívání OTC a doplňků stravy, konzumace alkoholu, křehkost pacienta, deprese).^{92, 95} Proto je zapotřebí k jejich sledování využít potenciál dalších nástrojů měření adherence k terapii (viz kapitola 3.2.2). Naopak v rámci měření adherence prostřednictvím analýz o výdeji LČ mohou být zachytitelná data o absolvování preventivních vyšetření u lékaře či vakcinací.^{94, 93}

Určitou výhodou u prací zabývajících se terapií statiny je, že výsledky lze aplikovat na podobné farmakologické přístupy, kde se předpokládá dlouhodobá (kardiopreventivní) terapie. Stejně jako dyslipidémie i další KV onemocnění bývají často asymptomatického charakteru. Indikovanou farmakoterapii pak spojuje podobný dávkový režim jako u statinů (např. léčba hypertenze, antiagregační léčba).^{30, 115} Přestože se tato dizertační práce nezabývá intervencemi na podporu adherence k léčbě, právě jakási uniformita terapie statiny dává prostor stručně se seznámit s vybranými strategiemi pro zvýšení dlouhodobé adherence. Intervence lze rozdělit na:

- informační,
- behaviorální, tj. strategie cílené na chování pacientů,
- kombinace obou předchozích přístupů (eventuálně také sociální intervence).

Z hlediska terapie KV i dalších chronických onemocnění lze za nejefektivnější považovat behaviorální přístupy, kam spadá především motivační poradenství a konzultace, dále například možnost poskytnutí výsledků terapie a posilování vzájemné zpětné vazby mezi zdravotníkem a pacientem. Tyto strategie jsou zpravidla individuálně uzpůsobené pacientovi (šité na míru) a v podstatě jsou více zaměřené na schopnosti než na vědomosti pacienta. Díky behaviorálním intervencím byl pozorován nejen vzestup adherence k léčbě, ale také zlepšení klinických výsledků terapie. U informačních intervencí (např. edukační materiály, interaktivní multimediální programy) nebyl prokázán větší benefit, a to ani v případě, když byly kombinovány s behaviorálními intervencemi. V některých pracích byly rozlišovány i tzv. sociální intervence, kdy si pacient s někým mohl promluvit o své léčbě (např. se zdravotní sestrou). Opět však nebyl pozorován statisticky významný rozdíl mezi intervenční a kontrolní skupinou.^{116, 117}

Vedle nedostatku jasných dokladů o účinnosti jednotlivých strategií provází otázku intervencí řada dalších limitů. Například nelze intervence paušalizovat, často mají krátkodobý efekt, jsou finančně nákladné jak ve výzkumu, tak v praxi a především jsou náročné na vlastní realizaci.^{76, 116} Není jasné ani to, zda je při intervenování stran výsledků léčby účinnější mezioborová spolupráce nebo péče poskytovaná jediným zdravotnickým profesionálem, včetně farmaceuta.^{117, 118}

3.4.2. Adherence k léčbě osteoporózy

Osteoporóza je progredující systémové onemocnění skeletu charakterizované úbytkem kostní hmoty a narušením kostní mikroarchitektury. Důsledkem je vyšší křehkost kostí a zvýšené riziko výskytu zlomenin.¹¹⁹ OP patří mezi chronická onemocnění s velmi často bezpříznakovým průběhem, přičemž asymptomatická podstata tohoto onemocnění je jedním z faktorů, které mohou negativně ovlivnit pacientovo chování ve vztahu k užívání léčiv.⁶⁹ To platí zejména pro pacienty, u nichž je léčba již zahájena. Na druhé straně stojí velká část osob s rizikem OP zlomeniny, u kterých toto riziko nebylo z různých důvodů včas identifikováno. Zachycení neléčených nebo nedostatečně léčených pacientů tak úzce souvisí nejen se zdravotními, ale i sociálními (např. imobilita a nesoběstačnost pacientů, které vedou k potřebě neustálé péče jinými osobami) a ekonomickými dopady (např. náklady na hospitalizaci, rekonvalescenci, pečovatelskou službu).¹¹⁹

Za progresí onemocnění a zvyšujícím se počtem osteoporotických fraktur stojí mimo jiné stárnutí populace. V celosvětovém měřítku se prevalence zlomenin odhaduje nejvyšší v Evropě (až 35 %).¹²⁰ Nejčastěji se jedná o fraktury obratlů, kyčle, předloktí a horního konce pažní kosti.¹²¹ V ČR trpí OP 7–8 % osob. Po 65. roce života vzrůstá riziko výskytu fraktur až na 40 %.¹²² Současná léčba OP nabízí účinná LČ, která působí na zvýšení kostní minerálové denzity (angl. *bone mineral density*, BMD) a na snížení rizika vzniku fraktur. Nicméně problém non-adherence k léčbě je u OP poměrně značný. Potřeba se jí intenzivně zabývat se odvíjí od faktu, že dostatečná adherence k léčbě prokazatelně vede ke snížení rizika zlomenin, počtu hospitalizací a nákladů na zdravotní péči.^{69, 123, 124}

Metanalýza Kothwala a kol.⁶⁹ uvedla, že třetina až polovina pacientů s OP neužívá LČ, jak bylo předepsáno. Tato čísla se shodují s dalšími publikovanými výsledky studií, ve kterých byla adherence měřena pomocí VP, EMZ či analýz záznamů o vyzvednutí LČ.¹²⁴ Adherence k léčbě je nízká bez ohledu na etiologii OP (zejména postmenopauzální OP, OP indukovaná kortikosteroidy) nebo na nastavený léčebný režim.¹²⁵ Přibližně 50 % léčených pacientů nedodrжуje léčebný plán anebo přeruší léčbu během prvního roku od zahájení terapie⁶⁹ a třetina až polovina pacientů se neřídí doporučeními o správném užívání LČ.¹²⁴ To hraje významnou roli například u léčby BIS, kdy je striktní dodržování dávkového režimu nezbytné pro minimalizaci rizika gastrointestinálních potíží a maximalizaci absorpce BIS.⁹⁷

Mezi faktory potenciálně ovlivňující, respektive zhoršující adherenci k léčbě OP patří:

- zapomínání,
- asymptomatický charakter onemocnění,
- dlouhodobá léčba,

- nežádoucí účinky léčby,
- složitý dávkový režim,
- nedostatečné znalosti (povědomí) o svém onemocnění a příslušné terapii,
- náklady na léčbu,
- chybějící možnost tzv. *self-monitoringu*.^{28, 68}

Ve studiích bylo dosud k měření adherence k léčbě OP využíváno široké spektrum metod. Převažovala dotazníková šetření pomocí obecných či specifických (zaměřených na léčbu BIS) škál (viz kapitola 3.2.2), přičemž takto sledovaná adherence zpravidla vykazovala určitou míru nadhodnocení ve srovnání s dalšími metodami.⁶⁹ Použití EMZ v hodnocení adherence k léčbě OP bylo méně časté. Jako příklad lze uvést prospektivní roční multicentrickou RCT s názvem IMPACT, ve které byly použity MEMS k měření adherence k p. o. BIS podávaným jednou denně ženám s postmenopauzální OP. Intervenční skupina sledovaných žen byla seznámena s výsledky stanovení markerů kostní resorpce a již na první návštěvě byla v této skupině zaznamenána vyšší adherence. Vědomí, že je pacient monitorován mohlo adherenci zvýšit. Studie také potvrdila potřebu kombinovat metody hodnocení adherence.¹²⁶ Další šetření zjišťovalo změny hodnot BMD v oblasti bederní páteře při užívání risedronátu jednou denně před snídaní nebo během dne.¹²⁷ MEMS zde byly využity pro monitorování adherence ke specifickému režimu typickému pro BIS, ale také, aby porovnaly případné rozdíly mezi účinností a bezpečností risedronátu podávaného v různých denních režimech. Užívání před snídaní (MEMS zaznamenaly čas mezi 4:00 až 8:59) bylo spojeno s výraznějším navýšením BMD bederní páteře, nicméně stejného efektu by dosáhli i pacienti užívající risedronát během dne, pokud by LČ užívali přesně dle instrukcí (tj. vykazovali by adherenci k terapii). V neposlední řadě studie Kendler a kol.¹²⁸ srovnávala adherenci k týdennímu, měsíčnímu a ročnímu užívání antiosteoporotik. V průběhu 1 roku byli sledováni pacienti užívající denosumab podávaný subkutánně v půlročních intervalech nebo alendronát 70 mg v režimu podávání jednou týdně. Alendronát byl vydáván v MEMS a non-adherence (užití méně než 80 % tablet) po 12 měsících byla o 42 % vyšší než u denosumabu (návštěva lékaře v prvním, šestém a dvanáctém měsíci v předem určeném termínu za účelem aplikace dávky). I podle autorů však byla pro snížení rizika vzniku zlomenin vyžadována 100% adherence k léčbě denosumabem, zatímco u alendronátu se tolerovala nižší adherence (hranice kolem 80 %), neboť se předpokládala vyšší variabilita vlivu adherence na účinnost. Adherence k léčbě alendronátem byla v této studii dokonce vyšší (77 %, respektive 78 % podle počítání tablet; $p < 0,001$) než adherence k p. o. BIS v dříve publikovaných studiích,^{69, 124} což bylo vysvětlováno povědomím pacientů o elektronické kontrole léčebného

režimu.¹²⁸ Perzistence a compliance u OP v delším časovém horizontu byly sledovány pomocí analýz záznamů o výdeji LČ. Tato metoda odhalila nízkou perzistenci a delší prodlevy v léčbě. Po prvním roce léčby byla perzistence často nižší než 50 %. Na druhou stranu stále diskutované dlouhodobé přetrvání účinku BIS (snížené riziko zlomenin po určitou dobu i po přerušení léčby) by mohlo zmírňovat negativní důsledky nízké perzistence.¹²⁹ Problémem, který vzhledem k prolongovaným dávkovým intervalům u BIS nabývá ještě většího významu, je definování přípustné prodlevy ve vyzvednutí LČ, která ještě neznamena přerušení léčby.¹⁹

V případě BIS hraje určitou roli také frekvence podávání těchto LČ. Adherence včetně perzistence se ukázaly být nižší u denních režimů ve srovnání s týdenními lékovými formami, nicméně zatím není možné tyto výsledky generalizovat, a to ani u měsíčních lékových forem.^{78, 130} Přesto se zdá, že BIS podávané méně často spíše pacientům vyhovují.⁹⁷ Jinou otázkou je již nastíněná compliance ke konkrétním instrukcím ohledně podání BIS a zdali se prevalence tohoto lékového problému liší mezi denními a týdenními formami BIS.^{131, 132} Data demonstrující rozdíly u compliance k dávkovému režimu mezi týdenními a měsíčními BIS a dopady non-compliance na pacienta zatím chybí.

4. Praktická část

4.1. Analýza adherence k léčbě statiny – validace dotazníku MARS-CZ

4.1.1. Cíl práce

Cílem práce bylo ověřit psychometrické vlastnosti českého překladu dotazníku MARS-CZ a zhodnotit vztah mezi adherencí k léčbě a dosažením cílových hodnot klinického parametru, LDL-ch, u pacientů užívajících statiny. Zároveň bylo cílem zjistit, zda vybrané faktory spojené s preventivním chováním pacienta mohly ovlivnit adherenci k chronické léčbě a ukazatele účinnosti léčby.

4.1.2. Metodika

Uspořádání

Provedena byla unicentrická prospektivní průřezová studie. Sběr dat probíhal v období od března do července 2013 ve Fakultní nemocnici Hradec Králové (FNHK). Do studie byli zahrnuti ambulantní pacienti navštěvující tři poradny zaměřené na léčbu dyslipidemií.

Vstupní kritéria

K účasti ve studii byli osloveni pacienti splňující uvedená vstupní kritéria:

- věk ≥ 18 let,
- monoterapie dyslipidémie statinem (atorvastatin, fluvastatin, lovastatin, rosuvastatin nebo simvastatin),
- užívání statinu v režimu 1x denně,
- délka léčby statinem ≥ 3 měsíce před vstupem do studie,
- stanovení LDL-ch (odběr nalačno) v den návštěvy lékaře nebo nejdéle 2 týdny před vstupem do studie,
- schopnost rozumět a komunikovat v českém jazyce,
- písemný souhlas s účastí ve studii.

Do studie vstupovali všichni zúčastnění pacienti pod přiděleným kódem. Před vstupem do studie byli pacienti seznámeni s metodikou studie, obdrželi podrobné informace ke studii s kontakty na řešitele studie a jednu kopii informovaného souhlasu.

Vyřazovací kritéria

Pacienti s viditelnou kognitivní poruchou, kteří nebyli schopni samostatně odpovídat na otázky při rozhovoru s řešitelem, nebyli do studie zařazeni. Vyřazeni byli dále pacienti, u kterých byla zjištěna současná terapie dalším hypolipidemikem (např. fenofibrát, ezetimib).

Etické prohlášení

Etická stránka studie byla posouzena a schválena etickou komisí FNHK.

Observační část práce – provedení

Ve sledovaném období byli pacienti požádáni o rozhovor s řešitelem studie. Rozhovor probíhal standardizovaným způsobem podle psaného protokolu na diskrétním místě odděleném od ordinace lékaře v den plánované návštěvy lékaře. Každý rozhovor trval přibližně 10 až 15 minut, a to pouze za účasti pacienta a řešitele studie pověřeného vést rozhovor (K. L.). Tazateli nebyli ani lékař ani zdravotní sestra, kteří zároveň nebyli v žádném případě seznámeni s odpověďmi pacienta. Pacient byl o výše uvedeném v úvodní části rozhovoru obeznámen a ujištěn o naprosté anonymitě. Rozhovor byl rozdělen do 2 částí: úvodní část – podrobné seznámení účastníka se studií a s náplní rozhovoru (důraz na anonymitu a snahu o, pokud možno, nejpravdivější odpovědi), vlastní část rozhovoru – zadávání odpovědí zúčastněných pacientů na kladené otázky do dotazníkového archu. Dotazníkové archy s odpověďmi byly následně vloženy do obálek a opatřeny kódem pacienta. Kód umožnil spárování s daty ze zdravotnické dokumentace.

Dotazníkový arch se skládal z nástrojů měřících adhezenci k léčbě statiny. Dále obsahoval otázky zaměřené na sociodemografické charakteristiky (věk, pohlaví, mateřský jazyk, vzdělání, pracovní status, pobyt ve společné domácnosti, měsíční příjem na domácnost) a otázky týkající se životního stylu (kouření, fyzická aktivita, stravovací návyky související s ovlivněním lipidového metabolismu), aktuální farmakoterapie (počet LP na lékařský předpis) a užívání OTC a doplňků stravy. V rámci validačního procesu byla hodnocena i kvalita života zúčastněných pacientů.

Informovaný souhlas umožnil analýzu vybraných záznamů ze zdravotnické dokumentace pacienta ke dni vstupu do studie, respektive ke dni návštěvy lékaře. Analyzována byla data týkající se pacientovy osobní a lékové anamnézy (užívaný statin a dávka statinu; další aktuálně užívaná LČ), zdravotního stavu pacienta (komorbidity) a vybraných klinických (TK) a biochemických (lipidový profil, parametry jaterních a ledvinných funkcí, glykémie) parametrů. Biochemické parametry byly získány z odběrů krve nalačno a analyzovány vždy stejnou laboratoří FNHK. LDL-ch, jako hlavní zkoumaný cílový parametr účinnosti léčby, byl detekován pomocí přístroje *Modular PPE Chemistry Analyser* (Roche, USA).

Na základě přítomných komorbidit a dalších rizikových faktorů bylo u každého pacienta odhadnuto aktuální KV riziko a cílové hodnoty LDL-ch, kterých by měl pacient podle daného KV rizika dosáhnout. K tomuto účelu bylo využito algoritmu vycházejícího z doporučení Evropských společností pro kardiologii a aterosklerózu a České společnosti pro aterosklerózu.^{105, 133, 134} Pro velmi vysoké KV riziko byla stanovena cílová hodnota LDL-ch < 1,8, pro vysoké KV riziko < 2,5 a pro nízké riziko < 3,0 mmol/l (Tabulka 5). Do studie nevstoupil žádný pacient s nízkým KV rizikem. Vedle odhadu KV rizika a cílových hodnot LDL-ch byl také zohledněn názor lékaře, je-li daný pacient stran lipidového metabolismu kompenzován. Důvodem byl fakt, že je možné považovat za kompenzaci i dosažení alespoň 50% snížení LDL-ch oproti výchozím hodnotám.^{133, 134} Pacienti mohli být podle úsudku lékaře kompenzováni, nekompenzováni nebo hraničně kompenzováni.

Tabulka 5 Klasifikace kardiovaskulárního rizika.¹⁰⁰

| Kardiovaskulární riziko | Cílová hodnota LDL cholesterolu (v mmol/l) |
|--|---|
| Velmi vysoké riziko | |
| Manifestní KV onemocnění (ICHS, CMP, aneuryzma abdominální aorty aj.) Subklinická ateroskleróza (potvrzená např. ultrazvukem) Diabetes mellitus s orgánovým poškozením nebo alespoň 1 RF (kouření, ↑ celkový cholesterol a triacylglyceroly, ↓ HDL, ↑ krevní tlak, ↑ glykémie nalačno) SCORE ≥ 10 % Chronická renální insuficience (GF < 30 ml/min/1,73 m ²) | < 1,8 anebo pokles alespoň o 50 % z výchozí hodnoty |
| Vysoké riziko | |
| SCORE ≥ 5 % až < 10 % Jeden velmi silný RF (těžká hypertenze, familiární hypercholesterolemie, apod.) Diabetes mellitus bez orgánového poškození nebo bez RF Chronická renální insuficience (GF 30–59 ml/min/1,73 m ²) | < 2,5 |
| Střední riziko* | |
| SCORE ≥ 1 % až < 5 % | < 3,0 |
| Nízké riziko | |
| SCORE < 1 % | individuálně |

CMP – cévní mozková příhoda, GF – glomerulární filtrace, HDL – high density lipoprotein cholesterol, ICHS – ischemická choroba srdeční, KV – kardiovaskulární, LDL – low density lipoprotein cholesterol, RF – rizikový faktor, SCORE – Systematic Coronary Risk Evaluation

*U pacientů ve velmi vysokém věku bylo SCORE 5–10 %, i když neměli jiné rizikové faktory.

Nástroje pro měření adherence k léčbě a kvality života

Adherence k léčbě byla měřena pomocí dvou nástrojů VP. Vedle českého překladu dotazníku MARS-CZ byl použit i český překlad MMAS-8, a to na základě předpokladu, že oba dotazníky by spolu mohly navzájem korelovat.

Jak již bylo zmíněno v teoretické části práce, MARS-CZ se skládá z pěti otázek zaměřených na non-adherentní chování (Tabulka 4). Otázky jsou formulovány obecně, tzn., že MARS-CZ lze použít u kteréhokoliv typu terapie. Úvodní instrukce předcházející vyplnění dotazníku byly pro účely studie adaptovány na léčbu statiny, respektive „léky snižující cholesterol“. Otázky v dotazníku jsou konstruovány tak, aby zachytily především léčebný režim pacienta (změnu počtu užívaných dávek apod.) a jsou kladeny tak, jakoby non-adherence byla normální. Odpovědi jsou hodnoceny na pětipoložkové Likertově škále, přičemž součet bodů se může pohybovat od 5 do 25. Odpověď „vždy“ je hodnocena jedním bodem, „často“ dvěma, „někdy“ třemi, „zřídka“ čtyřmi a „nikdy“ pěti body. V této studii bylo celkové skóre dichotomicky rozděleno na skupinu s vysokou adherencí (≥ 23 bodů) a nízkou adherencí (< 23 bodů).

