KOMPLIJANSA, ADHERENCA, KONKORDANCA I PERZISTENCA U SAVREMENOJ FARMAKOTERAPIJI

Dušan Đurić¹, Miroslav Mitrović², Danijela Jovanović³, Zoran Jovanović⁴, Ivan Pavlović⁵, Olivera Milovanović¹,
Tatjana Sokolović⁶, Isidor Jevtović⁷

¹Fakultet medicinskih nauka Univerziteta u Kragujevcu, Kragujevac

²Alvogen Pharma, Beograd

³Fakultet medicinskih nauka Univerziteta u Kragujevcu, Centar za anesteziju i reanimaciju, Klinički centar „Kragujevac“, Kragujevac

⁴Opšta bolnica, Šabac, ⁵Apotekarska ustanova, Kragujevac

⁶Actavis d. o. o., Novi Beograd

⁷Fakultet za poslovno industrijski menadžment, Univerzitet „Union“, Mladenovac, Beograd

COMPLIANCE, ADHERENCE, CONCORDANCE AND PERSISTENCE IN MODERN PHARMACOTHERAPY

Dusan Djuric¹, Miroslav Mitrovic², Danijela Jovanovic³, Zoran Jovanovic⁴, Ivan Pavlovic⁵, Olivera Milovanovic¹,
Tatjana Sokolovic⁶, Isidor Jevtovic⁷

¹Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, Kragujevac, Serbia

²Alvogen Pharma, Belgrade, Serbia

³Faculty of Medical Sciences University of Kragujevac, Clinical Center “Kragujevac”, Kragujevac, Serbia

⁴General Hospital, Šabac, Serbia, ⁵Pharmaceutical Service, Kragujevac, Serbia

⁶Actavis d.o.o., Novi Beograd, Serbia

⁷Faculty for Business Industrial Management, University of “Union”, Mladenovac, Belgrade, Serbia

SAŽETAK

Kvalitet zdravstvene zaštite, propisivanje recepata i uzimanje lekova na odgovarajući način može se donekle definisati terminima kao što su komplijansa, adherenca, perzistencija i konkordanca. Komplijansa je mera do koje se ponašanje osobe koja uzima lek, poklapa sa preporukom zdravstvenog radnika koji lek izdaje/propisuje. Adherenca je pojam koji se često poistovećuje s pojmom komplijansa, a podrazumeva veće angažovanje pacijenta pri donošenju odluka vezanih za njegovu terapiju. Neuspeh u merenju adherence delom se može pripisati fenomenu „adherence belog mantila“. Zato se istraživači trude da pronađu novu meru, kao što je perzistencija. Neadherenca se može razvrstati u dve kategorije: primarnu i sekundarnu; namernu i nenamernu. Za merenje adherence koriste se razne metode. U zavisnosti od istraživačkih ciljeva bira se jedna od metoda za praćenje adherence iz grupe direktnih (merenje nivoa leka ili metabolita u krvi, biološkog markera u krvi) ili indirektnih metoda (brojanje pilula, dnevnik pacijenata, stopa ponovnih popunjavanja recepata, upitnici za pacijente, samoizveštaji pacijenata). Brojni dokazi pokazuju da je slaba adherenca u terapijskim procedurama izuzetno skupa i da predstavlja veliki problem koji utiče na sve uzraste, oba pola i ljude svih društvenoekonomske slojeve. Za poboljšanje komplijanse, adherence, konkordance i perzistencije treba primenjivati celovitije strategije, s komplementarnim intervencijama, kako bi ukupni rezultati bili bolji iz aspekta javnog zdravlja. Pred donosiocima odluka u zdravstvu i ekspertima angažovanim u redovnom, kliničkom radu i upravljanju zdravstvenim sistemom je važan zadatak implementacije validnih strategija jer već sada postoji obilje jakih dokaza za mnoge od njih. Smernice translacione medicine su, u tom smislu, posebno korisne.

Cljučne reči: terapija; komplijansa pacijenta; adherenca leku.

