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 dizertační 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 cílovéhoLDL-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.