Český překlad MARS-CZ byl získán procesem přímého překladu originálu do českého jazyka a znovu zpět do původního anglického jazyka (tzv. *forward-backward translation*). Srozumitelnost byla následně testována na malém vzorku nemocných a zdravých osob a překlad byl schválen autorem nástroje (R. Horne).⁵¹ Česká verze MMAS-8 byla získána přímo od autora (© D. E. Morisky, nepublikováno), a to spolu se skórovacím algoritmem. Respondent mohl dosáhnout 0 až 8 bodů, kdy skóre < 6 bodů značilo nízkou, 6 až < 8 střední a 8 bodů vysokou adherenci k léčbě.

Pro zajištění stability dotazníku MARS-CZ byla provedena tzv. *test-retest* analýza. Prvních 50 pacientů zařazených do studie bylo v průběhu 4 týdnů po rozhovoru ve FNHK znovu požádáno o vyplnění MARS-CZ a MMAS-8. Dotazníky spolu s průvodním dopisem a obálkou ve formě odpovědní zásilky obdrželi pacienti poštou (pozn.: z důvodu zajištění anonymity ze strany řešitelů zasláno ošetřujícím lékařem nebo zdravotní sestrou). Odpovědní zásilka byla adresována řešitelům studie na Farmaceutickou fakultu Univerzity Karlovy v Hradci Králové. Dotazníky byly opět opatřeny kódem pacienta pro spárování s daty z rozhovoru a zdravotnické dokumentace. V rámci *test-retest* analýzy nebyla zaslána žádná upomínka.

Kvalita života byla hodnocena pomocí dvanáctipoložkové škály *Short Form Health Survey* (SF 12v2),¹³⁵ pro kterou byl též získán validovaný český překlad. Skóre tohoto nástroje nemělo na rozdíl od MMAS-8 vykazovat souvislost s adherencí k léčbě. Pomocí SF 12v2 byl hodnocen celkový zdravotní stav a fyzická a mentální kondice zúčastněných pacientů. Celkové skóre se pohybovalo od 0 do 100 bodů, kdy 100 bodů označovalo nejvyšší úroveň kvality života vnímanou respondentem. Pro účely studie byla navíc otázka týkající se celkového zdravotního stavu hodnocena jako individuální parametr.

Faktory spojené s chováním pacienta potenciálně ovlivňující adherenci k léčbě a výsledky léčby

Poslední skupina otázek v dotazníkovém archu měla za cíl analyzovat vybrané faktory spojené s chováním pacienta v rámci preventivních strategií při snižování hladin cholesterolu. Důvodem bylo, že v některých případech dlouhodobé preventivní terapie (kam se řadí i terapie statiny v rámci dosahování nízkého KV rizika) mohou takto chronicky léčení pacienti vykazovat vyšší tendenci v péči o své zdraví.⁹³ Analyzovány byly:

- kouření,
- fyzická aktivita,
- stravovací návyky (typy potravin zařazené v jídelníčku a frekvence jejich konzumace),
 - luštěniny, ovoce a zelenina, rostlinné oleje, ořechy, celozrnné potraviny, psylium,
- samoléčení doplňky stravy obsahujícími červenou rýži, fytosteroly.¹³⁶

Odpovědi na tyto otázky byly buď dichotomické (typu „ano“, „ne“), nebo zjišťovaly frekvenci konzumace/užívání na pětipoložkové škále („denně“, „několikrát týdně“, „méně než jednou týdně“, „méně než jednou měsíčně“, „nikdy“).

Analytická část práce

Data z dotazníkového archu a ze zdravotnické dokumentace byla převedena do Microsoft Excel a zpracována pomocí frekvenční analýzy. Adherence a kvalita života byly zhodnoceny pomocí příslušných skórovacích algoritmů. Skupiny dat mezi sebou a ve vztahu k adherenci podle MARS-CZ byly dále hodnoceny vybranými testy (chí-kvadrát, Fisherův exaktní test, Goodman-Kruskalův gamma test). Další testy byly použity ke stanovení spolehlivosti a validity MARS-CZ. Statistická významnost byla detekována pomocí 95% konfidenčního intervalu (CI) a hladiny významnosti (p). Hodnota $p < 0,05$ byla považována za statisticky signifikantní. Statistická analýza byla provedena na softwaru R, verze 3.02 (R Foundation for Statistical Computing, Vídeň, Rakousko).

Spolehlivost (reliabilita)

Vnitřní spolehlivost dotazníku, respektive konzistence v odpovědích na sadu otázek (angl. *internal consistency*) byla hodnocena pomocí indexu Cronbachovo α , α .¹³⁷ Teoretický rozsah hodnot α se pohybuje od 0 do 1, kdy α blíží se 0 signalizuje méně konzistentní odpovědi. Hodnota $\alpha = 0,8$ značí vysokou spolehlivost; obecně přijatelná míra spolehlivosti je $\alpha = 0,7$, nicméně v literatuře byly někdy akceptovány i nižší hodnoty.⁴¹ Dalšími parametry vnitřní spolehlivosti nástroje jsou průměrná mezipoložková korelace (angl. *inter-item correlation*), která je zpravidla stanovována u škál s nízkým počtem otázek, a mezipoložková korelace skóre jednotlivých otázek vůči skóre ostatních otázek

(angl. *corrected item-total correlation*). V obou případech je pro vnitřní konzistenci přijatelné dosažení hodnot 0,2 až 0,3; hodnota nad 0,3 dokonce indikuje výbornou korelaci. Spolehlivost *test-retest* analýzy byla hodnocena Pearsonovým korelačním koeficientem (r) a tzv. *intra-class* korelačním koeficientem (ICC). Cílem zajištění spolehlivosti a tedy stability a reprodukovatelnosti nástroje bylo dosažení hodnot Pearsonova $r \geq 0,8$, respektive $ICC \geq 0,6$.^{138, 139}

Validita

Ve studii byla zjišťována konstruktová validita dotazníku MARS-CZ. Zaprvé byla testována tzv. souběžná validita (angl. *concurrent* nebo *known group validity*) s validním kritériem – dosažením cílových hodnot LDL-ch podle odhadu KV rizika. Zadruhé byla testována tzv. konvergentní validita (angl. *convergent validity*) detekující korelaci dvou podobných nástrojů měření adherence k léčbě, MARS-CZ a MMAS-8. Zatřetí byla analyzována tzv. divergentní validita (angl. *divergent validity*) detekující vztah mezi MARS-CZ a SF 12v2 (mentální a fyzickou škálou), tj. dvou nástrojů měřících jiné parametry, přičemž nebylo předpokládáno, že by adherence měla vliv na kvalitu života. Statistické zhodnocení validity bylo provedeno opět pomocí Pearsonova r nabývajících hodnot od -1 do 1.

4.1.3. Výsledky

Charakteristika souboru respondentů

Během sledovaného období bylo osloveno celkem 157 pacientů léčených statiny, z nichž 136 (86,6 %) bylo zahrnuto do konečné analýzy. Tři pacienti se odmítli šetření zúčastnit. Dalších 18 pacientů bylo následně vyřazeno z důvodu nesplnění vstupních kritérií. Metoda rozhovoru zajistila, že u všech pacientů byly zaznamenány odpovědi na téměř všechny položky v dotazníkovém archu. Pokud chyběla 1 odpověď u dotazníků MARS-CZ nebo MMAS-8, byla nahrazena průměrem odpovědí ostatních respondentů.⁴² Ani jeden respondent nebyl vyřazen pro nezodpovězení více než 1 otázky u zmíněných dotazníků. Z uvedeného důvodu byl však jeden respondent vyloučen z *test-retest* analýzy.

Zjišťované sociodemografické charakteristiky respondentů znázorňuje Tabulka 6. Podíl žen a mužů i medián věku (67 let) byly téměř stejné. Průměrný (\pm SD) věk všech respondentů byl $66,1 \pm 10,7$ let; nejmladšímu respondentovi bylo 32 let a nejstaršímu 90 let. Všichni respondenti uvedli jako svůj mateřský jazyk češtinu.

Tabulka 6 Základní sociodemografické charakteristiky respondentů (100 % = 136).

| Charakteristika | N (%) |
|--|------------|
| Pohlaví | |
| Muži | 67 (49,3) |
| Ženy | 69 (50,7) |
| Pobyt ve společné domácnosti | |
| Žiju sám/sama | 31 (22,8) |
| Nejvyšší dosažené vzdělání | |
| Základní | 11 (8,1) |
| Střední | 102 (75,0) |
| Vysokoškolské | 23 (16,9) |
| Pracovní status | |
| Zaměstnanec | 26 (19,1) |
| Nezaměstnaný | 1 (0,7) |
| Důchodce | 98 (72,1) |
| Osoba samostatně výdělečně činná | 11 (8,1) |
| Měsíční příjem na domácnost v Kč* | |
| < 9 999,- | 28 (20,9) |
| 10 000 – 19 999,- | 60 (44,8) |
| 20 000 – 29 999,- | 26 (19,4) |
| 30 000 – 39 999,- | 12 (9,0) |
| 40 000 – 49 999,- | 1 (0,7) |
| > 50 tis. | 7 (5,2) |

KČ – Koruna česká

*100 % = 134.

Respondenti užívali v průměru 5,3 LP na lékařský předpis, přičemž téměř polovina pacientů (41,2 %) užívala současně více než 5 LP. Více než polovina respondentů (57,4 %) při rozhovoru uvedla, že si sama kupuje další OTC či doplňky stravy v lékárně. Souhrn dat ze zdravotnické dokumentace uvádí Tabulka 7. Průměrný TK respondentů byl 136/81 mm Hg. Z hlediska KV prevence, respektive velikosti KV rizika bylo dosaženo cílových hladin LDL-ch u 47 (34,8 % z celkového počtu 135) respondentů s ohledem na údaje ve zdravotnické dokumentaci a u 76 (55,9 %) respondentů z pohledu lékaře. Jedenáct (8,1 %) respondentů označili lékaři za hraničně kompenzované. Dosažené průměrné hodnoty LDL-ch, triacylglycerolů, HDL cholesterolu (HDL-ch) a celkového cholesterolu byly $2,7 \pm 0,7$; $1,7 \pm 1,3$; $1,5 \pm 0,4$ a $4,7 \pm 0,9$ mmol/l.

Tabulka 7 Vybrané charakteristiky pocházející ze zdravotnické dokumentace (100 % = 136).

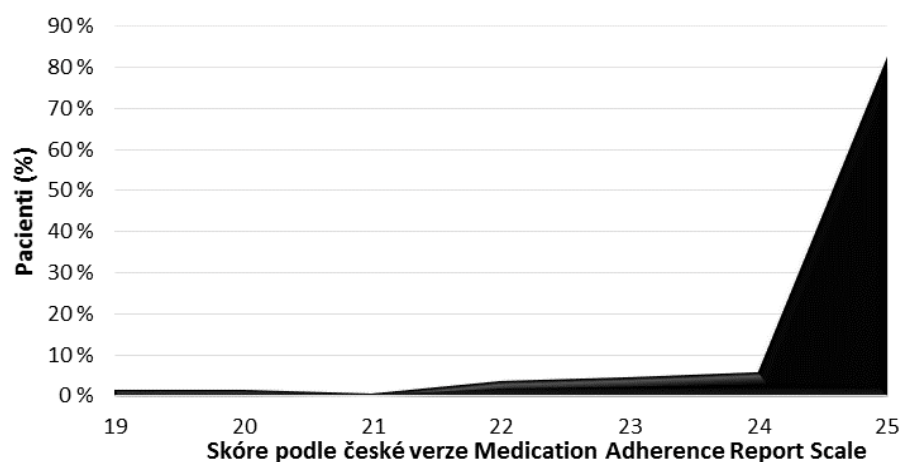
| Charakteristika | N (%) |
|--|-----------|
| Kardiovaskulární prevence | |
| Primární | 90 (66,2) |
| Sekundární | 46 (33,8) |
| Velikost kardiovaskulárního rizika | |
| Velmi vysoké | 70 (51,5) |
| Vysoké | 35 (25,7) |
| Střední | 31 (22,8) |
| Užívaný statin | |
| Atorvastatin (průměrná denní dávka 21,1 mg) | 97 (71,3) |
| Fluvastatin (průměrná denní dávka 80,0 mg) | 3 (2,3) |
| Lovastatin (průměrná denní dávka 20,0 mg) | 1 (0,7) |
| Rosuvastatin (průměrná denní dávka 20,3 mg) | 12 (8,8) |
| Simvastatin (průměrná denní dávka 21,1 mg) | 23 (16,9) |
| Komorbidity* | |
| Cévní mozková příhoda nezávisle na etiologii | 7 (5,1) |
| Ischemická choroba srdeční | 46 (33,8) |
| Ischemická choroba dolních končetin | 3 (2,3) |
| Diabetes mellitus 2. typu bez komplikací | 33 (24,3) |
| Diabetes mellitus 2. typu s komplikacemi | 11 (8,1) |
| Familiární hypercholesterolemie | 3 (2,2) |
| Chronické renální selhání | 3 (2,2) |

KČ – Koruna česká

*komorbidity, jejichž přítomnost mohla přispět k odhadu velikosti kardiovaskulárního rizika

Adherence k léčbě a kvalita života

Průměrné skóre adherence podle MARS-CZ bylo $24,4 \pm 1,2$ (medián 25; rozpětí od 19 do 25), přičemž 10 (7,4 %) pacientů vykazovalo nízkou adherenci k léčbě, ostatní respondenti se dosaženým skóre pohybovali v oblasti vysoké adherence. Distribuci jednotlivých skóre podle MARS-CZ znázorňuje Obrázek 4. Adherence podle MMAS-8 (průměrné skóre $7,3 \pm 1,0$; medián 7,8; rozpětí od 2,5 do 8,0) byla nízká u 15 (11,0 %), střední u 54 (39,7 %) a vysoká u 67 (49,3 %) respondentů. Do konečné *test-retest* analýzy bylo zařazeno 29 (58,0 %) respondentů, jejichž průměrné skóre podle MARS-CZ bylo $24,1 \pm 1,3$ (medián 24,5) a podle MMAS-8 $6,8 \pm 1,2$ (medián 7). Pouze 1 respondent dosáhl při druhém dotazování nízké adherence podle MARS-CZ ve srovnání s původním skóre získaným při rozhovoru. Jiné změny v celkovém skóre MARS-CZ v *test-retest* analýze nebyly zaznamenány; u 11 respondentů byl patrný klesající a u 2 respondentů vzrůstající trend v adherenci k léčbě.



Obrázek 4 Distribuce skóre podle Medication Adherence Report Scale (MARS-CZ).

S vyšší adharencí podle MARS-CZ korelovaly ze sociodemografických charakteristik statisticky signifikantně ženské pohlaví ($p = 0,008$) a vyšší měsíční příjem na domácnost ($p < 0,05$). Z dalších charakteristik zjišťovaných dotazníkovým šetřením či ze záznamů zdravotnické dokumentace pak korelovaly velikost KV rizika, kdy pacienti s velmi vysokým KV rizikem měli tendenci vykazovat nízkou adharenci k léčbě (Tabulka 8); dále dosažení cílových hodnot LDL-ch (viz souběžná validita), hladiny HDL-ch a užívání OTC nebo doplňků stravy, které si pacienti sami pořizovali ($p < 0,05$). Vztahy vybraných charakteristik vzhledem k adharenci podle MARS-CZ jsou podrobně uvedeny v původním článku Ladova et al.⁴⁴ (viz Příloha)

Průměrné skóre kvality života podle fyzické a mentální škály SF 12v2 a sebehodnocení zdravotního stavu se pohybovalo okolo středních hodnot: $45,4 \pm 11,2$ (medián 47,6), $52,3 \pm 9,2$ (medián 53,6), respektive $52,0 \pm 23,0$ (medián 60,0).

Tabulka 8 Vztah mezi kardiovaskulárním rizikem a adharencí k léčbě podle MARS-CZ (100 % = 136).

| Kardiovaskulární riziko | Všichni respondenti | Respondenti s vysokou adharencí* | Respondenti s nízkou adharencí* |
|-------------------------|---------------------|----------------------------------|---------------------------------|
| Velmi vysoké | 70 (51,5 %) | 61 (44,9 %) | 9 (6,6 %) |
| Vysoké | 35 (25,7 %) | 34 (25,0 %) | 1 (0,7 %) |
| Střední | 31 (22,8 %) | 31 (22,8 %) | 0 (0 %) |

MARS-CZ – Medication Adherence Report Scale

* $p < 0,05$

Spolehlivost

Cronbachovo α pro MARS-CZ bylo 0,54. Hodnota může být považována za nízkou, nicméně stále za přijatelnou. Pokud by byla vymazána některá z položek dotazníku, Cronbachovo α by ještě kleslo. Mezipoložková spolehlivost MARS-CZ byla také akceptovatelná (0,21). Také tzv. *corrected item-total correlation* nabývala přijatelných hodnot od 0,35 do 0,60.⁴⁴ MARS-CZ se ukázal jako velmi stabilní ($r = 0,83$, $p < 0,001$; ICC = 0,63 (95 % CI: 0,35–0,81). Cronbachovo α pro MMAS-8 bylo výrazně nižší ($\alpha = 0,45$), stejně jako parametry stability ($r = 0,71$, $p < 0,001$; ICC = 0,49, 95% CI: 0,16–0,72).

Validita

MARS-CZ statisticky signifikantně koreloval s druhým dotazníkovým nástrojem pro měření adherence k léčbě, MMAS-8 ($r = 0,62$, $p < 0,001$). V případě divergentní validity bylo dosaženo nízkých, statisticky nevýznamných hodnot (SF 12v2 mentální škála: $r = 0,11$, $p = 0,183$; SF 12v2 fyzická škála: $r = 0,14$, $p = 0,098$). Statisticky významná korelace byla detekována mezi adherencí podle MARS-CZ a dosažením cílových hodnot LDL-ch, ale i úsudkem lékaře, zda jsou pacienti kompenzováni či nikoliv ($p < 0,05$). Devět z deseti pacientů, kteří vykazovali nízkou adherenci k léčbě, nedosáhli cílových hodnot LDL-ch. Jak již bylo zmíněno, adherence podle MARS-CZ korelovala s velikostí KV rizika a právě tyto pacienti se vyskytovali ve velmi vysokém KV riziku, respektive 1 pacient ve vysokém KV riziku (Tabulka 9). Naopak všichni pacienti, kteří dosáhli cílových hodnot LDL-ch, vykazovali vysokou adherenci podle MARS-CZ. Pozitivní korelace s klinickým parametrem zastupujícím dosažení cílů léčby statiny tak prokázala souběžnou validitu MARS-CZ. V případě MMAS-8 nebyla tato korelace zjištěna.

Tabulka 9 Kardiiovaskulární riziko vzhledem k dosažení cílového LDL-ch a adherenci k léčbě podle MARS-CZ.

| Kardiiovaskulární riziko | Všichni respondenti (100 % = 135)* | | Respondenti s vysokou adherencí (100 % = 126) | | Respondenti s nízkou adherencí (100 % = 9)* | |
|--------------------------|------------------------------------|------------------|---|------------------|---|------------------|
| | LDL-ch dosažen | LDL-ch nedosažen | LDL-ch dosažen | LDL-ch nedosažen | LDL-ch dosažen | LDL-ch nedosažen |
| Velmi vysoké | 14 (10,4 %) | 55 (40,7 %) | 14 (11,1 %) | 47 (37,3 %) | 0 (0 %) | 8 (88,9 %) |
| Vysoké | 10 (7,4 %) | 25 (18,5 %) | 10 (7,9 %) | 24 (19,1 %) | 0 (0 %) | 1 (11,1 %) |
| Střední | 23 (17,1 %) | 8 (5,9 %) | 23 (18,3 %) | 8 (6,3 %) | 0 (0 %) | 0 (0 %) |

LDL-ch – LDL cholesterol; MARS-CZ – česká verze Medication Adherence Report Scale

*100 % = 135, resp. 9 (u jednoho respondenta nebyla stanovena hladina LDL cholesterolu).