ABSTRACT

Health care quality, prescribing drugs and adequate consumption could be defined with terms compliance, adherence, persistency and concordance. Compliance is a measure of administration of therapy exactly as prescribed. Adherence is often substituted for term “compliance”, but it assumes greater involvement of the patient in decision making regarding his therapy. A failure to measure adherence can partially be attributed to the phenomenon of “white coat adherence”. That is why researchers are trying to establish a new measure such as “persistency”. Non-adherence can be classified in two categories: primary (“intention”) and secondary (“non-intention”). For measuring adherence various methods are used, the two becoming a standard nowadays: direct and indirect. Depending on research targets, one of the methods is chosen from the group of direct (e.g. measuring drug blood levels) or indirect methods (counting pills, patient’s logs, prescribing rates, questionnaires for patients, patients’ self-report). Abundant evidence indicates that poor adherence in therapeutic procedures is extremely expensive and represents significant problem affecting all ages, both sexes and people of all socio-economic groups. In order to improve compliance, adherence, persistence and concordance it is necessary to implement a more comprehensive strategy, with complementary interventions, aiming to achieve the overall results which could be more important for public health. Decision-makers in health care and experts engaged in regular, clinical practice and health care system have an important task of implementing the valid strategy because there is already abundant valid evidence for many of them. The guidelines for translational medicine, in this regard, are of particular benefit.

Key words: therapeutics; patient compliance; medication adherence.

„Lako je propisivati lekove, ali je teško razumeti se s ljudima.“

Franz Kafka, seoski doktor

UVOD

Racionalna primena lekova zahteva odgovarajuće znanje o etiopatogenezi, kliničkom ispoljavanju i ishodu bolesti, farmakološkim dejstvima odabranog medikamenta kao i o njegovoj sudbini u organizmu. Međutim, u težnji ka ovom cilju neretko postoji nesklad između ovih zahteva, pojedinačno ili udruženo, tako da se u svakodnevnoj kliničkoj praksi ne postiže željeni kvalitet pružene zdravstvene usluge. Za to postoje četiri osnovna uzroka: a) bolesti se ne mogu precizno dijagnostikovati, b) ne može da se ordinira najefikasnija terapija, c) pristup terapiji može biti ograničen i d) propisani farmakoterapijski protokol se ne sprovodi dosledno u praksi, onako kako je planiran. Pod pretpostavkom da su dijagnoza i odabir leka odgovarajući, problem koji ostaje za lekara jeste da odredi dozni protokol tako da se u obolelom organu postigne optimalna (delotvorna) koncentracija aktivne supstance.

Dalji tekst biće usredsređen na poslednji problem doslednog sprovođenja propisane farmakoterapije. U ovom delu, široj stručnoj javnosti su relativno dobro poznate teškoće sa komplijansom. Međutim, savremena sociodemografska i kulturološka kretanja nameću vrlo složene odnose između davalaca i korisnika usluga, što iziskuje potrebu bliže analize ove osetljive veze (1). U tom smislu, uočene su i suptilne relacije i uvedeni novi termini koji savremenom lekaru moraju biti dobro poznati kako bi sagledao i eventualno korigovao sve teškoće koje stoje na putu racionalne farmakoterapije. Komplijansa, adherenca, perzistenca i konkordanca su pojmovi koji se, uopšte uzev, koriste za definisanje kvaliteta zdravstvene zaštite, propisivanja recepata i uzimanja lekova na odgovarajući način. Zbog toga što ovi izrazi odražavaju različite stavove o odnosu između pacijenta i osobe koja pruža zdravstvenu zaštitu, semantička konfuzija, nastoji se premostiti usvajanjem jedinstvenih definicija (npr. često se komplijansa i adherenca greškom koriste kao sinonimi) (2 – 4).