Faktory spojené s chováním pacienta potenciálně ovlivňující adherenci k léčbě a výsledky léčby

Žádná z charakteristik týkajících se životního stylu nekorelovala s adherencí k léčbě podle MARS-CZ kromě užívání OTC nebo doplňků stravy ($p < 0,05$). Výsledky naznačily, že někteří respondenti měli vyšší sklony k fyzické aktivitě, dodržování vhodných stravovacích návyků a k nekouření. Kolem 71 % respondentů uvedlo, že se denně či alespoň několikrát týdně věnuje pohybovým aktivitám a ve stejné frekvenci téměř 95 % respondentů konzumuje ovoce a zeleninu a 70 % celozrnné potraviny. Více než 80 % respondentů byli nekuřáci, včetně ex-kuřáků (Tabulka 10). Žádný z respondentů neudával, že by užíval doplňky stravy obsahující červenou rýži nebo fytoosteroly, u kterých byl zaznamenán potenciální efekt na snížení LDL-ch.¹³⁶

Respondenti měli také možnost uvést, jaké konkrétní doplňky stravy si sami kupují. Mezi pět nejčastěji užívaných skupin doplňků stravy patřily:

1. vitaminy a minerály,
2. vláknina (př. chlorela, ječmen, psyllium),
3. látky na podporu imunity (př. hlíva ústříčná, echinacea, enzymy),
4. omega-3 mastné kyseliny,
5. lecitin.

Tabulka 10 Vybrané charakteristiky týkající se životního stylu (100 % = 136).

| Charakteristika | N (%) |
|-----------------------------|------------|
| Samoléčení | |
| OTC a doplňky stravy | 78 (57,4)* |
| Kouření | |
| Ano | 24 (17,6) |
| Stravovací návyky | |
| Ovoce a zelenina | |
| • Vždy (denně) | 97 (71,3) |
| • Často (několikrát týdně) | 32 (23,6) |
| • Občas (< jednou týdně) | 4 (2,9) |
| • Vzácně (< jednou měsíčně) | 2 (1,5) |
| • Nikdy | 1 (0,7) |
| Luštěniny | |
| • Vždy (denně) | 0 (0) |
| • Často (několikrát týdně) | 21 (15,4) |
| • Občas (< jednou týdně) | 86 (63,3) |
| • Vzácně (< jednou měsíčně) | 23 (16,9) |
| • Nikdy | 6 (4,4) |
| Celozrnné potraviny | |
| • Vždy (denně) | 51 (37,5) |
| • Často (několikrát týdně) | 43 (31,6) |
| • Občas (< jednou týdně) | 21 (15,4) |
| • Vzácně (< jednou měsíčně) | 3 (2,3) |
| • Nikdy | 18 (13,2) |
| Rostlinné oleje a ořechy | |
| • Vždy (denně) | 39 (28,7) |
| • Často (několikrát týdně) | 49 (36,0) |
| • Občas (< jednou týdně) | 33 (24,3) |
| • Vzácně (< jednou měsíčně) | 8 (5,9) |
| • Nikdy | 7 (5,1) |
| Pohybová aktivita | |
| • Vždy (denně) | 62 (45,6) |
| • Často (několikrát týdně) | 35 (25,7) |
| • Občas (< jednou týdně) | 8 (5,9) |
| • Vzácně (< jednou měsíčně) | 4 (2,9) |
| • Nikdy | 27 (19,9) |

OTC – over the counter

*pozitivní korelace s adherencí k léčbě statiny ($p < 0,05$).

4.1.4. Diskuze

Podpora adherence k léčbě je důležitou součástí zdravotní péče o pacienta a může mít daleko lepší vliv na klinické výstupy léčby než pokroky ve vývoji farmakoterapie.⁷⁶ Přestože tato podpora vyžaduje převážně komplexní intervence a stále není jasná role dílčích strategií ve vztahu ke zlepšování výsledků terapie, adherenci k léčbě je třeba brát v úvahu v každém případě (ve výzkumu i v praxi) a pokusit se ji relevantně monitorovat.^{72, 76} Cílem zvýšení adherence je nejen maximalizace vlastního účinku léčby, ale také eliminace rizik terapie a snížení ekonomických nákladů na poskytovanou péči.^{76, 140} Výpověď pacienta je jednou z nejjednodušších a nejčastěji používaných metod měření adherence k léčbě. K tomu je v první řadě zapotřebí kvalitních a validovaných metod, které by odhalily co nejpřesněji a nejobektivněji non-adherenci k terapii, respektive výkyvy v chování pacienta vůči své léčbě. Prezentovaná studie prokázala dostatečné psychometrické vlastnosti českého překladu dotazníku MARS-CZ a poskytla tak nástroj, který může přispět k efektivní péči o pacienty s chronickou terapií.

Vnitřní spolehlivost dotazníku MARS-CZ byla přijatelná, i když ve srovnání s původními verzemi MARS-5 byla nižší.^{52, 54, 141} Hodnoty mezipoložkové stability a *test-retest* analýzy, které se vyskytovaly v referenčních mezích, však celkovou spolehlivost dotazníku potvrdily. Získané parametry spolehlivosti se navíc do určité míry shodovaly s jinými publikovanými studiemi, které validovaly různé překlady této škály. Například ve studii Mahler a kol.⁵⁶ hodnotící psychometrické vlastnosti německého překladu MARS-5 u skupin dlouhodobě léčených pacientů a pacientů s KV rizikem se Cronbachovo α rovnalo 0,69, respektive 0,60. Parametr stability hodnocený pomocí Personova korelačního koeficientu byl také přijatelný ($r = 0,61$, respektive $r = 0,63$). U švédského překladu MARS-5 testovaného na skupině pacientů chronicky léčených pro bipolární poruchu byly psychometrické vlastnosti následující: α odpovídalo 0,66, mezipoložková stabilita se rovnala 0,29 a *test-retest* stabilita r byla 0,90, respektive ICC se rovnal 0,91.⁴⁵

Pro úplnost dodejme, že česká verze dotazníku MMAS-8 neprokázala v naší studii dostatečně silnou spolehlivost, i když byla k dispozici validovaná verze této škály. Navázala tak na podobné výsledky z již zmiňované švédské studie, kde byl MARS-5 předložen pacientům spolu s kratší verzí MMAS-4.⁴⁵ Zkoumaná skupina pacientů byla požádána o vyplnění dotazníků dvakrát. Poprvé se α u MMAS-4 rovnalo 0,37 a sedm dní poté vzrostlo na hodnotu 0,45. Dotazník MMAS-4 však již dříve prokázal nedostatečné psychometrické charakteristiky.¹⁴² Proto byla i po odborné konzultaci s autorem, D. E. Moriskym, pro účely prezentované studie zvolena delší verze MMAS-8. Parametry spolehlivosti MMAS-8 byly taktéž u překladů do cizích jazyků nižší oproti původní hodnotě ($\alpha = 0,83$). Například

u malajské verze se vnitřní spolehlivost α rovnala 0,68, u francouzské verze byla 0,54, u korejské 0,56 a dokonce jen 0,31 u německého překladu.^{35, 41, 42, 43}

V rámci analýzy vzájemné korelace mezi MARS-CZ a MMAS-8 byl detekován určitý stupeň různorodosti ($r = 0,62$). Přesto lze považovat dosažené hodnoty konvergentní validity za dostatečné, tedy že oba nástroje „měří stejně“. Nabízí se několik vysvětlení, proč se výstupy těchto dvou dotazníků mezi sebou lišily. Jednotlivé typy VP mohou být určeny pro různé typy populací. To by se však nemělo týkat předkládané studie, neboť oba dotazníky byly již dříve použity hned u několika skupin chronicky léčených pacientů a sami autoři nástrojů takové používání napříč různými onemocněními předurčili. Jak MARS-5, tak MMAS-8 byly použity u pacientů s KV onemocněním s velmi často asymptomatickým charakterem, stejně jako v naší studii. Jednalo se o pacienty s hypertenzí,³⁹ diabetem mellitem¹⁴³ i dyslipidemií.⁷⁰ Dalším vysvětlením rozdílnosti mezi MARS-CZ a MMAS-8 by mohl být způsob formulace otázek, neboli jak respondenti rozumí tomu, co je míněno (non-)adherencí k léčbě. Respondenti mohou dané formulace u každého dotazníku vnímat jinak, což může ovlivnit jejich odpovědi na kladené otázky. Rozdíl je i v tom, že MARS-CZ umožňuje odpovídat na všechny otázky prostřednictvím Likertovy škály. To může být pro respondenta méně zavazující oproti striktnímu rozhodování pomocí dichotomické odpovědi typu „ano“ – „ne“. Na druhou stranu i u Likertovy škály hraje velkou roli subjektivita, která se odráží ve způsobu vnímání jednotlivých odpovědí. A konečně MARS-CZ je více zaměřen na obecná tvrzení týkající se pacientova chování vzhledem k užívání LČ, zatímco MMAS-8 je konkrétnější. To znamená, že detailněji popisuje podstatu vzniku non-adherence k léčbě (viz např. „Zapomenete užít svůj lék, když cestujete?“; „Každodenní užívání léků může být obtěžující.“).⁴⁴

Celkové skóre MARS-CZ bylo zřetelně zkresleno směrem k pozitivním hodnotám (Obrázek 4), kdy většina pacientů vykazovala vysokou adherenci k léčbě (89 %). To signalizuje nadhodnocení adherence k léčbě, podpořené faktem, že při sečtení skóre podle MMAS-8 pro vysokou a střední adherenci by vysokou adherenci reportovalo téměř 93 % respondentů. Z toho vyplývá, že i když je měření pomocí VP kompatibilní a jednoduše aplikovatelné v rámci identifikace non-adherence u chronicky léčené populace, je třeba vést riziko nadhodnocení v patrnosti. V obecné rovině je nadhodnocení adherence zpravidla způsobené nejen mírou subjektivity, ale i skutečností, že se pacienti bojí non-adherenci k léčbě přiznat, aby „nezklamali“ svého lékaře.³⁰ Předkládaná studie byla pilotní s malým počtem účastníků. Navíc byla provedena ve fakultní nemocnici, kdy lze předpokládat, že pacienti ještě více spoléhají na tamní lékaře a důvěřují jim jakožto elitním odborníkům na léčbu daných onemocnění.

Nekončící diskuzí jsou skórovací algoritmy pro hodnocení adherence k léčbě. V naší studii bylo v případě MARS-CZ zvoleno dichotomické rozdělení podle dosaženého bodového skóre na skupiny pacientů s vysokou nebo nízkou adherencí k užívané terapii. Tzv. *cut off* neboli nejnižší možné skóre značící ještě vysokou adherenci (23 bodů) byl určen na základě předchozích prací, jelikož autor dotazníku MARS-CZ nedeklaroval jednotné skórování. Naproti tomu u druhého nástroje, MMAS-8, bylo v originální studii skórování přesně stanoveno a respondenti zde tak jsou na základě získaných bodů rozděleni do tří skupin (vysoká, střední a nízká adherence).³⁹ V rámci minimalizace rizika nadhodnocení adherence by bylo možné u MARS-CZ do budoucna uvažovat o snížení bodové hranice rozlišující vysokou a nízkou adherenci.⁵⁵ Na druhou stranu redukce bodové hranice by mohla vést k tomu, že do skupiny vysoké adherence k léčbě budou patřit i pacienti s potenciálně vyšší tendencí neužívat LČ. To například znamená, že snížením skóre pro vysokou adherenci na ≤ 20 bodů by do této skupiny mohli být zahrnuti pacienti, kteří dvakrát odpověděli na Likertově škále „někdy“ nebo odpověděli „zřídka“ na všechny položky v dotazníku. Z naší zkoumané kohorty by pak nízkou adherencí vykazovali pouze dva pacienti, přičemž by se projevilo ještě silnější pozitivní zkreslení. Vedle dichotomického dělení by mohla být adherence podle MARS-CZ hodnocena kontinuálně a nabývala by rozpětí od 0 do 100 %. V tomto případě se však nabízí otázka, zda by toto skórování bylo vhodné, pokud by se dotazník používal v klinické praxi, a bylo by potřeba jej jednoduše a optimálně okamžitě zhodnotit.³⁰

Argumentem pro snížení hranice *cut off* by také mohla být úvaha, jaká je adekvátní adherence k léčbě u zkoumané populace. Skóre 23 bodů přepočtem odpovídá 92% adherenci k léčbě. Dvacetibodové skóre by značilo 80% adherenci k terapii, kdy právě tato hranice je mnohými autory pokládána za arbitrární hodnotu.¹³ V klinických studiích je detekována zpravidla vyšší adherence, než jak je odhadováno v běžné klinické praxi. Naše studie je toho pravděpodobně také dokladem. Dosud však nevznikl žádný konsenzus, který by říkal, jaké procento souvisí s adekvátní adherencí k léčbě. Jedním z důvodů, proč je někdy přijatelná vyšší a jindy nižší hranice dosažené adherence, je vazba na typ onemocnění a jeho závažnost. U některých velmi závažných onemocnění (např. HIV infekce) se považuje za adekvátní míra adherence přesahující 95 %. U jiných, potenciálně méně závažných onemocnění může být přijatelná kolem 80 %.^{30, 144} V budoucích studiích s MARS-CZ či s jinými nepřímými metodami je proto vhodné tyto aspekty zohlednit a zvážit reálný klinický dopad na dané onemocnění.²⁹

Kombinace metod měření adherence k léčbě je pro validační studie nezbytná. Nejčastěji se uplatňují analýzy vzájemných korelací mezi stejnými typy nástrojů měření adherence.^{51, 56} Vedle toho jsou však posuzovány i vztahy mezi různými metodami. V našem případě mezi VP a klinickými výsledky

léčby. Příkladem byly práce analyzující asociaci VP s monitorováním TK, glykémie či sérového cholesterolu.^{35, 39, 70} Pro účely předkládané studie bylo zvoleno dosažení cílové hladiny LDL-ch, jakožto primárního cílového ukazatele dlouhodobé terapie statiny. Korelace mezi adhezí k léčbě měřené pomocí VP a LDL-ch zajistila další průkaznou psychometrickou vlastnost MARS-CZ. Vzájemný vztah s klinickými parametry léčby navíc přispívá k možnosti lépe aplikovat MARS-CZ do klinické (zejména ambulantní) praxe. V rámci managementu terapie statiny může být tímto způsobem včas identifikována potenciální non-adherence k léčbě a s pacientem diskutována ještě předtím, než by došlo ke změně léčebného plánu.¹¹¹ To znamená, že by změně léčby předcházela diskuze nad důvody non-adherence k léčbě a snaha společně najít řešení problému. Korelace mezi dosažením cílového LDL-ch a adhezí k léčbě byla popsána i v dříve publikovaných pracích, ať už se jednalo o metodu VP nebo analýzy o výdeji LČ.^{70, 145}

Dalším výsledkem studie bylo, že asi u třetiny pacientů nebylo dosaženo cílových hladin LDL-ch, jak by odpovídalo výši jejich KV rizika. Tento fakt koresponduje s výsledky z již zmíněného mezinárodního projektu *Lipid Treatment Assessment Project 2*.¹⁰⁷ V naší studii byla také detekována statisticky signifikantní korelace mezi mírou KV rizika a adhezí k léčbě podle MARS-CZ, přičemž téměř všichni pacienti nedosahující žádoucích hodnot LDL-ch byli ve velmi vysokém KV riziku. V neposlední řadě byla zaznamenána pozitivní korelace mezi adhezí k léčbě a poklesem HDL-ch, a to rovněž v souladu s předchozími výsledky.¹⁴⁶ Lze tedy opět podotknout, že zaměření se na postoje pacienta k chronické léčbě může být stěžejní, pokud nebylo dosaženo žádoucích výsledků terapie. Co se týče druhého dotazníku a jeho vztahu s klinickými parametry, práce Birmingham a kol.⁷⁰ prokázala statisticky významnou korelaci mezi dosažením LDL-ch a adhezí podle MMAS-4. V naší studii však žádný vztah mezi tímto klinickým parametrem a MMAS-8 detekován nebyl.

Vedlejším cílem prezentované studie bylo analyzovat stav pacientů stran KV onemocnění na základě individuálního zhodnocení ošetřujícím lékařem. Důvodem bylo především to, že někteří pacienti nejsou obecně schopni dosáhnout nejnižších cílových hranic LDL-ch a je tak u nich akceptováno alespoň poloviční snížení cholesterolu z výchozího stavu. V rámci studie bylo navíc k dispozici pouze jedno stanovení biochemických parametrů. Nebylo tak možné vyloučit například laboratorní chybu. Na podkladě zhodnocení lékařem vzrostlo procento pacientů, kteří dosáhli optimálního lipidového spektra vzhledem k jejich KV riziku na 56 %. Pokud se však vycházelo jen z údajů ze zdravotnické dokumentace, bylo dosaženo cílových hodnot LDL-ch u 35 % pacientů. Jelikož i názor lékaře statisticky signifikantně koreloval s adhezí podle MARS-CZ, posiluje to možnost uplatnění tohoto dotazníku v dalším výzkumu i v klinické praxi.

Předkládaná studie využila pro účely validace kombinaci více nástrojů měření adherence – dva typy VP a zhodnocení klinického výstupu léčby doplněné o zhodnocení zdravotníkem. Současná literatura doporučuje v rámci analýz adherence k léčbě kombinaci několika metod a náš přístup do určité míry odpovídá nejnovějším trendům v takto zaměřených pracích. A to i přesto, že se korelace mezi VP a dalšími nepřímými metodami typu EMZ ukázaly jako nepříliš silné.⁶¹ Kombinace přímých a nepřímých nebo více nepřímých metod jsou výhodné pro zachycení více aspektů potenciálně souvisejících s non-adherencí k léčbě, pro dosažení spolehlivosti a přesnosti měření a v neposlední řadě pro kompenzaci limitů jednotlivých nástrojů. Použití dvou metod postavených na stejném principu měření (např. EMZ a počítání tablet) doplněné třetí, odlišnou metodou (např. dotazník) se nazývá triangulace metod. První dvě metody takto mohou zvýšit přesnost měření, zatímco třetí nástroj může odhalit jiné proměnné adherence k léčbě.²⁹

Vedle cílových ukazatelů účinnosti léčby, respektive závažnosti zdravotního stavu vzhledem ke KV onemocnění, byly sledovány i vztahy s dalšími charakteristikami pacientů. Ze sociodemografických charakteristik korelovala adherence k léčbě podle MARS-CZ pouze s pohlavím a měsíčním příjmem na domácnost. Předchozí studie Matoulkova a kol.⁵¹ v souladu s originálním anglickým překladem⁵² rovněž detekovala vzájemný vztah mezi MARS-CZ a dotazníkem BMQ-CZ analyzujícím důvěru pacientů v terapii. Naše studie se však zabývala i vzájemnými asociacemi mezi MARS-CZ a charakteristikami vyplývajícími ze životního stylu stran hypolipidemické léčby. Jedinou statisticky signifikantní korelaci představovalo užívání OTC a doplňků stravy. Podobných výsledků dosáhla studie Olesen a kol.¹⁴⁷ Pacienti starší 65 let s polyfarmakoterapií užívající OTC zde vykazovali vyšší adherenci k předepsané léčbě.¹⁴⁷ I přes výskyt jediné pozitivní korelace mohla naše studie díky aspektům týkajícím se životního stylu rozšířit analýzu chování pacientů směrem k dlouhodobé hypolipidemické terapii, což je významné především pro vytváření metodiky navazujících výzkumných prací.

Limity

V předkládané studii se vyskytlo několik limitů. Celkový počet respondentů byl nízký, což může vysvětlovat slabší vnitřní konzistenci MARS-CZ ve srovnání s originální verzí MARS-5. Na druhou stranu ostatní parametry spolehlivosti se vyskytovaly v referenčních mezích a dostatečně tak potvrdily použitelnost MARS-CZ, zejména pro pilotní fáze výzkumu adherence k léčbě.¹⁴⁸ MARS-CZ je tedy třeba ověřit na větším množství respondentů a také metodiku doplnit o jinou formu distribuce dotazníků pacientům, kteří by je vyplňovali samostatně. Jak již bylo diskutováno, nízký počet respondentů se mohl odrazit na pozitivním zkreslení distribučního skóre adherence (tj. většina pacientů vykazovala vysokou adherenci k léčbě). Dalším limitem bylo prostředí provedení

studie, tedy fakultní nemocnice. Na druhou stranu právě toto prostředí, zejména je-li sběr dat prováděn pouze v jednom zdravotnickém zařízení, je velmi vhodné pro validační studie, neboť zajišťuje dostupnost jednotných a konzistentních dat. Nicméně výzvou pro další výzkum je rozšířit tento typ studie především do oblasti primární zdravotní péče.

Všechny uvedené limity znesnadňují jakékoliv zobecňování dosažených výsledků studie. Přesto jsou tyto výsledky důležité, neboť díky splnění stanovených cílů a získání validního nástroje lze touto cestou uspořádat další validační studie, které by se opíraly o zvolenou metodiku. Také je díky této studii k dispozici mezinárodně uznávaný dotazník uplatnitelný na českou populaci (podle dostupných publikovaných informací jako jediný svého druhu v ČR). V rámci dalšího výzkumu je třeba provést a analyzovat více měření cílového laboratorního ukazatele či se detailněji zaměřit na posouzení zdravotního stavu i průběhu léčby z pohledu zdravotníka.

4.1.5. Závěr

Česká verze MARS-CZ se ukázala jako dostatečně akceptovatelný nástroj pro měření adherence k chronické léčbě. Jedná se o strukturovaný, jednoduchý a snadno zhodnotitelný dotazník, který může být využíván vyškolenými zdravotnickými profesionály v rámci rozhovoru s ambulantními pacienty. Tato pilotní studie prokázala dostatečnou vnitřní spolehlivost a stabilitu nástroje a konvergentní validitu s další metodou VP, MMAS-8. V rámci optimalizace terapeutické hodnoty LČ je stěžejním zjištěním pozitivní korelace s cílovým ukazatelem účinnosti léčby. V klinické praxi tak může být MARS-CZ použit pro včasnou identifikaci potenciální non-adherence k léčbě u dlouhodobě léčených pacientů, u kterých nebylo dosaženo žádoucích výsledků terapie. Z faktorů souvisejících s preventivním chováním pacientů korelovalo s adherencí k léčbě podle MARS-CZ pouze užívání OTC a doplňků stravy. Výsledky studie je potřeba ověřit a rozšířit v dalším výzkumu. Nicméně přínosem práce je získání standardního českého nástroje typu VP pro měření adherence k léčbě, který může přispět k racionální péči o chronicky léčené pacienty nejen s KV onemocněním.

4.2. Non-adherence k léčbě bisfosfonáty u žen s rizikem osteoporotické zlomeniny – observační studie

4.2.1. Cíl práce

Cílem práce bylo analyzovat adherenci k léčbě p. o. BIS u žen s rizikem osteoporotické zlomeniny pomocí specifického dotazníku OS-MMAS. Dále bylo cílem zhodnotit rozdíly v compliance k dávkovému režimu u týdních a měsíčních forem p. o. BIS a odhalit postoje patientek k léčbě.

4.2.2. Metodika

Uspořádání

Provedena byla multicentrická prospektivní průřezová studie. Sběr dat probíhal formou dotazníkového šetření v období od listopadu 2012 do března 2013. Studie se zúčastnilo pět zdravotnických zařízení v ČR specializovaných na péči o pacienty s OP (osteocentra) – FNHK, Pardubická nemocnice, Fakultní nemocnice Olomouc, Revmatologický ústav v Praze a Nemocnice Havlíčkův Brod.

Vstupní kritéria

K účasti ve studii byly osloveny pacientky navštěvující ambulance zmíněných osteocenter v zadaném období. Pro vstup do studie bylo nutné splnit následující kritéria:

- žena,
- věk ≥ 55 let,
- diagnóza OP nebo osteopénie (podle diagnostického parametru T-skóre, tj. počet směrodatných odchylek od průměrných hodnot BMD u mladých zdravých osob téhož pohlaví; zdravé osoby mají T-skóre > -1 , rozmezí od -1 do $-2,5$ značí osteopénii a $< -2,5$ OP),^{122, 149}
 - diagnóza byla získána ze zdravotnické dokumentace patientek na základě vyšetření duální rentgenovou absorpciometrií (DXA) v oblasti kyčle nebo lumbální páteře,
- aktuální terapie p. o. BIS,
 - alendronát (70 mg týdně), risedronát (35 mg týdně) nebo ibandronát (150 mg měsíčně).

Souhlas se studií nabyt účinnosti vyplněním a odevzdáním dotazníku. Dotazník byl plně anonymní, na což byly v úvodu dotazníku respondentky upozorněny. Byly rovněž informovány, že získaná data jsou důvěrná a budou použita jen k výzkumným účelům pro zjišťování vztahů pacientů k léčbě OP.

Vyřazovací kritéria

Do studie nebyly zařazeny pacientky, kterým byla nově indikována léčba p. o. BIS, nebo pacientky, které užívaly LP s obsahem glukokortikoidů (pro vyloučení glukokortikoidy indukované OP).

Etické prohlášení

Etická stránka studie byla posouzena a schválena etickou komisí FNHK.

Dotazníkové šetření

Čtyřstránkový dotazníkový arch, který oslovené pacientky obdržely, obsahoval specifický nástroj pro měření adherence k terapii BIS, otázky zaměřené na compliance k dávkovému režimu p. o. BIS a dotazník BMQ. Dále byly do dotazníku zahrnuty otázky zaměřené na sociodemografické charakteristiky (věk, pobyt ve společné domácnosti, vzdělání), gynekologickou anamnézu (nástup menopauzy), informace týkající se zdraví a užívané farmakoterapie (sebeposouzení zdravotního stavu, kouření, užívání LČ na předpis, OTC a doplňků stravy) a charakteristiky spojené s vlastním onemocněním (diagnóza OP, zlomenina v osobní anamnéze, délka léčby BIS). Dotazníkové archy rozdávaly zdravotní sestry pacientkám náhodně docházejícím k pravidelné kontrole do osteocentra. Pacientky byly požádány o samostatné vyplnění dotazníku. V případě, že nebyly samostatného vyplnění schopné, byla o pomoc požádána zdravotní sestra. Pilotní průzkum nebyl proveden, neboť veškeré komponenty dotazníkového archu byly validovány či na stejné populaci již dříve testovány.

Měření adherence k léčbě

Adherence byla měřena pomocí dotazníkového nástroje uzpůsobeného terapii OP, respektive intervalu užívání p. o. BIS. Použit byl Moriskyho specifický dotazník dodržování farmakoterapie osteoporózy, OS-MMAS.^{58, 59} Tento nástroj byl získán od autora dotazníku (D. E. Morisky) a přeložen do českého jazyka podle validované české předlohy MMAS-8 (viz kapitoly 3.2.2 a 4.1.2). Tabulka 11 demonstruje původní verzi OS-MMAS v anglickém jazyce, přičemž tučně jsou vyznačeny pasáže upravené pro terapii p. o. BIS.

OS-MMAS se skládá z osmi otázek, z nichž na sedm navazuje dichotomická odpověď „ano“ – „ne“ a poslední, osmá otázka je zakončena odpovědí typu pětipoložkové Likertovy škály. Stejně jako u MMAS-8 i u OS-MMAS bylo možné dosáhnout skóre od 0 do 8 bodů, přičemž celková adherence k léčbě byla kategorizována do tří úrovní: méně než 6 bodů znamenalo nízkou, 6 až 7 bodů střední a 8 bodů vysokou adherenci k léčbě.

Tabulka 11 Původní znění Morisky Medication Adherence Scale pro léčbu osteoporózy (OS-MMAS).^{58, 59}

| | Otázka | Odpověď |
|----|--|--------------|
| 1. | <i>Do you sometimes forget to take your prescription osteoporosis medication (i.e. other than Calcium and Vitamin D)?</i> | YES x NO |
| 2. | <i>People sometimes miss taking their medications for reasons other than forgetting. Thinking over the past four weeks, were there any times when you did not take your osteoporosis medication?</i> | |
| 3. | <i>Have you ever cut back or stopped taking your osteoporosis medication without telling your doctor, because you felt worse when you took it?</i> | |
| 4. | <i>When you travel or leave home, do you sometimes forget to bring along your osteoporosis medication?</i> | |
| 5. | <i>Did you take your osteoporosis medication the last time you were supposed to take it?</i> | |
| 6. | <i>If you feel that your osteoporosis medication is not working, do you sometimes stop taking your medication?</i> | |
| 7. | <i>Taking medication exactly as prescribed is a real inconvenience for some people. Do you ever feel hassled about sticking to your osteoporosis treatment plan?</i> | |
| 8. | <i>How often do you have difficulty remembering to take all your medications?</i> | LIKERT SCALE |

Měření compliance k léčbě p. o. BIS

Terapie BIS vyžaduje striktní dodržování dávkového režimu nezbytného jednak k maximalizaci účinku LČ (adekvátnímu vstřebání BIS), jednak k minimalizaci rizik spojených s touto léčbou (zejména dráždění gastrointestinálního traktu).¹⁵⁰ Z těchto důvodů byl do dotazníkového archu připojen krátký pětipoložkový screeningový nástroj, který již v roce 2008 publikovala Vytrisalova a kol.¹³² Všech pět otázek je zaměřeno pouze na postup, jak užívat p. o. BIS, tedy na míru compliance k léčbě. Odpovědi na první čtyři otázky jsou otevřeného typu, na poslední otázku lze odpovědět „ano“ nebo „ne“. Správný postup při užívání BIS byl definován na základě pokynů od držitele registrace LP (podle Souhrnu údajů o přípravku, SPC):

- jakým typem nápoje je užíváný BIS zapíjen,
 - SPC: čistá voda,
- jakým množstvím tekutiny je užíváný BIS zapíjen,
 - SPC: u alendronátu ≥ 200 ml, u risedronátu ≥ 120 ml a u ibandronátu ≥ 180 ml,
- jako dlouho (v minutách) po užití BIS zůstává pacient ve vzpřímené poloze,
 - SPC: 30 minut u alendronátu a risedronátu; 60 minut u ibandronátu,

- za jak dlouho (v minutách) se pacient nasnídá poté, co užil BIS,
 - *SPC: 30 minut u alendronátu a risedronátu; 60 minut u ibandronátu,*
- užívá pacient současně s BIS ještě nějaké(á) jiné(á) LČ,
 - *SPC: nelze užít společně, je nutné zachovat odstup.¹⁵¹*

Každá správná odpověď podle SPC byla hodnocena 1 bodem. V případě, že byly BIS užívány přesně podle instrukcí držitele registrace, byla zaznamenána vysoká (plná) compliance k léčbě. Chyběla-li odpověď nebo se odpověď s pokyny neshodovala, bylo tvrzení vyhodnoceno jako non-compliance. Detailnější popis dotazníku a jeho skórování je uvedeno v publikacích Vytrisalova a kol. 2008 a 2015.^{132, 152}

Postoje pacientů k chronické léčbě BIS

Dalším validovaným nástrojem použitým ve studii byla česká verze specifické škály BMQ-CZ⁵¹ detekující postoje pacientů k léčbě BIS. To znamená, jaké jsou jejich obavy z léčby (*concerns*) a naopak do jaké míry považují léčbu BIS za potřebnou (*necessity*) (viz kapitola 3.2.2). Dotazník se skládá z 11 otázek, na které respondent odpovídá prostřednictvím pětipoložkové Likertovy škály („plně souhlasím“, „souhlasím“, „nevím“, „nesouhlasím“, „zásadně nesouhlasím“). Pro účely studie byly úvodní instrukce BMQ-CZ adaptovány na léčbu BIS jako „léky předepsané na léčbu osteoporózy“ a rovněž byl upraven skórovací algoritmus. Celkově bylo možné dosáhnout 5 až 25 bodů u obou podškál, *necessity* a *concerns*. Čím vyššího *necessity* skóre bylo dosaženo, tím více byla léčba vnímána jako potřebná. Vyšší *concerns* skóre znamenalo, že léčba vyvolává u pacienta větší obavy z dlouhodobých následků léčby, z možné závislosti na LČ apod.¹⁵²

Statistické zpracování

Data byla zhodnocena pomocí neparametrických statistických testů. Vzájemné korelace byly analyzovány pomocí vybraných testů (např. Kendallův test nebo Mann-Whitneyův test). Skórovací algoritmy použitých dotazníkových nástrojů jsou uvedeny výše. Statistická analýza byla provedena na softwaru PSAW (verze 18.0). Hodnota $p < 0,05$ byla považována za statisticky signifikantní.¹⁵²

4.2.3. Výsledky

Autorka dizertační práce se podílela především na designování projektu a diskutování dílčích výsledků. Detailně jsou výsledky projektu popsány v publikaci Vytrisalova a kol. z roku 2015¹⁵² a v diplomových pracích.^{153, 154, 155} V této kapitole budou proto zmíněny pouze sumární data ze sociodemografických charakteristik a zásadní výstupy týkající se OS-MMAS a compliance k dávkovému režimu p. o. BIS.

Charakteristika souboru respondentek

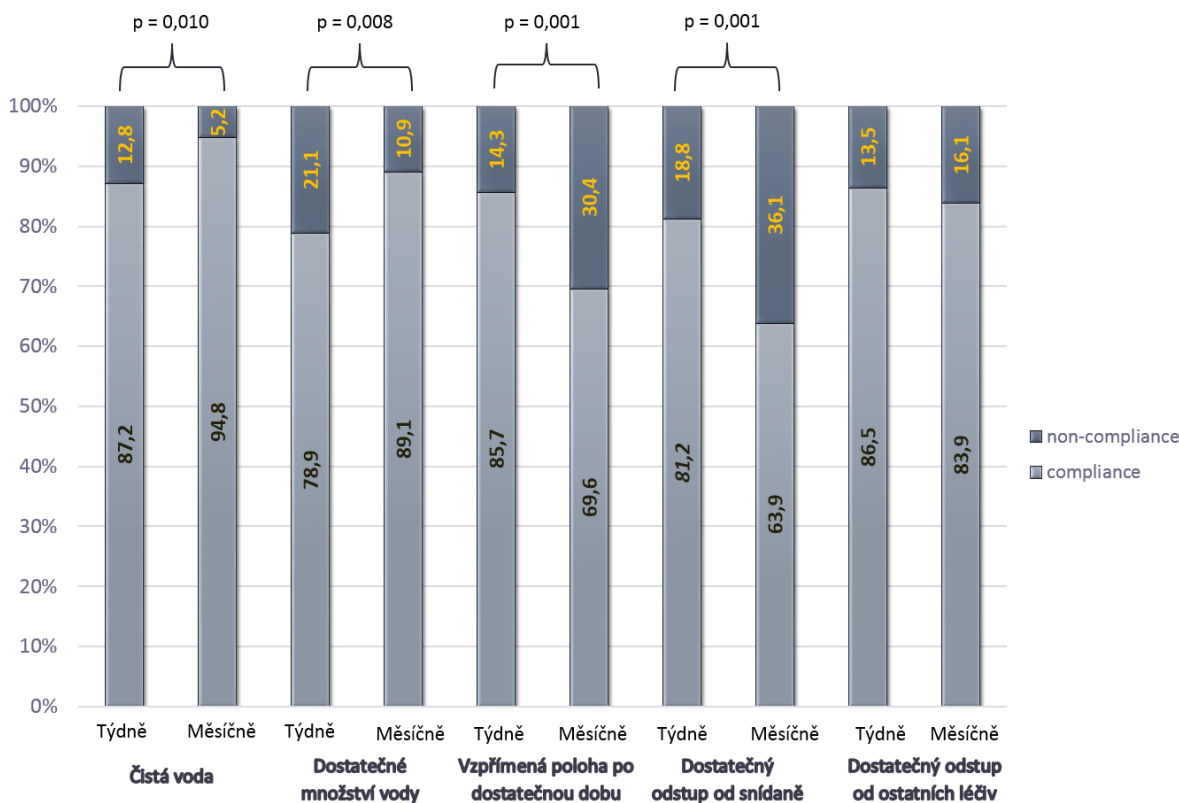
Osloveno bylo celkem 518 pacientek, z nichž bylo do konečné analýzy zahrnuto 363 žen. Vyloučeny byly mimo jiné odpovědi respondentek, které vyplnily dotazníkový arch za pomoci zdravotních sester. Důvodem bylo zjištění nadhodnocení adherence k léčbě ve srovnání s respondentkami, které vyplňovali dotazníkový arch samostatně ($p < 0,001$). Průměrný věk respondentek byl 68,9 let (v rozpětí 55–85 let). Většina respondentek byla léčena p. o. BIS déle než 1 rok. Ibandronát jednou měsíčně užívalo 230 (63,4 %) a týdenní formy alendronátu a risedronátu 133 (36,6 %) pacientek. Z charakteristik stran sociodemografických údajů či údajů o zdravotním stavu byly statisticky signifikantní rozdíly mezi uživatelkami týdenních a měsíčních forem pouze u výskytu zlomeniny v osobní anamnéze (častější výskyt u týdenních p. o. BIS, $p < 0,05$).¹⁵²

Adherence k léčbě podle OS-MMAS

Celkové průměrné skóre (\pm SD) podle OS-MMAS bylo $7,58 \pm 0,84$, přičemž 67,3 % respondentek (denominátor byl 355) udávalo vysokou, 27,0 % střední a 5,6 % nízkou adherenci k léčbě. Nebyl zaznamenán statisticky významný rozdíl mezi skupinami pacientek užívajících týdenní nebo měsíční p. o. BIS. Vyšší sklon k non-adherenci k léčbě byl patrný u pacientek užívajících týdenní formy BIS (nízkou adherenci k léčbě reportovalo 9,2 % respondentek). Naopak u pacientek s měsíčními p. o. BIS byla nízká adherence k léčbě zaznamenána jen v 3,6 % případů. Procentuální zastoupení respondentek dosahujících střední nebo vysoké adherence bylo u obou skupin téměř stejné. OS-MMAS pozitivně koreloval se škálou BMQ-CZ *necessity* ($p < 0,01$). Jiné asociace (BMQ-CZ *concerns*, sociodemografické charakteristiky, životní styl) zaznamenány nebyly.^{152, 153}

Compliance k dávkovému režimu p. o. BIS

Compliance ke všem pěti instrukcím, jak užívat p. o. BIS, vykazovalo 43,5 % respondentek. U pacientek užívajících týdenní formy p. o. BIS byla zaznamenána statisticky významně nižší compliance k první a druhé instrukci (čistá voda, dostatečné množství vody). Tyto pacientky však více dodržovaly další dvě instrukce (vzpřímená poloha po dostatečně dlouhou dobu, dostatečný odstup do snídani) ($p < 0,001$) (Obrázek 5). V případě poslední instrukce (dostatečný odstup od ostatních LČ) nebyl mezi skupinami patrný statisticky významný rozdíl. Nicméně tato instrukce korelovala s počtem předepisovaných LČ. To znamená, že vyšší compliance k léčbě vykazovaly respondentky s nižším počtem dalších užívaných LČ ($p < 0,001$).^{152, 154}



Obrázek 5 Compliance k dávkovému režimu perorálních bisfosfonátů, převzato z prací Vytrisalova a kol. 2015 a Ravingerova A.^{152, 154}

4.2.4. Diskuze

Nízká adherence k léčbě antiosteoporotickými LČ je více než běžná a je třeba se jí neustále zabývat. Předkládaná studie přinesla hned několik unikátních výsledků důležitých pro další výzkum v oblasti adherence k chronické léčbě. V první řadě se jednalo o další studii této dizertační práce, která využila české překlady validovaných specifických dotazníků a rozšířila tak poznání a možnosti využití metody VP u českých pacientů. Studie dále přinesla zajímavé výsledky o rozdílech v compliance k různým dávkovým režimům p. o. BIS. Tyto informace jsou cenné především pro optimalizaci managementu léčby OP a zvýšení terapeutické hodnoty antiosteoporotik.