TERMINOLOŠKE ODREDNICE

Komplijansa je mera do koje se ponašanje pacijenta poklapa sa preporukama osobe koja propisuje ili izdaje lek. Drugim rečima, komplijansa je sposobnost pacijenta da sledi instrukcije zdravstvenog radnika. S druge strane, adherenca je mera do koje se ponašanje pacijenta poklapa sa dogovorenim preporukama osobe koja propisuje lek. Dakle, adherenca je u pravom smislu te reči partnerstvo pacijenta i propisivača. Mnogi su je usvojili kao alternativu komplijanse, u pokušaju da se naglasi da je

pacijent slobodan da odluči da li želi da poštuje („adherira“) preporuke lekara ili da propusti da to uradi. Adherenca razvija definiciju komplijanse, isticanjem potrebe za dogovorom pacijenta i lekara. Konkordanca je relativno nov izraz, koji se pretežno koristi u Velikoj Britaniji. Njegova definicija se menjala tokom vremena, od one koja je bila usredsređena na proces konsultovanja, kada su se lekar i pacijent dogovarali o terapijskim odlukama koje uključuju njihove relevantne stavove, do šireg koncepta koji se proteže od komunikacije prilikom propisivanja do podrške pacijentu prilikom uzimanja leka. Termin konkordanca se ponekad koristi u podrešnom značenju kao sinonim za adherencu. Najzad, perzistenca je vreme od početka do prekida terapije, ili podrazumeva procenat pacijenata koji ostaju na terapiji posle određenog perioda (5).

EPIDEMIOLOŠKI PODACI

Epidemiološki podaci o incidenci i prevalenci adherence i srodnih farmakoterapijskih problema ukazuju na to da je ovaj problem veoma raširen i značajan u celom svetu. Pri tome, postoji i izrazita varijabilnost učestalosti u zavisnosti od vremensko-prostornih odrednica i određene vrste bolesti, odnosno farmakoterapije. Rezultati dosadašnjih istraživanja ukazuju na to da 12–20% pacijenata uzima tuđe lekove i da, u razvijenim zemljama, adherenca među pacijentima sa hroničnim stanjima u proseku iznosi oko 50%.

Imajući u vidu značaj narušavanja adherence za javno zdravlje, istraživanja ovog problema sprovela je i Svetska zdravstvena organizacija. Rezultati takvih studija ukazuju na to da 43% pacijenata u razvijenim društvima uzima lekove prema propisu za lečenje astme, da 40–70% prati uputstva lekara tokom lečenja depresije i da samo 51% pacijenata uzima propisane doze antihipertenziva. Među pacijentima kojima su propisani beta blokatori, nakon infarkta, samo 45% je redovno uzimalo ove lekove tokom prve godine po napuštanju bolnice, uz najveći pad adherence tokom početnih meseci posle otpusta. Dalje, manje od 2% odraslih sa dijabetesom pridržavalo se propisane nege, što je podrazumevalo samopraćenje glukoze u krvi, ograničenja u ishrani i upotrebu lekova (6, 7). Istraživanja od pre dve decenije ukazuju na to da je problem adherence, odnosno komplijanse i tada, a i danas veoma raširen. Još tada je pokazano da je kod bolesnika sa artritismom, epilepsijom, hipertenzijom, dijabetesom i astmom nekomplijantnost bolesnika bila 35%, 40%, 40% odnosno 55%, što je prevalenca slična današnjoj (8).

Neke studije su utvrdile određeni obrazac pravilnosti pri čemu bi takvi obrasci mogli, slobodno uzev, da se nazovu „pravilima“. Prema nekim studijama, jedna trećina pacijenata u potpunosti je usaglašena sa preporučenim lečenjem, druga trećina je ponekad u saglasnosti, dok treća