V rámci dotazníkového šetření byla poprvé aplikována česká verze škály monitorující adherenci k léčbě OP, OS-MMAS. Autoři OS-MMAS, Reynolds a kol., validovali originální anglickou verzi teprve v roce 2012,⁵⁸ proto dosud nebyly kromě práce Vytrisalova a kol. 2015¹⁵² publikovány jiné překlady této škály do cizích jazyků. Podle pozitivních výsledků validační studie Reynolds a kol. 2012 lze však rozšíření do dalších zemí jistě předpokládat. Originální verze OS-MMAS v této studii prokázala na populaci nových uživatelů p. o. BIS dostatečné psychometrické vlastnosti ($\alpha = 0,82$; ICC = 0,77, 95%

CI: 0,68–0,84).⁵⁸ Na stejném pracovišti byla provedena i navazující studie, kterou publikovali Reynolds a kol. v roce 2014. Do této studie sice byly zahrnuty dlouhodobě léčené pacientky. I zde byla u OS-MMAS zaznamenána jak dostatečná vnitřní spolehlivost, tak stabilita ($\alpha = 0,74$; ICC = 0,83, 95% CI: 0,76–0,88).⁵⁹ V rámci analýzy konvergentní validity byla v první studii Reynolds a kol. 2012 mimo jiné detekována statisticky signifikantní korelace s podškálou BMQ *necessity*.⁵⁸ Reynolds a kol. 2014 zjišťovali konvergentní validitu v souvislosti s jinou nepřímou metodou měření adherence k léčbě, a to analýzou záznamů o výdeji LČ. Výsledkem byla střední korelace ($r = 0,36$, $p < 0,0001$). Uvedené výsledky tak potvrdily, že OS-MMAS je možné použít jako vhodný screeningový nástroj k rozlišení pacientů vykazujících adherenci nebo non-adherenci k léčbě BIS. Podobností designu včetně sledované populace s naší studií (postmenopauzální ženy ve věku ≥ 55 let) byla zajištěna standardizace měření adherence k léčbě i srovnatelnost získaných dat, což je předpokladem pro kvalitní měření odchylek v chování pacientů stran užívání LČ.⁷² Volbou OS-MMAS byl použit nástroj uzpůsobený konkrétní populaci. Tento nástroj může být podle autorů originální verze v praxi nápomocný k odhalení důvodů non-adherence k léčbě (např. zapomínání užití LČ, výskyt NÚ nebo obtěžující pocit pravidelně užívat LČ).⁵⁹

Dalším argumentem, proč použít OS-MMAS je, že se jen nepatrně liší od dotazníku MMAS-8 (Tabulka 11). Spolehlivost a validita české verze OS-MMAS v naší studii analyzovány nebyly, nicméně v předchozí studii Ladova a kol. 2014 byla prokázána konvergentní validita českého překladu MMAS-8.⁴⁴ Důvody, proč česká verze MMAS-8 nezaznamenala silnou vnitřní spolehlivost, jsou diskutovány v kapitole 4.1.4. To může být jedním z limitů naší studie a bude pravděpodobně potřeba výsledky získané pomocí české verze OS-MMAS ještě ověřit. Jak již ale bylo uvedeno v teoretické části práce, jiný dotazník měřící adherenci k léčbě OP, kromě ADEOS, nebyl dosud publikován. Spolehlivost ADEOS však nebyla testována.⁵⁷

Stejně jako v originálních validačních studiích z let 2012 a 2014 i v naší studii Vytrisalova a kol. 2015¹⁵² byl použit další nástroj analyzující postoje pacientů k léčbě BIS, BMQ. U BMQ, respektive české verze BMQ-CZ byly prokázány dostatečné psychometrické vlastnosti včetně zajištění validity nástroje.^{50, 51, 53} V naší studii byla detekována pozitivní korelace mezi OS-MMAS a škálou BMQ-CZ *necessity*.¹⁵² To naznačuje, že u pacientů, kteří důvěřují svému léčebnému plánu, lze očekávat kladné vnímání léčby převažující nad obavami z rizik užívané farmakoterapie.

Nahodnocení adherence k léčbě podle OS-MMAS se zřejmě nevyhnulo ani naší studii. Celkové skóre bylo pozitivně posunuto směrem k vysoké adherenci (67 % pacientů). To je rozdíl oproti studiím hodnotícím originální verzi OS-MMAS. Ve studii Reynolds a kol. 2012 byla z celkového počtu 197 pacientek průměrného věku 71 let analyzována adherence podle OS-MMAS u 145

respondentek. Z nich 30 %, 33 %, respektive 37 % vykazovalo nízkou, střední, respektive vysokou adhezenci k léčbě. Celkové průměrné skóre bylo také nižší ($6,4 \pm 1,9$).⁵⁸ Druhá studie Reynolds a kol. 2014 byla vzhledem k monitorování adherence k chronické terapii pravděpodobně důležitější pro srovnání s našimi výsledky. Z celkového počtu 449 pacientek (průměrný věk 72 let) zde byla adherence hodnocena u 400 pacientek, přičemž 39 %, 34 %, respektive 27 % pacientek vykazovalo nízkou, střední, respektive vysokou adhezenci k léčbě BIS. Průměrné skóre kleslo na $6,2 \pm 1,8$.⁵⁹ Signál nadhodnocení v naší studii může být vysvětlen tím, že byly sledovány ženy užívající týdenní nebo měsíční p. o. BIS, zatímco obě originální studie se zaměřily pouze na populaci užívající denní a týdenní formy BIS. Například pacientky v naší studii si nemusely pamatovat, jak naposledy (tj. před měsícem či před týdnem) BIS užily a adhezenci k léčbě mohly nadhodnotit. Nebo opravdu vykazovaly vyšší adhezenci k léčbě právě díky prodlouženému dávkovému intervalu, který jim stran adherence více vyhovoval. V případě měsíčního podávání BIS se lze domnívat, že 100% adherence k léčbě je důležitější než u týdenních či denních forem, protože vynechání dávky může mít výraznější vliv na kompenzaci OP.¹⁵⁶

V naší studii v porovnání s originálními studiemi nebyly nalezeny stejné korelace mezi OS-MMAS a sociodemografickými charakteristikami. To potvrzuje již zmíněné informace o různém vlivu jednotlivých determinant non-adherence k léčbě. Tyto faktory zůstávají i nadále bariérou při identifikaci non-adherence k léčbě a nelze na nich stavět screeningové programy či intervence zvyšující adhezenci. V předkládané studii nebyla pozorována ani korelace mezi OS-MMAS a charakteristikami, které jsou asociovány s životním stylem.

Dalším cílem práce bylo nalézt rozdíly v compliance k dávkovému režimu mezi uživatelkami týdenních a měsíčních p. o. BIS. Na dané téma dosud nebyla nalezena publikovaná studie. Předpokládalo se však, že měsíční podávání BIS bude spojeno s vyšší compliance. Důvody, proč je nutné důsledně dodržovat správný postup při užívání p. o. BIS, byly naznačeny v teoretické části dizertační práce. Non-compliance míněna jako „pasivní“ užití LČ pacientem může vést k poklesu biodostupnosti BIS a vzrůstu rizika výskytu NÚ BIS, především v oblasti gastrointestinálního traktu. Z dlouhodobého hlediska to znamená, že léčbou BIS nebude dosaženo optimálních terapeutických výsledků stran zvýšení BMD a snížení rizika výskytu fraktur. Naopak vzroste riziko předčasného ukončení léčby i vzhledem k NÚ.¹⁵⁷ Nicméně přesný vztah mezi mírou compliance a snížením absorpce, respektive výskytem NÚ není dosud zcela znám.¹⁵⁸

Mezinárodní osteoporotická asociace IOF (angl. *International Osteoporosis Foundation*) publikovala v roce 2005 zprávu zabývající se důvody, proč pacienti s OP neuvžívají antiosteoporotická LČ.¹⁵⁹ Jednalo se o šetření z pěti evropských zemí, které zahrnuje 500 žen starších 60 let, které někdy

užívaly nebo stále užívají p. o. BIS. Z nich více jak třetina přerušila léčbu a více jak polovina připustila non-adherenci k léčbě. Právě non-compliance k dávkovým opatřením byla nejčastější. Dvacet tři procent pacientek někdy nesetřvalo ve vzpřímené poloze po dostatečně dlouhou dobu a 17 % pacientek si po užití BIS zkracovalo potřebný odstup od snídaně (Tabulka 12).¹⁵⁹ V naší studii se non-compliance u těchto dvou instrukcí v případě týdních a měsíčních p. o. BIS pohybovala v rozmezí 14–30 % u vzpřímené polohy, respektive 19–36 % u odstupu od prvního jídla po užití LČ (Obrázek 5).^{152, 154}

Tabulka 12 Důvody non-adherence k léčbě z průzkumu Mezinárodní osteoporotické asociace.¹⁵⁹

| Důvody non-adherence k bisfosfonátům udávané pacientkami | % (100 % = 275) |
|---|------------------------|
| Setrvání ve vzpřímené poloze | 23 % |
| Nežádoucí účinky | 20 % |
| Odstup od jídla | 17 % |
| Zapomenout užít léčivo | 12 % |
| Nepocítovat účinek léčby | 11 % |
| Léčba je obtěžující | 10 % |
| Frekvence užívání | 9 % |
| Averze k dlouhodobé léčbě | 5 % |

Compliance k dávkovému režimu byla v předkládané studii nižší (44 %) než v předchozí studii Vytrisalova a kol. z roku 2008.¹³² Zde až 58 % pacientek vykazovalo compliance ke všem dávkovým opatřením. Tato studie ale zahrnovala jen pacientky s denními a týdními p. o. BIS. Na druhou stranu compliance k instrukcím týkajících se dostatečně dlouhého setrvání ve vzpřímené poloze a dostatečného odstupu od prvního jídla byla nižší (8 %, respektive 9 %).¹³² Vysvětlením rozdílu by mohlo být i to, že do předkládané studie Vytrisalova a kol. 2015 byly zařazeny i pacientky s měsíčními BIS (a nikoliv s denními BIS), kdy delší časový interval může být pro pacientky méně komfortní.¹⁶⁰ Ostatní instrukce však pacientky s ibandronátem dodržovaly lépe, což může vyplývat právě z užívání LČ jednou za měsíc.¹⁵² Rovněž vysoká adherence měřená podle OS-MMAS zachycující nejen způsob užití LČ, ale i další aspekty chování pacientů stran užívání LČ (viz výše), může toto dokládat.

Výraznější non-compliance u měsíčních forem BIS k délce lačnění po užití LČ nás vedla k myšlence, jaká je role delšího časového intervalu u měsíčních BIS z hlediska zajištění adekvátní absorpce, respektive zda byly provedeny studie zaměřené na danou skutečnost. SPC LP s obsahem ibandronátu udává, že maximální pozorované plazmatické koncentrace byly nalačno dosaženy během 30 až 120 minut (průměrně za 60 minut) a absolutní biologická dostupnost se pohybuje

okolo 0,6 %. Ke snížení absorpce dochází, je-li LČ podáno s jídlem nebo nápojem jiným než voda. Biologická dostupnost je u ibandronátu podaného se standardní snídaní redukována zhruba o 90 % ve srovnání s biologickou dostupností u osob, které jej užily nalačno. Významný pokles dostupnosti není pozorován, je-li ibandronát podán 1 hodinu před prvním jídlem. Zkrácením tohoto časového intervalu dochází ke snížení nejen biologické dostupnosti, ale i k poklesu BMD.^{160, 161} V roce 2003 byla provedena RCT u žen s OP starších 55 let, které užívaly ibandronát v dávce 2,5 mg denně. Pomocí deníkových záznamů u nich byla monitorována compliance s cílem detekovat rozdíly mezi skupinami, které lačnily po užití ibandronátu 30 nebo 60 minut. Delší časový interval v této studii neměl významný vliv na míru compliance. V obou skupinách byl pozorován přírůstek BMD. U 30minutového lačnění byl nicméně pozorován relativně nižší (nesignifikantní) vzestup BMD v oblasti bederních obratlů (3 % vs. 5 %), ale i v jiných místech stanovení BMD. Také výskyt NÚ byl vyšší u 30minutového lačnění ve srovnání s 60minutovým intervalem (84 % vs. 69 %).¹⁶²

Limity

Zobecnění dat ani v této předkládané studii není možné, neboť byla uspořádána pouze dotazníkovým šetřením, tj. adherence k léčbě byla měřena pouze pomocí VP. Nebyla zahrnuta jiná, objektivní přímá či nepřímá metoda, což může zvyšovat riziko nadhodnocení adherence. OS-MMAS navíc umožňuje zhodnotit převážně recentní adherenci k léčbě, zatímco například analýzy záznamů o výdeji LČ mohou zmapovat adherenci v delším časovém horizontu. Proto je opět na místě doporučit zkombinovat více různých metod měření adherence. Na druhou stranu OS-MMAS představuje velmi jednoduchou a levnou metodu, jak rychle odhalit, zda pacient užívá předepsaná LČ. Podobnost designu s originální studií navíc umožňuje relevantně srovnávat výsledky. Jiným limitem naší studie bylo, že pacientky vyplňovaly a odevzdávaly dotazník ve zdravotnickém zařízení, což se mohlo projevit na zkreslení výsledků. Příkladem za všechny je významné nadhodnocení adherence, pokud dotazník vyplňovaly přímo se sestrami a ne samostatně. Tyto dotazníky musely být pro bias z finální analýzy dat vyloučeny. Co se týče problematiky compliance k dávkovému režimu, studie přinesla unikátní data vzhledem k rozdílné compliance k týdenním a měsíčním formám p. o. BIS. Tuto skutečnost však bude nutné v dalším výzkumu ověřit a zároveň sledovat vliv non-compliance na účinnost léčby a na výskyt NÚ, které tato studie neanalyzovala. Například Hamilton a kol. se ve své studii zabývali terapií týdenními formami p. o. risedronátu, přičemž non-compliance k léčbě vykazovalo 26 % pacientek (z celkového počtu 219). Z nich však více jak polovina popisovala výskyt NÚ.¹³¹ V naší studii nebyla sledována například délka lačnění před užitím BIS. Tato doba by měla být alespoň 6 hodin, aby bylo dosaženo optimální absorpce.¹⁵⁷

4.2.5. Závěr

Přes relativně vysokou adherenci měřenou pomocí OS-MMAS k léčbě p. o. BIS a nevýznamný rozdíl v adherenci k léčbě mezi uživatelkami týdenních a měsíčních forem BIS lze konstatovat, že předkládaná studie je přínosná především využitím validního nástroje specificky uzpůsobeného léčbě OP. OS-MMAS se jeví jako vhodný screeningový nástroj nízké či vysoké adherence k léčbě. Díky němu lze například identifikovat pacienty s non-adherencí k léčbě, u kterých je potřeba dále hledat a řešit důvody, proč svou léčbu neakceptují, ale patrně také, proč ji považují za nepotřebnou. OS-MMAS je podle dostupné literatury zatím jediným validovaným dotazníkem se silnými psychometrickými vlastnostmi, který umožňuje zhodnotit adherenci k léčbě BIS. V předkládané studii byly navíc využity hned tři nástroje typu VP (z toho dva mezinárodně používané dotazníky), čímž byla zajištěna potenciální komparabilita s celosvětovými publikacemi a kontinuita pro další měření.

Pozorovaná nižší compliance u měsíčně podávaných p. o. BIS stran dodržení 60minutového intervalu pro setrvání ve vzpřímené poloze a odstup od prvního jídla, a naopak výraznější non-compliance u týdenních forem p. o. BIS stran zapíjení, je signálem pro zdravotníky, aby s tímto faktem v klinické praxi dále pracovali. Compliance k dávkovému režimu je stěžejní pro zajištění maximální absorpce BIS a minimalizaci NÚ v oblasti gastrointestinálního traktu. V praxi to znamená, že například opakovaným vysvětlováním pacientkám, proč je třeba tato opatření dodržovat, lze předejít komplikacím léčby. Uvedené výsledky tak mohou přispět k optimalizaci léčby OP a ke zvýšení terapeutické hodnoty bisfosfonátů.

5. Závěr

Předkládaná dizertační práce se zabývá problematikou monitorování adherence k léčbě. Navíc diskutuje i další témata související s adherencí tak, aby poskytla ucelený pohled na mnohá úskalí, která výzkum adherence provází. Prostor je věnován terminologii a taxonomii adherence, nástrojům pro měření adherence, faktorům ovlivňujícím adherenci či intervencím na podporu adherence.

V rámci rešeršní části práce byl mimo jiné v kontextu neměřitelných faktorů potenciálně ovlivňujících adherenci k léčbě analyzován HAE. V poslední době se objevilo hned několik prací, které se na odhalení tohoto fenoménu zaměřily, přesto nedošly k jednoznačným závěrům. Adherence k léčbě je pravděpodobně asociována s tendencí pacientů aktivně pečovat o své zdraví, nicméně vliv HAE na adherenci, ani na výsledky podávané terapie není jasný. Přesto je vhodné HAE vnímat jako metodologické úskalí výzkumných prací zabývajících se hodnocením adherence k léčbě.

Otázka, jakým způsobem monitorovat míru adherence k léčbě, však zůstává stále otevřená. Žádný z nástrojů měření adherence k léčbě se dosud neukázal jako dostatečně vhodný i vzhledem k potřebě hodnotit najednou více aspektů spojených s adherencí. Nejčastěji využívanou metodou měření adherence v klinických studiích i v klinické praxi je VP. Experimentální část dizertační práce se proto zaměřila na možnost použití VP u českých pacientů. Práce potvrdila výhody a nevýhody VP, tj. že se jedná o jednoduchou, neinvazivní a levnou metodu, nicméně s rizikem nadhodnocení adherence. Na druhou stranu se však podařilo získat dotazníkové nástroje, které by mohly pomoci eliminovat uvedená rizika a na základě výsledků monitorování by mohly být nápomocny při tvorbě doporučení stran terapeutického plánu pacienta.

Hlavním závěrem experimentální části práce je tedy zisk validního dotazníku MARS-CZ. Tento nástroj se ukázal jako akceptovatelný pro měření adherence k chronické léčbě díky dostatečné vnitřní spolehlivosti a stabilitě a dále korelaci s dalším dotazníkem měřícím adherenci k léčbě, MMAS-8. MARS-CZ tak může být standardně využíván vyškolenými zdravotnickými profesionály v rámci rozhovoru s ambulantními pacienty. Prezentovaná studie navíc přinesla zásadní výsledek vzhledem k posouzení účinnosti užívané farmakoterapie, a to korelaci s cílovým ukazatelem účinnosti léčby statiny, LDL cholesterolem. To znamená, že v klinické praxi by tento dotazník mohl být používán pro včasnou identifikaci potenciální non-adherence u dlouhodobě léčených pacientů, u kterých nebylo dosaženo žádoucích výsledků terapie.

Zadruhé byla metoda VP použita i při analýze adherence k terapii p. o. BIS, které vyžadují specifický dávkový režim. Použitím českého překladu teprve v nedávné době publikovaného dotazníku

OS-MMAS byla zajištěna porovnatelnost výsledků s jinými studiemi. Příkladem podobných výstupů je korelace se škálou BMQ-CZ *necessity*. Při detekci non-adherence k léčbě pomocí OS-MMAS tak lze hledat důvody nejen, proč pacientky léčbu neakceptují, ale také proč ji považují za nepotřebnou. Studie také zaznamenala rozdíly v compliance k dávkovému režimu u týdenních a měsíčních forem perorálních BIS. Horší akceptace hodinového intervalu při užívání měsíčních BIS je tak apelem na zdravotnický terén, aby tyto pacienty důsledněji edukoval a podporoval compliance.

Doporučení do klinické praxe

Non-adherence k léčbě je často se vyskytujícím jevem a je proto vhodné se jí v rámci poskytování zdravotní péče neustále zabývat. V případě dyslipidémie i osteoporózy se jedná zpravidla o asymptomatická onemocnění vyžadující dlouhodobou léčbu s chybějícím self-monitoringem terapie. To vše oslabuje vnímání rizika onemocnění a snižuje nejen adherenci k léčbě, ale i motivaci pacientů ke spolupráci se zdravotníky. Jednoduché a strukturované dotazníky mohou pomoci odhalit signál non-adherence k léčbě i případné důvody jejího vzniku a vést tak zdravotnické profesionály k přizpůsobení terapeutického plánu potřebám a preferencím pacienta. Pokud se v dalším výzkumu podaří potvrdit korelace s objektivními parametry účinnosti léčby, je to cesta, jak standardizovaným způsobem dosáhnout cílů terapie.

Již bylo předestřeno, že s adherencí obvykle souvisí postoje pacientů k terapii i k péči o své zdraví. Součástí monitorování adherence k léčbě by proto mělo být zohlednění dalších aspektů spojených s chováním pacientů. Získaná data naznačila, že s adherencí k předepsané léčbě korelovalo nejen vnímání potřebnosti léčby, ale také užívání volně prodejných přípravků a doplňků stravy. I znalost těchto faktorů může přispět k racionálnější péči o pacienty. Proto je důležité podpořit pacienty, aby se pokusili vyjádřit své postoje k léčbě a ke svému zdraví, a na základě toho individualizovat terapii.

Výhled do budoucna

Vytvoření efektivních modelů zachycujících všechna úskalí adherence k léčbě vyžaduje dostatečně velké studie s využitím víceúčelových kvalitních nástrojů pro její měření. Tyto modely by měly propojit zdravotní, sociální i psychologické aspekty týkající se chování pacienta. Výsledky předkládané práce jsou střípkem mozaiky celé této problematiky. Při zohlednění limitů jednotlivých nástrojů měření a znalosti faktorů potenciálně ovlivňujících adherenci k léčbě však mohou pomoci ke spolehlivému a validnímu měření adherence k léčbě i k optimalizaci managementu chronické terapie českých pacientů.

Naší snahou je kvalitním výzkumem přispět k jednotnosti problematiky adherence a přenést tyto myšlenky mezi vědeckou komunitu a postupně i do klinické praxe. Jednou z možností, jak sdílet

informace, jsou odborná setkání. Kvalitativními i kvantitativními aspekty adherence, compliance, perzistence a konkordance se zabývá mezinárodní sdružení ESPACOMP. Chování pacientů ve vztahu k jejich léčbě nebo své zkušenosti s monitoringem non-adherence je tak možné diskutovat na výročním sympoziu této organizace, které se v roce 2015 poprvé uskuteční v České republice.¹⁶³

Výzvou pro další výzkumné práce je zmapovat vhodné metody, jak adherenci a důvody non-adherence monitorovat, a jak posílit adherenci k léčbě, respektive podpořit pacientovu roli v péči o své zdraví. Na dílčí výsledky dizertační práce bychom chtěli navázat především ověřením získaných dat a rozšířením měření adherence k léčbě v rámci primární péče. Kombinace metod se jeví jako vhodný způsob, jak pojmout zároveň více aspektů vztahujících se k adherenci k léčbě. Vedle farmakoterapie navíc hrají v managementu terapie chronických onemocnění neméně významnou roli nefarmakologické intervence (stravovací návyky, fyzická aktivita, preventivní screeniny apod.). Sledování adherence k těmto strategiím je často problematické z důvodu nároků na délku a velikost studie. Zejména však chybí doklady o dobře měřitelných výstupech těchto studií. I s vědomím těchto limitů se naše výzkumná skupina rozhodla analyzovat vliv prostředků komplementární a alternativní medicíny na adherenci k chronické léčbě. Současné pojetí medicíny založené na důkazech zaujímá pozitivní přístup v začlenění komplementární a alternativní medicíny do terapeutických plánů, pokud jsou zachovány principy bezpečnosti péče o pacienta. Naším cílem je detailněji se zaměřit na tento vztah a pokusit se tak odhalit další stránku postojů pacientů k farmakoterapii.

Péče poskytovaná farmaceutem je vedle lékařské a ošetrovatelské péče nedílnou součástí zdravotní péče. Proto je na místě zabývat se rovněž možným zapojením farmaceuta do péče o pacienty, kteří vykazují non-adherenci k léčbě.

6. Seznam zkratk

| | |
|----------|--|
| ADEOS | Adherence Evaluation of Osteoporosis Treatment |
| angl. | z anglického originálu |
| BIS | bisfosfonáty |
| BMD | bone mineral density (kostní minerálová denzita) |
| BMQ | Beliefs about Medication Questionnaire |
| BMQ-CZ | česká verze Beliefs about Medication Questionnaire |
| CI | konfidenční interval |
| ČR | Česká republika |
| DXA | duální rentgenová absorpciometrie |
| EMZ | elektronické monitorovací zařízení |
| ESPACOMP | European Society of Patient Adherence, Compliance, and Persistence |
| FNHK | Fakultní nemocnice Hradec Králové |
| DRP | drug-related problem (lékový problém) |
| HAE | healthy adherer effect |
| HDL-ch | high density lipoprotein cholesterol (HDL cholesterol) |
| HIV | Human Immunodeficiency Virus (virus lidské imunitní nedostatečnosti) |
| ICC | intra-class korelační koeficient |
| INR | international normalized ratio |
| IOF | International Osteoporosis Foundation |
| KV | kardiovaskulární |
| LCD | liquid crystal display (displej z tekutých krystalů) |
| LČ | léčivo |
| LDL-ch | low density lipoprotein cholesterol (LDL cholesterol) |
| LP | léčivý přípravek |

| | |
|----------|---|
| MARS | Medication Adherence Report Scale |
| MARS-CZ | česká verze Medication Adherence Report Scale |
| MEMS | Medication Event Monitoring System |
| MESH | Medical Subject Heading |
| MMAS | Morisky Medication Adherence Scale |
| MPR | medication possession ration |
| NÚ | nežádoucí účinek |
| OP | osteoporóza |
| OS-MMAS | Osteoporosis Specific Morisky Medication Adherence Scale |
| OTC | over the counter |
| p | hladina významnosti |
| p. o. | perorální |
| PDC | proportion days covered |
| <i>r</i> | korelační koeficient |
| RCT | randomised controlled trial (randomizovaná kontrolovaná studie) |
| SCORE | Systematic Coronary Risk Evaluation |
| SD | standard deviation (směrodatná odchylka) |
| SF | Short Form Health Survey |
| SPC | souhrn údajů o přípravku |
| TK | tlak krve |
| USA | Spojené státy americké |
| VB | Velká Británie |
| VP | výpověď pacienta (self-reported adherence) |
| WHO | World Health Organization (Světová zdravotnická organizace) |

7. Seznamy tabulek a obrázků

7.1. Seznam tabulek

| | |
|---|----|
| Tabulka 1 Vybrané výhody a nevýhody přímých metod měření adherence k léčbě. | 21 |
| Tabulka 2 Vybrané výhody a nevýhody nepřímých metod měření adherence k léčbě. | 22 |
| Tabulka 3 Původní znění 4- a 8položkové Morisky Medication Adherence Scale. | 24 |
| Tabulka 4 Původní znění 5položkové škály Medication Adherence Report Scale. | 25 |
| Tabulka 5 Klasifikace kardiovaskulárního rizika. | 45 |
| Tabulka 6 Základní sociodemografické charakteristiky respondentů. | 49 |
| Tabulka 7 Vybrané charakteristiky pocházející ze zdravotnické dokumentace. | 50 |
| Tabulka 8 Vztah mezi kardiovaskulárním rizikem a adherencí k léčbě podle MARS-CZ. | 51 |
| Tabulka 9 Kardiovaskulární riziko vzhledem k dosažení cílového LDL-ch a adherenci k léčbě podle MARS-CZ. | 52 |
| Tabulka 10 Vybrané charakteristiky týkající se životního stylu. | 54 |
| Tabulka 11 Původní znění Morisky Medication Adherence Scale pro léčbu osteoporózy. | 63 |
| Tabulka 12 Důvody non-adherence k léčbě z průzkumu Mezinárodní osteoporotické asociace. | 69 |

7.2. Seznam obrázků

| | |
|--|----|
| Obrázek 1 První a druhý pilíř nového konceptu terminologie a taxonomie adherence | 19 |
| Obrázek 2 Medication Event Monitoring System – lékovka, víčko s LCD, čtečka | 28 |
| Obrázek 3 Model úmyslné a neúmyslné non-adherence | 32 |
| Obrázek 4 Distribuce skóre podle Medication Adherence Report Scale. | 51 |
| Obrázek 5 Compliance k dávkovému režimu perorálních bisfosfonátů | 66 |

8. Seznam publikovaných vědeckých a odborných prací

8.1. Práce publikované *in extenso*

Práce v časopisech s impaktním faktorem

- 1) Vytrisalova M, Touskova T, Ladova K, Fuksa L, Palicka V, Matoulkova P, Horak P, Stepan J. Adherence to oral bisphosphonates: 30 more minutes in dosing instructions matter. *Climacteric*. 2015;24:1–9. IF₂₀₁₃ = 2,244 (*příprava metodiky projektu včetně kompilace dotazníkového archu, podíl na zpracovávání manuskriptu*)
- 2) Ladova K, Matoulkova P, Zadak Z, Macek K, Vyroubal P, Vlcek J, Morisky DE. Self-reported adherence by MARS-CZ reflects LDL cholesterol goal achievement among statin users: validation study in the Czech Republic. *J Eval Clin Pract*. 2014;20(5):671–7. IF₂₀₁₃ = 1,580
- 3) Ladova K, Vlcek J, Vytrisalova M, Maly J. Healthy adherer effect - the pitfall in the interpretation of the effect of medication adherence on health outcomes. *J Eval Clin Pract*. 2014;20(2):111–6. IF₂₀₁₃ = 1,580
- 4) Schnell D, Brunskole I, Ladova K, Schneider EH, Igel P, Dove S, Buschauer A, Seifert R. Expression and functional properties of canine, rat, and murine histamine H₄ receptors in Sf9 insect cells. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2011;383(5):457–70. IF₂₀₁₃ = 2,360 (*podíl na sběru a analýze dat, na základě čehož byla vypracována diplomová práce*)

Práce v časopisech indexovaných v databázi SCOPUS

- 5) Malý J, Láďová K, Doseděl M, Vlček J. Hodnocení role farmaceuta při managementu drug-related problems – zkušenosti z revize zdravotnické dokumentace. *Farm Obz*. 2013;82:219–24. (*podíl na analýze dat a zpracovávání manuskriptu*)
- 6) Láďová K, Vytřísalová M, Vlček J. Možnosti měření adherence k léčbě u pacientů s osteoporózou. *Osteol. bull*. 2013;18(1):16–21.

Práce v časopisech ze Seznamu recenzovaných neimpaktovaných periodik vydávaných v České republice

- 7) Láďová K, Matoulková P. Farmaceutická péče v kardiovaskulární prevenci. *Prakt. lékařn*. 2014;10(5):180–5.
- 8) Láďová K, Macek K, Malý J. Farmaceut jako aktivní člen týmu pečujícího o pacienty s osteoporózou – možnosti jeho intervencí. *Prakt. lékařn*. 2013;9(4-5):187–91.

- 9) Ládová K, Malý J. Pacient s alergickými příznaky v lékárně a možnosti samoléčení. Prakt. lékáren. 2012;8(3):134–40.

Ostatní práce

- 10) Ládová K, Malý J, Hendrychová T. Hormonální antikoncepce. In: Doporučené postupy České lékárnické komory II pro konzultační činnost v lékárnách. Solen: Praha; 2014. 243 s. ISBN 978-80-7471-062-9.
- 11) Ládová K, Machotka O, Malý J. Střípky ze XIV. symposia klinické farmacie René Macha. Prakt. lékáren. 2013;9(1):43-5.

8.2. Abstrakta

- 1) Ladova K, Drapakova T, Matoulkova P, Kotlarova J, Pokladnikova J. Analysis of medication adherence and use of complementary and alternative medicines among chronically treated patients. 5th Postgradual Scientific Conference of the Faculty of Pharmacy in Hradec Králové, Charles University in Prague. Hradec Králové 2015. *(ústní sdělení)*
- 2) Láďová K, Matoulková P. Non-adherence k léčbě v klinickém výzkumu a v praxi. In: Sborník abstrakt „XVI. Sympozium klinické farmacie René Macha“, s. 47. ISBN 978-80-260-7216-4. Mikulov 2014. *(ústní sdělení)*
- 3) Láďová K. Evaluace rizika fraktur a režimová opatření u osteoporózy z pohledu farmaceuta. In: Sborník abstrakt „XXX. lékárnické dny“, s. 19. ISBN 978-80-7471-079-7. Jeseník 2014. *(ústní sdělení)*
- 4) Ladova K, Vlcek J. Clinical pharmacy as a part of integrated clinically oriented pharmacy education in Europe. In: Abstract Book „FIP World Congress of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences“, 74th International Congress of FIP, 30 August – 4 September 2014, Bangkok, Thailand. *(poster)*
- 5) Ladova K, Matoulkova P, Zadak Z, Macek K, Vyroubal P, Vlcek J. Analysis of self-reported adherence by MARS-CZ and LDL cholesterol goal achievement in outpatients treated with statins. In: Abstract Book. „European and Swiss Congress of Internal Medicine“, ESCIM 14–16 May 2014, Geneva, Switzerland“. *(poster)*
- 6) Ladova K, Matoulkova P. Analysis of self-reported adherence and LDL cholesterol goal achievement in patient chronically treated with statins. 4th Postgradual Scientific Conference of the Faculty of Pharmacy in Hradec Králové, Charles University in Prague. Hradec Králové 2014. *(ústní sdělení)*
- 7) Láďová K, Al Warafi A, Vlček J. Klinická farmacie v rámci pregraduálního studia farmacie na evropských fakultách. In: Sborník abstrakt „XV. Sympozium klinické farmacie René Macha“, s. 40. ISBN 978-80-260-5368-2. Mikulov 2013. *(poster)*
- 8) Láďová K, Matoulková P, Zádák Z, Macek K, Vyroubal P, Vlček J. Analýza adherence měřené pomocí MARS-CZ a dosažení cílových hladin LDL cholesterolu u pacientů léčených statiny. In: Sborník abstrakt „XV. Sympozium klinické farmacie René Macha“, s. 39. ISBN 978-80-260-5368-2. Mikulov 2013. *(poster)*
- 9) Ladova K, Alwarafi A, Vlcek J. Integration of Clinical Pharmacy course in European undergraduate curricula. In: Abstract Book „Implementation of Clinical Pharmacy Practice“, 42nd ESCP Symposium on Clinical Pharmacy, 16–18 October 2013, Prague, Czech Republic. *(poster)*
- 10) Ladova K, Vlcek J, Vytrisalova M. Healthy adherer effect – an unmeasured confounder in measuring of adherence. 3rd Postgradual Scientific Conference of the Faculty of Pharmacy in Hradec Králové, Charles University in Prague. Hradec Králové 2013. *(ústní sdělení)*

- 11) Ládová K, Macek K, Malý J. WP2: Interaktivní dispenzační seminář – Léčba osteoporózy, rizika a možnosti farmaceutické péče (W2). In: Sborník abstrakt „XIV. Sympozium klinické farmacie René Macha“, s. 57. ISBN 978-80-260-3391-2. Mikulov 2012. *(ústní sdělení)*
- 12) Malý J, Ládová K, Doseděl M, Vlček J. Revize zdravotnické dokumentace – analýza lékových problémů. In: Sborník abstrakt „XIII. Sympozium klinické farmacie René Macha“, s. 49. ISBN 978-80-260-3391-2. Mikulov 2012. *(poster)*
- 13) Maly J, Ladova K, Dosedel M, Vlcek J. Evaluation of the role of clinical pharmacists in issues of drug related problems. Experiences from medical records review. In: Abstract Book „Personalised and Safe Therapy“, 41st ESCP Symposium on Clinical Pharmacy, 29–31 October 2012, Barcelona, Spain. *(poster)*
- 14) Vytrisalova M, Ladova K. Adherence to osteoporosis guidelines among Czech general practitioners. In: Abstract Book „Personalised and Safe Therapy“, 41st ESCP European Symposium on Clinical Pharmacy, 29–31 October 2012, Barcelona, Spain. *(poster)*
- 15) Ladova K, Vytrisalova M, Vlcek J. Measuring non-adherence in women with postmenopausal osteoporosis using medication event monitoring system. In: Folia Pharmaceutica Universitatis Carolinae, svazek XLII: 2nd Postgradual Scientific Conference of the Faculty of Pharmacy in Hradec Králové, Charles University in Prague. Hradec Králové, 31 January – 1 February 2012. *(ústní sdělení)*
- 16) Ládová K, Vytřísalová M, Blažková Š, Vlček J. Analýza preskripce antiosteoporotických léčiv v mužské populaci. In Sborník abstrakt „XII. Sympozium klinické farmacie René Macha“, s. 43. ISBN 978-80-260-1045-6. Mikulov 2011. *(poster)*
- 17) Ladova K, Vytrisalova M, Blazkova S, Vlcek J. Evaluation of osteoporosis treatment in male population. In: Abstract Book „17th WONCA Europe Conference“. 8–11 September 2011, Warszawa, Poland. *(poster)*

9. Další odborné aktivity

9.1. Interaktivní dispenzační semináře

(Společný projekt Sekce klinické farmacie České farmaceutické společnosti České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně, z. s. a České lékárnické komory)

- 1) Láďová K, Malý J, Macek K. Farmaceutická péče o diabetika 2. typu s kardiovaskulárním onemocněním. Interaktivní dispenzační seminář. Česká Lípa 2014.
- 2) Láďová K, Malý J, Macek K. Možnosti farmaceutické péče u pacientů s rizikem osteoporotických fraktur. Interaktivní dispenzační seminář. Česká Lípa 2013.
- 3) Láďová K, Malý J, Macek K. Polymorbidní pacient. Možnosti farmaceutické péče. Interaktivní dispenzační seminář. Česká Lípa 2012.

Literatura

¹ World Health Organization. Preparing a health care workforce for the 21st century: the challenge of chronic conditions. [Internet]. Geneva: WHO Library Cataloguing-in-Publication Data; 2005 [cited 2015 Apr 15]. 58 p. Available from:

http://www.wpro.who.int/health_services/people_at_the_centre_of_care/documents/9241562803.pdf

² Sabaté, E. Adherence to long-term therapies. Evidence for action. [Internet]. Geneva: WHO Library Cataloguing-in-Publication Data; 2003 [cited 2015 Feb 10]. 198 p. Available from:

http://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_full_report.pdf

³ Haynes RB, McDonald HP, Garg AX. Helping patients follow prescribed treatment: clinical applications. JAMA. 2002 Dec;288(22):2880-3.

⁴ Hepler CD, Strand LM. Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care. Am J Hosp Pharm. 1990 Mar;47(3):533-43.

⁵ Vrijens B, De Geest S, Hughes DA, Przemyslaw K, Demonceau J, Ruppert T, Dobbels F, Fargher E, Morrison V, Lewek P, Matyjaszczuk M, Mshelia C, Clyne W, Aronson JK, Urquhart J; ABC Project Team. A new taxonomy for describing and defining adherence to medications. Br J Clin Pharmacol. 2012 May;73(5):691-705.

⁶ Ahmed R, Aslani P. What is patient adherence? A terminology overview. Int J Clin Pharm. 2014 Feb;36(1):4-7.

⁷ Sackett DL, Haynes RB. Compliance with therapeutic regimens. Baltimore (MD): The Johns Hopkins Univ. Press; 1976. 293 p.

⁸ Hughes CM. Medication non-adherence in the elderly: how big is the problem? Drugs Aging. 2004;21(12):793-811.

⁹ Medical Subject Headings. National Center for Biotechnology Information. [Internet]. [Place unknown]: ncbi.nlm.nih.gov; c2014. [cited 2014 Nov 17]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh>

¹⁰ Patient compliance. Medical Subject Headings. National Center for Biotechnology Information. [Internet]. [Place unknown]: ncbi.nlm.nih.gov; c2014. [cited 2014 Nov 17]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/68010349>

¹¹ Haynes RB, Taylor DW, Sackett DL. Compliance in health care. Baltimore (MD): Johns Hopkins Univ. Press; 1979. 516 p.

¹² Dracup KA, Meleis AI. Compliance: an interactionist approach. Nurs Res. 1982 Jan-Feb;31(1):31-6.

¹³ Cramer JA, Roy A, Burrell A, Fairchild CJ, Fuldeore MJ, Ollendorf DA, Wong PK. Medication compliance and persistence: terminology and definitions. Value Health. 2008 Jan-Feb;11(1):44-7.

-
- ¹⁴ Meichenbaum D, Turk DC. Facilitating Treatment Adherence: A Practitioner's Guidebook. New York: Plenum Press; 1987. 310 p.
- ¹⁵ Balkrishnan R. The importance of medication adherence in improving chronic-disease related outcomes: what we know and what we need to further know. *Med Care*. 2005 Jun;43(6):517-20.
- ¹⁶ Horne R. Beliefs and adherence to treatment: The challenge for research and clinical practice. In: Halligan PW, Aylward M. *The power of belief: Psychological influence on illness, disability and medicine*. Oxford: Oxford Univ. Press; 2006. p. 115-36.
- ¹⁷ NICE Clinical Guideline 76: Medicines adherence: Involving patient in decisions about prescribed medicines and supporting adherence. [Internet]. London: National Institute for Health and Clinical Excellence; 2009 [cited 2015 Apr 21]. 33p. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg76/resources/guidance-medicines-adherence-pdf>
- ¹⁸ Medication adherence. Medical Subject Headings. National Center for Biotechnology Information. [Internet]. [Place unknown]: ncbi.nlm.nih.gov; c2014. [cited 2014 Nov 17]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/?term=medication+adherence>
- ¹⁹ Dezii CM. Persistence with drug therapy: a practical approach using administrative claims data. *Manag Care*. 2001 Feb;10(2):42-5.
- ²⁰ Vyhláška MZ ČR č. 54/2008 Sb., o způsobu předepisování léčivých přípravků, údajích uváděných na lékařském předpisu a o pravidlech používání lékařských předpisů. [Internet]. [Place unknown]: portal.gov.cz; c2014 [cited 2014 Dec 8]. 26 p. Czech. Available from: <http://portal.gov.cz/app/zakony/zakonPar.jsp?idBiblio=66711&nr=54~2F2008&rpp=15#local-content>
- ²¹ Benson J, Britten N. Patients' decisions about whether or not to take antihypertensive drugs: qualitative study. *BMJ*. 2002 Oct;325(7369):873.
- ²² Ho PM, Bryson CL, Rumsfeld JS. Medication adherence: its importance in cardiovascular outcomes. *Circulation*. 2009 Jun;119(23):3028-35.
- ²³ Vrijens B, De Geest S, Hughes D, Kardas P, Demonceau J, Ruppert T, Dobbels F, Fargher E, Morrison V, Lewek P, Matyjaszczyk M, Mshelia C, Clyne W, Aronson J, Urquhart J. Consensus on European taxonomy and terminology of patient compliance. In: *Ascertaining barriers for compliance: policies for safe, effective and cost-effective use of medicine in Europe. Final report of the ABC project*. 2012. [Internet]. [Place unknown]; 2012 [cited 2014 Nov 17]. p. 12-39. Available from: <http://abcproject.eu/img/ABC%20Final.pdf>
- ²⁴ Dobrucká K, Malý J, Vlček J. Analysis of pharmaceutical care in dispensing of over-the-counter orlistat. *Ceska Slov Farm*. 2012 Dec;61(6):276-81. Czech.

-
- ²⁵ Vlcek J, Malý J, Dosedel M. Pharmaceutical care of patients with diabetes mellitus and its relationship to clinical pharmacy. *Vnitr Lek.* 2009 Apr;55(4):384-8. Czech.
- ²⁶ Aslani P, Schneider MP. Adherence: the journey of medication taking, are we there yet? *Int J Clin Pharm.* 2014 Feb;36(1):1-3.
- ²⁷ Hüther J, von Wolff A, Stange D, Härter M, Baehr M, Dartsch DC, Kriston L. Incomplete medication adherence of chronically ill patients in German primary care. *Patient Prefer Adherence.* 2013;7:237-44.
- ²⁸ Ladova K, Vytrisalova M, Vlcek J. Measures of adherence to therapy in patients with osteoporosis. *Osteol bull.* 2013;18(1):15-20. Czech.
- ²⁹ Lehmann A, Aslani P, Ahmed R, Celio J, Gauchet A, Bedouch P, Bugnon O, Allenet B, Schneider MP. Assessing medication adherence: options to consider. *Int J Clin Pharm.* 2014 Feb;36(1):55-69.
- ³⁰ Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med.* 2005 Aug;353(5):487-97.
- ³¹ Binford MC, Kahana SY, Altice FL. A systematic review of antiretroviral adherence interventions for HIV-infected people who use drugs. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2012 Dec;9(4):287-312.
- ³² Farmer KC. Methods for measuring and monitoring medication regimen adherence in clinical trials and clinical practice. *Clin Ther.* 1999 Jun;21(6):1074-90.
- ³³ Kimberlin CL, Winterstein AG. Validity and reliability of measurement instruments used in research. *Am J Health Syst Pharm.* 2008 Dec;65(23):2276-84.
- ³⁴ Vrablík M. Adherence a možnosti jejího ovlivnění. *Med. praxi.* 2013;10(11-12):369-71. Czech.
- ³⁵ Al-Qazaz HKh, Hassali MA, Shafie AA, Sulaiman SA, Sundram S, Morisky DE. The eight-item Morisky Medication Adherence Scale MMAS: translation and validation of the Malaysian version. *Diabetes Res Clin Pract.* 2010 Nov;90(2):216-21.
- ³⁶ Culig J, Leppée M. From Morisky to Hill-bone; self-reports scales for measuring adherence to medication. *Coll Antropol.* 2014 Mar;38(1):55-62.
- ³⁷ Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care.* 1986 Jan;24(1):67-74.
- ³⁸ Shi L, Liu J, Koleva Y, Fonseca V, Kalsekar A, Pawaskar M. Concordance of adherence measurement using self-reported adherence questionnaires and medication monitoring devices. *Pharmacoeconomics.* 2010;28(12):1097-107.
- ³⁹ Morisky DE, Ang A, Krousel-Wood M, Ward HJ. Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2008 May;10(5):348-54.

-
- ⁴⁰ Krousel-Wood M, Islam T, Webber LS, Re RN, Morisky DE, Muntner P. New medication adherence scale versus pharmacy fill rates in seniors with hypertension. *Am J Manag Care*. 2009 Jan;15(1):59-66.
- ⁴¹ Kim JH, Lee WY, Hong YP, Ryu WS, Lee KJ, Lee WS, Morisky DE. Psychometric properties of a short self-reported measure of medication adherence among patients with hypertension treated in a busy clinical setting in Korea. *J Epidemiol*. 2014;24(2):132-40.
- ⁴² Korb-Savoldelli V, Gillaizeau F, Pouchot J, Lenain E, Postel-Vinay N, Plouin PF, Durieux P, Sabatier B. Validation of a French version of the 8-item Morisky medication adherence scale in hypertensive adults. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2012 Jul;14(7):429-34.
- ⁴³ Arnet I, Metaxas C, Walter PN, Morisky DE, Hersberger KE. The 8-item Morisky Medication Adherence Scale translated in German and validated against objective and subjective polypharmacy adherence measures in cardiovascular patients. *J Eval Clin Pract*. 2015 Apr;21(2):271-7.
- ⁴⁴ Ladova K, Matoulkova P, Zadak Z, Macek K, Vyroubal P, Vlcek J, Morisky DE. Self-reported adherence by MARS-CZ reflects LDL cholesterol goal achievement among statin users: validation study in the Czech Republic. *J Eval Clin Pract*. 2014 Oct;20(5):671-7.
- ⁴⁵ Bäck A, Sundell KA, Horne R, Landén M, Mårdby A. The Medication Adherence Report Scale (MARS-5) in a Swedish sample with bipolar disorder - a pilot study. *Int J Pers Cent Med*. 2012 June;2(2):263-70.
- ⁴⁶ Rosenstock I. The health belief model and preventive health behaviour. *Health Educ Monogr*. 1974;2(4):354-86.
- ⁴⁷ Horne R, Weinman J. Patients' beliefs about prescribed medicines and their role in adherence to treatment in chronic physical illness. *J Psychosom Res*. 1999 Dec;47(6):555-67.
- ⁴⁸ Ajzen I. The theory of planned behaviour: reactions and reflections. *Psychol Health*. 2011;26(9):1113-27.
- ⁴⁹ Horne R, Chapman SC, Parham R, Freemantle N, Forbes A, Cooper V. Understanding patients' adherence-related beliefs about medicines prescribed for long-term conditions: a meta-analytic review of the Necessity-Concerns Framework. *PLoS One*. 2013 Dec;8(12):e80633.
- ⁵⁰ Horne R, Weinman J, Hankins M. The beliefs about medicines questionnaire: The development and evaluation of a new method for assessing the cognitive representation of medication. *Psychol Health*. 1999;14(1):1-24.
- ⁵¹ Matoulkova P, Krulichova IS, Macek K, Vlcek J, Bastecka D, Prixova M, Horne R. Chronically ill Czech patients' beliefs about medicines: the psychometric properties and factor structure of the BMQ-CZ. *Ther Innov Regul Sci*. 2013;47(3):341-8.

-
- ⁵² Horne R, Weinman J. Self-regulation and self-management in asthma: Exploring the role of illness perceptions and treatment beliefs in explaining non-adherence to preventive medication. *Psychol Health*. 2002;17(1):17-32.
- ⁵³ Salt E, Hall L, Peden AR, Home R. Psychometric properties of three medication adherence scales in patients with rheumatoid arthritis. *J Nurs Meas*. 2012;20(1):59-72.
- ⁵⁴ Cohen JL, Mann DM, Wisnivesky JP, Home R, Leventhal H, Musumeci-Szabó TJ, Halm EA. Assessing the validity of self-reported medication adherence among inner-city asthmatic adults: the Medication Adherence Report Scale for Asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2009 Oct;103(4):325-31.
- ⁵⁵ Ediger JP, Walker JR, Graff L, Lix L, Clara I, Rawsthorne P, Rogala L, Miller N, McPhail C, Deering K, Bernstein CN. Predictors of medication adherence in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2007 Jul;102(7):1417-26.
- ⁵⁶ Mahler C, Hermann K, Horne R, Ludt S, Haefeli WE, Szecsenyi J, Jank S. Assessing reported adherence to pharmacological treatment recommendations. Translation and evaluation of the Medication Adherence Report Scale (MARS) in Germany. *J Eval Clin Pract*. 2010 Jun;16(3):574-9.
- ⁵⁷ Breuil V, Cortet B, Cotté FE, Arnould B, Dias-Barbosa C, Gaudin AF, Regnault A, Roborel de Climens A, Legrand E. Validation of the adherence evaluation of osteoporosis treatment (ADEOS) questionnaire for osteoporotic post-menopausal women. *Osteoporos Int*. 2012 Feb;23(2):445-55.
- ⁵⁸ Reynolds K, Viswanathan HN, O'Malley CD, Muntner P, Harrison TN, Cheetham TC, Hsu JW, Gold DT, Silverman S, Grauer A, Morisky DE. Psychometric properties of the Osteoporosis-specific Morisky Medication Adherence Scale in postmenopausal women with osteoporosis newly treated with bisphosphonates. *Ann Pharmacother*. 2012 May;46(5):659-70.
- ⁵⁹ Reynolds K, Viswanathan HN, Muntner P, Harrison TN, Cheetham TC, Hsu JW, Gold DT, Silverman S, Grauer A, Morisky DE, O'Malley CD. Validation of the Osteoporosis-Specific Morisky Medication Adherence Scale in long-term users of bisphosphonates. *Qual Life Res*. 2014 Sep;23(7):2109-20.
- ⁶⁰ Spoelstra SL, Given CW. Assessment and measurement of adherence to oral antineoplastic agents. *Semin Oncol Nurs*. 2011 May;27(2):116-32.
- ⁶¹ Garber MC, Nau DP, Erickson SR, Aikens JE, Lawrence JB. The concordance of self-report with other measures of medication adherence: a summary of the literature. *Med Care*. 2004 Jul;42(7):649-52.
- ⁶² Ingerski LM, Hente EA, Modi AC, Hommel KA. Electronic measurement of medication adherence in pediatric chronic illness: a review of measures. *J Pediatr*. 2011 Oct;159(4):528-34.
- ⁶³ Müller AD, Jaspan HB, Myer L, Hunter AL, Harling G, Bekker LG, Orrell C. Standard measures are inadequate to monitor pediatric adherence in a resource-limited setting. *AIDS Behav*. 2011 Feb;15(2):422-31.

-
- ⁶⁴ Patient adherence and measurement analysis. [Internet]. [Place unknown]: mwvaardex.com; c2014 [cited 2015 Feb 23]. Available from: <http://www.mwvaardex.com/Products/DataCollection/MEMSCap/index.htm>
- ⁶⁵ De Bleser L, De Geest S, Vandenbroeck S, Vanhaecke J, Dobbels F. How accurate are electronic monitoring devices? A laboratory study testing two devices to measure medication adherence. *Sensors (Basel)*. 2010;10(3):1652-60.
- ⁶⁶ Netelenbos JC, Geusens PP, Ypma G, Buijs SJ. Adherence and profile of non-persistence in patients treated for osteoporosis—a large-scale, long-term retrospective study in The Netherlands. *Osteoporos Int*. 2011 May;22(5):1537-46.
- ⁶⁷ Ziller V, Kostev K, Kyvernitakis I, Boeckhoff J, Hadji P. Persistence and compliance of medications used in the treatment of osteoporosis—analysis using a large scale, representative, longitudinal German database. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2012 May;50(5):315-22.
- ⁶⁸ Cadarette SM, Burden AM. Measuring and improving adherence to osteoporosis pharmacotherapy. *Curr Opin Rheumatol*. 2010 Jul;22(4):397-403.
- ⁶⁹ Kothawala P, Badamgarav E, Ryu S, Miller RM, Halbert RJ. Systematic review and meta-analysis of real-world adherence to drug therapy for osteoporosis. *Mayo Clin Proc*. 2007 Dec;82(12):1493-501.
- ⁷⁰ Bermingham M, Hayden J, Dawkins I, Miwa S, Gibson D, McDonald K, Ledwidge M. Prospective analysis of LDL-C goal achievement and self-reported medication adherence among statin users in primary care. *Clin Ther*. 2011 Sep;33(9):1180-9.
- ⁷¹ Kardas P, Morrison V, Fargher E, Praveen S, Plumpton C, Clyne W, De Geest S, Dobbels F, Vrijens B, Urquhart J, Lewek P, Matyjaszczyk M, Hughes D. Report on determinants of patient non-adherence with short-term and long-term treatment. In: *Ascertaining barriers for compliance: policies for safe, effective and cost-effective use of medicine in Europe. Final report of the ABC project*. 2012. [Internet]. [Place unknown]: 2015. [cited 2015 Jan 20]. p. 40-77. Available from: <http://abcproject.eu/img/ABC%20Final.pdf>
- ⁷² DiMatteo MR. Variations in patients' adherence to medical recommendations: a quantitative review of 50 years of research. *Med Care*. 2004 Mar;42(3):200-9.
- ⁷³ Horne R, Clatworthy J. Adherence to advice and treatment. In: French D, Vedhara K, Kaptein ADA, Weinman J. *Health psychology*. 2nd ed. Chichester (UK): John Wiley and Sons; 2010. p. 175-88.
- ⁷⁴ Horne R, Parham R, Driscoll R, Robinson A. Patients' attitudes to medicines and adherence to maintenance treatment in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2009 Jun;15(6):837-44.
- ⁷⁵ Wilke T, Müller S, Morisky DE. Toward identifying the causes and combinations of causes increasing the risks of nonadherence to medical regimens: combined results of two German self-report surveys. *Value Health*. 2011 Dec;14(8):1092-100.

-
- ⁷⁶ Nieuwlaat R, Wilczynski N, Navarro T, Hobson N, Jeffery R, Keepanasseril A, Agoritsas T, Mistry N, Iorio A, Jack S, Sivaramalingam B, Iserman E, Mustafa RA, Jedraszewski D, Cotoi C, Haynes RB. Interventions for enhancing medication adherence. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Nov;11:CD000011.
- ⁷⁷ Chewning B. The healthy adherer and the placebo effect. *BMJ*. 2006 Jul;333(7557):18-9.
- ⁷⁸ Lee S, Glendenning P, Inderjeeth CA. Efficacy, side effects and route of administration are more important than frequency of dosing of anti-osteoporosis treatments in determining patient adherence: a critical review of published articles from 1970 to 2009. *Osteoporos Int*. 2011 Mar;22(3):741-53.
- ⁷⁹ Higgins JPT, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0*. [Internet]. [Place unknown]: The Cochrane Collaboration; c2011 [cited 2013 May 11]. Available from: <http://www.cochrane-handbook.org>
- ⁸⁰ Coronary Drug Project Research Group. Influence of adherence to treatment and response of cholesterol on mortality in the coronary drug project. *N Engl J Med*. 1980 Oct;303(18):1038-41.
- ⁸¹ Granger BB, Swedberg K, Ekman I, Granger CB, Olofsson B, McMurray JJ, Yusuf S, Michelson EL, Pfeffer MA; CHARM investigators. Adherence to candesartan and placebo and outcomes in chronic heart failure in the CHARM programme: double-blind, randomised, controlled clinical trial. *Lancet*. 2005 Dec;366(9502):2005-11.
- ⁸² Shlipak MG, Angeja BG, Go AS, Frederick PD, Canto JG, Grady D. Hormone therapy and in-hospital survival after myocardial infarction in postmenopausal women. *Circulation*. 2001 Nov;104(19):2300-4.
- ⁸³ Shrank WH, Patrick AR, Brookhart MA. Healthy user and related biases in observational studies of preventive interventions: a primer for physicians. *J Gen Intern Med*. 2011 May;26(5):546-50.
- ⁸⁴ Horwitz RI, Horwitz SM. Adherence to treatment and health outcomes. *Arch Intern Med*. 1993 Aug;153(16):1863-8.
- ⁸⁵ Brookhart MA, Patrick AR, Dormuth C, Avorn J, Shrank W, Cadarette SM, Solomon DH. Adherence to lipid-lowering therapy and the use of preventive health services: an investigation of the healthy user effect. *Am J Epidemiol*. 2007 Aug;166(3):348-54.
- ⁸⁶ Simpson SH, Eurich DT, Majumdar SR, Padwal RS, Tsuyuki RT, Varney J, Johnson JA. A meta-analysis of the association between adherence to drug therapy and mortality. *BMJ*. 2006 Jul;333(7557):15.
- ⁸⁷ Ladova K, Vlcek J, Vytrisalova M, Maly J. Healthy adherer effect - the pitfall in the interpretation of the effect of medication adherence on health outcomes. *J Eval Clin Pract*. 2014 Apr;20(2):111-6.
- ⁸⁸ Obias-Manno D, Friedmann E, Brooks MM, Thomas SA, Haakenson C, Morris M, Wimbush F, Somelofski C, Goldner F. Adherence and arrhythmic mortality in the cardiac arrhythmia suppression trial (CAST). *Ann Epidemiol*. 1996 Mar;6(2):93-101.

-
- ⁸⁹ Curtis JR, Delzell E, Chen L, Black D, Ensrud K, Judd S, Safford MM, Schwartz AV, Bauer DC. The relationship between bisphosphonate adherence and fracture: is it the behavior or the medication? Results from the placebo arm of the fracture intervention trial. *J Bone Miner Res*. 2011 Apr;26(4):683-8.
- ⁹⁰ Cadarette SM, Solomon DH, Katz JN, Patrick AR, Brookhart MA. Adherence to osteoporosis drugs and fracture prevention: no evidence of healthy adherer bias in a frail cohort of seniors. *Osteoporos Int*. 2011 Mar;22(3):943-54.
- ⁹¹ Curtis JR, Yun H, Lange JL, Matthews R, Sharma P, Saag KG, Delzell E. Does medication adherence itself confer fracture protection? An investigation of the healthy adherer effect in observational data. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012 Dec;64(12):1855-63.
- ⁹² Rasmussen JN, Chong A, Alter DA. Relationship between adherence to evidence-based pharmacotherapy and long-term mortality after acute myocardial infarction. *JAMA*. 2007 Jan;297(2):177-86.
- ⁹³ Patrick AR, Shrank WH, Glynn RJ, Solomon DH, Dormuth CR, Avorn J, Cadarette SM, Mogun H, Brookhart MA. The association between statin use and outcomes potentially attributable to an unhealthy lifestyle in older adults. *Value Health*. 2011 Jun;14(4):513-20.
- ⁹⁴ Rublee DA, Chen SY, Mardekian J, Wu N, Rao P, Boulanger L. Evaluation of cardiovascular morbidity associated with adherence to atorvastatin therapy. *Am J Ther*. 2012 Jan;19(1):24-32.
- ⁹⁵ Nikitovic M, Solomon DH, Cadarette SM. Methods to examine the impact of compliance to osteoporosis pharmacotherapy on fracture risk: systematic review and recommendations. *Ther Adv Chronic Dis*. 2010 Nov;1(4):149-162.
- ⁹⁶ Ray WA. Evaluating medication effects outside of clinical trials: new-user designs. *Am J Epidemiol*. 2003 Nov;158(9):915-20.
- ⁹⁷ Silverman S, Gold DT. Compliance and persistence with osteoporosis medications: a critical review of the literature. *Rev Endocr Metab Disord*. 2010 Dec;11(4):275-80.
- ⁹⁸ Býma S, Hradec J. Prevence kardiovaskulárních onemocnění. Doporučený diagnostický a terapeutický postup pro všeobecné praktické lékaře. [Internet]. Novelizace 2013. Praha: CDP-PL; 2013 [cited 2014 June 2]. 17 p. Czech. Available from: http://www.svl.cz/files/files/Doporucene-postupy-od-2013/Prevence_KVO.pdf
- ⁹⁹ Mendis S, Puska P, Norrving B. Global Atlas on cardiovascular disease prevention and control. [Internet]. Geneva: WHO library Cataloguing-in-Publication Data; 2011. [cited 2014 June 2]. 155 p. Available from: http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241564373_eng.pdf
- ¹⁰⁰ Ládová K, Matoulková P. Farmaceutická péče v kardiovaskulární prevenci. *Prakt. lékařn*. 2014;10(5):180-5. Czech.

-
- ¹⁰¹ Ho PM, Spertus JA, Masoudi FA, Reid KJ, Peterson ED, Magid DJ, Krumholz HM, Rumsfeld JS. Impact of medication therapy discontinuation on mortality after myocardial infarction. *Arch Intern Med.* 2006 Sep;166(17):1842-7.
- ¹⁰² Newby LK, LaPointe NM, Chen AY, Kramer JM, Hammill BG, DeLong ER, Muhlbaier LH, Califf RM. Long-term adherence to evidence-based secondary prevention therapies in coronary artery disease. *Circulation.* 2006 Jan;113(2):203-12.
- ¹⁰³ Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, Peto R, Barnes EH, Keech A, Simes J, Collins R. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet.* 2010 Nov;376(9753):1670-81.
- ¹⁰⁴ Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, Keech A, Simes J, Barnes EH, Voysey M, Gray A, Collins R, Baigent C. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet.* 2012 Aug;380(9841):581-90.
- ¹⁰⁵ Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, Agewall S, Alegria E, Chapman MJ, Durrington P, Erdine S, Halcox J, Hobbs R, Kjekshus J, Filardi PP, Riccardi G, Storey RF, Wood D. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J.* 2011 Jul;32(14):1769-818.
- ¹⁰⁶ Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren WM, Albus C, Benlian P, Boysen G, Cifkova R, Deaton C, Ebrahim S, Fisher M, Germano G, Hobbs R, Hoes A, Karadeniz S, Mezzani A, Prescott E, Ryden L, Scherer M, Syväne M, Op Reimer WJ, Vrints C, Wood D, Zamorano JL, Zannad F. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012) : the fifth joint task force of the European society of cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J.* 2012 Jul;33(13):1635-701.
- ¹⁰⁷ Waters DD, Brotons C, Chiang CW, Ferrières J, Foody J, Jukema JW, Santos RD, Verdejo J, Messig M, McPherson R, Seung KB, Tarasenko L; Lipid Treatment Assessment Project 2 Investigators. Lipid treatment assessment project 2 a multinational survey to evaluate the proportion of patients achieving low-density lipoprotein cholesterol goals. *Circulation.* 2009 Jul;120(1):28-34.
- ¹⁰⁸ Frolkis JP, Pearce GL, Nambi V, Minor S, Sprecher DL. Statins do not meet expectations for lowering low-density lipoprotein cholesterol levels when used in clinical practice. *Am J Med.* 2002 Dec;113(8):625-9.
- ¹⁰⁹ Pittman DG, Fenton C, Chen W, Haffner S, Pendergrass M. Relation of statin nonadherence and treatment intensification. *Am J Cardiol.* 2012 Nov;110(10):1459-63.
- ¹¹⁰ De Vera MA, Bhole V, Burns LC, Lacaille D. Impact of statin adherence on cardiovascular disease and mortality outcomes: a systematic review. *Br J Clin Pharmacol.* 2014 Oct;78(4):684-98.

-
- ¹¹¹ Simpson RJ Jr, Mendys P. The effects of adherence and persistence on clinical outcomes in patients treated with statins: a systematic review. *J Clin Lipidol*. 2010 Nov-Dec;4(6):462-71.
- ¹¹² Dragomir A, Côté R, White M, Lalonde L, Blais L, Bérard A, Perreault S. Relationship between adherence level to statins, clinical issues and health-care costs in real-life clinical setting. *Value Health*. 2010 Jan-Feb;13(1):87-94.
- ¹¹³ Cutler DM, Everett W. Thinking outside the pillbox--medication adherence as a priority for health care reform. *N Engl J Med*. 2010 Apr;362(17):1553-5.
- ¹¹⁴ Lemstra M, Blackburn D, Crawley A, Fung R. Proportion and risk indicators of nonadherence to statin therapy: a meta-analysis. *Can J Cardiol*. 2012 Sep-Oct;28(5):574-80.
- ¹¹⁵ Mann DM, Woodward M, Muntner P, Falzon L, Kronish I. Predictors of nonadherence to statins: a systematic review and meta-analysis. *Ann Pharmacother*. 2010 Sep;44(9):1410-21.
- ¹¹⁶ van Dalem J, Krass I, Aslani P. Interventions promoting adherence to cardiovascular medicines. *Int J Clin Pharm*. 2012 Apr;34(2):295-311.
- ¹¹⁷ Mansoor SM, Krass I, Aslani P. Multiprofessional interventions to improve patient adherence to cardiovascular medications. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2013 Jan;18(1):19-30.
- ¹¹⁸ Jalal ZJ, Smith F, Taylor D, Patel H, Finlay K, Antoniou S. Pharmacy care and adherence to primary and secondary prevention cardiovascular medication: a systematic review of studies. *Eur J Hosp Pharm* 2014 Aug;21(4):238-44.
- ¹¹⁹ Kanis JA, Melton LJ 3rd, Christiansen C, Johnston CC, Khaltav N. The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res*. 1994 Aug;9(8):1137-41.
- ¹²⁰ Johnell O, Kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporos Int*. 2006 Dec;17(12):1726-33.
- ¹²¹ Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY; Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) and the Committee of Scientific Advisors of the International Osteoporosis Foundation (IOF). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women *Osteoporos Int*. 2013 Jan;24(1):23-57.
- ¹²² Palička V, Blahoš J, Býma S. Osteoporóza. Doporučený diagnostický a léčebný postup pro všeobecné praktické lékaře. [Internet]. Novelizace 2011. Praha: CDP-PL; 2011 [cited 2013 May 10]. 12 p. Czech. Available from: <http://www.svl.cz/files/files/Doporučene-postupy-2008-2012/osteoporoz-a-2011-novelizace.pdf>
- ¹²³ Huybrechts KF, Ishak KJ, Caro JJ. Assessment of compliance with osteoporosis treatment and its consequences in a managed care population. *Bone*. 2006 Jun;38(6):922-8.

-
- ¹²⁴ Imaz I, Zegarra P, González-Enríquez J, Rubio B, Alcazar R, Amate JM. Poor bisphosphonate adherence for treatment of osteoporosis increases fracture risk: systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2010 Nov;21(11):1943-51.
- ¹²⁵ Gold DT, Silverman S. Review of adherence to medications for the treatment of osteoporosis. *Curr Osteoporos Rep.* 2006 Mar;4(1):21-7.
- ¹²⁶ Delmas PD, Vrijens B, Eastell R, Roux C, Pols HA, Ringe JD, Grauer A, Cahall D, Watts NB; Improving Measurements of Persistence on Actonel Treatment (IMPACT) Investigators. Effect of monitoring bone turnover markers on persistence with risedronate treatment of postmenopausal osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Apr;92(4):1296-304.
- ¹²⁷ Kendler DL, Ringe JD, Ste-Marie LG, Vrijens B, Taylor EB, Delmas PD. Risedronate dosing before breakfast compared with dosing later in the day in women with postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2009 Nov;20(11):1895-902.
- ¹²⁸ Kendler DL, McClung MR, Freemantle N, Lilliestol M, Moffett AH, Borenstein J, Satram-Hoang S, Yang YC, Kaur P, Macarios D, Siddhanti S; DAPS Investigators. Adherence, preference, and satisfaction of postmenopausal women taking denosumab or alendronate. *Osteoporos Int.* 2011 Jun;22(6):1725-35.
- ¹²⁹ Kanis JA, Cooper C, Hilgsmann M, Rabenda V, Reginster JY, Rizzoli R. Partial adherence: a new perspective on health economic assessment in osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2011 Oct;22(10):2565-73.
- ¹³⁰ Hadji P, Claus V, Ziller V, Intorcchia M, Kostev K, Steinle T. GRAND: the German retrospective cohort analysis on compliance and persistence and the associated risk of fractures in osteoporotic women treated with oral bisphosphonates. *Osteoporos Int.* 2012 Jan;23(1):223-31.
- ¹³¹ Hamilton B, McCoy K, Taggart H. Tolerability and compliance with risedronate in clinical practice. *Osteoporos Int.* 2003 May;14(3):259-62.
- ¹³² Vytrisalova M, Blazkova S, Palicka V, Vlcek J, Cejkova M, Hala T, Pavelka K, Koblihova H. Self-reported compliance with osteoporosis medication-qualitative aspects and correlates. *Maturitas.* 2008 Jul-Aug;60(3-4):223-9.
- ¹³³ Soška V, Vaverková H, Vráblík M, Bláha V, Cífková R, Freiburger T, Kraml P, Piřha J, Rosolová H, Stulc T, Urbanová Z. Opinion of the Czech Atherosclerosis Society's committee (CSAT) on the ESC/EAS guidelines related to the diagnostics and treatment of dyslipidemias issued in 2011. *Vnitr Lek.* 2013 Feb;59(2):120-6. Czech.
- ¹³⁴ Vaverková H, Soska V, Rosolová H, Ceska R, Cífková R, Freiburger T, Piřha J, Poledne R, Stulc T, Urbanová Z, Vráblík M, Czech Atherosclerosis Society. Czech atherosclerosis society guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia in adults. *Cas Lek Cesk.* 2007;146(6):2-15. Czech.

-
- ¹³⁵ Ware J Jr, Kosinski M, Keller SD. A 12-item short-form health survey - Construction of scales and preliminary tests of reliability and validity. *Med Care*. 1996 Mar;34(3):220-33.
- ¹³⁶ Becker DJ, French B, Morris PB, Silvent E, Gordon RY. Phytosterols, red yeast rice, and lifestyle changes instead of statins: a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *Am Heart J*. 2013 Jul;166(1):187-96.
- ¹³⁷ Cronbach LJ. Coefficient alpha and the internal structure of tests. *Psychometrika*. 1951;16(3):297-334.
- ¹³⁸ Altman DG. *Practical statistics for medical research*. London: Chapman and Hall/CRC. 1991. 624 p.
- ¹³⁹ Shrout PE, Fleiss JL. Intraclass correlations: uses in assessing rater reliability. *Psychol Bull*. 1979 Mar;86(2):420-8.
- ¹⁴⁰ Golay A. Pharmacoeconomic aspects of poor adherence: can better adherence reduce healthcare costs? *J Med Econ*. 2011;14(5):594-608.
- ¹⁴¹ Ohm R, Aaronson LS. Symptom perception and adherence to asthma controller medications. *J Nurs Scholarsh*. 2006;38(3):292-7.
- ¹⁴² Shalansky SJ, Levy AR, Ignaszewski AP. Self-reported Morisky score for identifying nonadherence with cardiovascular medications. *Ann Pharmacother*. 2004 Sep;38(9):1363-8.
- ¹⁴³ Tibaldi G, Clatworthy J, Torchio E, Argentero P, Munizza C, Horne R. The utility of the Necessity--Concerns Framework in explaining treatment non-adherence in four chronic illness groups in Italy. *Chronic Illn*. 2009 Jun;5(2):129-33.
- ¹⁴⁴ Vytřísalová M. Adherence k medikamentózní léčbě – známá neznámá. *Remedia*. 2009;19(3):225-30. Czech.
- ¹⁴⁵ 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):595-9.
- ¹⁴⁶ Mansur AP, Mattar AP, Tsubo CE, Simão DT, Yoshi FR, Daci K. Prescription and adherence to statins of patients with coronary artery disease and hypercholesterolemia. *Arq Bras Cardiol*. 2001 Feb;76(2):111-8.
- ¹⁴⁷ Olesen C, Harbig P, Barat I, Damsgaard EM. Correlation between the use of 'over-the-counter' medicines and adherence in elderly patients on multiple medications. *Int J Clin Pharm*. 2014 Feb;36(1):92-7.
- ¹⁴⁸ Lance CE, Butts MM, Michels LC. The sources of four commonly reported cutoff criteria - What did they really say? *Organizational Research Methods*, 2006;9(2):202-20.
- ¹⁴⁹ Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 1994;843:1-129.
- ¹⁵⁰ Láďová K, Macek K, Malý J. Farmaceut jako aktivní člen týmu pečujícího o pacienty s osteoporózou – možnosti jeho intervencí. *Prakt. Lékáren*. 2013;9(4-5):187-91. Czech.

-
- ¹⁵¹ Mikro-verze Automatizovaného informačního systému léčivých přípravků. 2013.3 Souhrn údajů o přípravcích s obsahem alendronátu (Fosamax), risedronátu (Risendros) a ibandronátu (Bonviva). Czech.
- ¹⁵² Vytrisalova M, Touskova T, Ladova K, Fuksa L, Palicka V, Matoulkova P, Horak P, Stepan J. Adherence to oral bisphosphonates: 30 more minutes in dosing instructions matter. *Climacteric*. 2015 Feb;1-9. in press
- ¹⁵³ Santariová M. Adherence k farmakoterapii osteoporózy. [Master thesis]. Hradec Králové: Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta; 2014. 73 p. Czech.
- ¹⁵⁴ Ravingerová A. Kvalitativní aspekty adherence k léčbě antiresorpčními léčivy u žen s postmenopauzální osteoporózou. [Master thesis]. Hradec Králové: Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta; 2014. 61 p. Czech.
- ¹⁵⁵ Theimerová H. Postoje pacientů k farmakoterapii osteoporózy. [Master thesis]. Hradec Králové: Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta; 2014. 72 p. Czech.
- ¹⁵⁶ Emkey RD, Ettinger M. Improving compliance and persistence with bisphosphonate therapy for osteoporosis. *Am J Med*. 2006 Apr;119(4 Suppl 1):S18-24.
- ¹⁵⁷ Bock O, Felsenberg D. Bisphosphonates in the management of postmenopausal osteoporosis--optimizing efficacy in clinical practice. *Clin Interv Aging*. 2008;3(2):279-97.
- ¹⁵⁸ Papaioannou A, Kennedy CC, Dolovich L, Lau E, Adachi JD. Patient adherence to osteoporosis medications: problems, consequences and management strategies. *Drugs Aging*. 2007;24(1):37-55.
- ¹⁵⁹ International Osteoporosis Foundation. The Adherence Gap: Why Osteoporosis Patients Don't Continue With Treatment. [Internet]. [Place unknown]: iofbonehealth.org; c2015. [cited 2015 Apr 12]. Available from: http://www.osteofound.org/sites/default/files/PDFs/adherence_gap_report_2005.pdf
- ¹⁶⁰ Leyland-Jones B. Pharmacokinetic and clinical equivalence of oral and intravenous ibandronate for metastatic bone disease. *EJC Supplements* 2004 Apr; 2(5):9-12.
- ¹⁶¹ Souhrn údajů o přípravku. Bonviva 150 MG. [Internet]. [Place unknown]: sukl.cz; c2015. [cited 2015 Apr 12]. Czech. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000501/WC500052652.pdf
- ¹⁶² Tankó LB, McClung MR, Schimmer RC, Mahoney P, Christiansen C. The efficacy of 48-week oral ibandronate treatment in postmenopausal osteoporosis when taken 30 versus 60 minutes before breakfast. *Bone*. 2003 Apr;32(4):421-6.
- ¹⁶³ European Society for Patient Adherence, COMpliance, and Persistence: Meetings. [Internet]. [Place unknown]: espacomp.eu; c2015. [cited 2015 Apr 26]. Available from: <http://www.espacomp.eu>