trećina nikada nije usaglašena sa preporučenim lečenjem („pravilo trećine”). S druge strane, može se uočiti i „pravilo šestine jer oko jedne šestine ostvaruje skoro perfektu adherencu, druga šestina uzima skoro sve doze, ali uz neke neregularnosti u pogledu vremena, treća šestina povremeno izostavi jednokratnu dnevnu dozu i u određenoj meri je nedosledna u pogledu vremena, četvrta šestina uzima odmor od lekova tri do četiri puta godišnje, s povremenim izostavljanjem doza, peta šestina uzima odmor od lekova mesečno ili češće, sa čestim izostavljanjem doza i poslednja šestina uzima nekoliko ili uopšte ne uzima potrebne doze, pri čemu odaje utisak dobrog pridržavanja (9–11). Naravno, prerano je donositi definitivne zaključke o tačnosti ovakvih „pravila”, ali nema sumnje da i ovi podaci dodatno ukazuju na ozbiljnost postojanja problema komplijanse, adherence i konkordance.

NEADHERENCA I NEKOMPLIJANSA

Kako komplijansom označavamo pacijentovu „sposobnost” da prati instrukcije u pogledu doze i doznog režima, zbog mogućih negativnih konotacija da li je neko sposoban ili ne, adherence je prihvatljiviji izraz zbog negovanja „partnerstva” zdravstvenog radnika i pacijenta. Upotreba termina komplijansa i adherence, kao sinonima, dalje je iskomplikovala definisanje termina „nekomplijansa” i „neadherenca”. Pošto su uzroci zajednički, kao i mere koje treba preduzimati u daljem tekstu korišćiće se termin „neadherenca”. Kvantitativne definicije mogu se odnositi na količinu leka koji se primenjuje u određenom periodu, ili na adherencu s preporučenim tajmingom uzimanja leka, na nameravano trajanje lečenja i tako dalje. Kvalitativne definicije odnose se na takve varijable kao što su namera, memorija, uverenja o zdravlju i tako dalje. U oba slučaja mora se kvalifikovati izraz „neadherenca”.

Osim neuspeha da se propisani lekovi izdaju, najveća odstupanja od adherence su delimična, ne celovita. U stvari, stepen „neadherenca”, šabloni preskakanja ili zaboravljanja doza, priroda i učestalost takozvanog „odmora od lekova” (kada pacijenti periodično i iznenada obustave upotrebu svog leka u različitim periodima, a potom, isto tako naglo, ponovo počnu da ga primenjuju), svi predstavljaju važne predmete ispitivanja, i mogu da rasvetle naše razumevanje motivacije. Pacijenti obično poprave svoje ponašanje tokom upotrebe leka, pet dana pre i posle susreta sa zdravstvenim radnikom, u poređenju sa preostalim 20 dana u mesecu (kada ne uzimaju terapiju), u fenomenu poznatom kao „adherenca belog mantila”(„White Coat Adherence”) (12 – 14).

„Neadherenca” je, prema mišljenju mnogih autora, „bolest” jer problem ima mnoge osobine medicinskog poremećaja. Prvo, neadherenca može da dovede do

povećanog morbiditeta i mortaliteta; drugo, problem može biti procenjen i praćen; treće, identifikovane su delotvorne intervencije; četvrto, trijaža je potrebna radi identifikovanja onih pacijenata pod najvećim rizikom od neadherence i peto, neadherenca je problem javnog zdravlja, za koji je prevencija važan cilj. Istraživači nalaze da je korisno da neadherencu razdvoje bar u dve kategorije, primarnu neadherencu, kada iz nekog razloga pacijent ne uspe da ostvari pravo na lek, i sekundarnu, kada se lek ne uzima po propisu. Kategorije se mogu odnositi i na nameru. Namerna neadherenca, nastaje kada pacijent odbije ili lekarevu dijagnozu ili preporučen terapijski postupak. Nemogućnost primene odgovarajućeg leka, jer pacijent ne može da plati troškove recepta, može se klasifikovati kao dobrovoljan, ali je nameran samo u ograničenom smislu. S druge strane, nenamerna neadherenca može biti uzrokovana jednostavno zaboravljanjem ili može biti povezana s velikim brojem demografskih, socijalnih, psiholoških ili kliničkih varijabli (slika 1).

Slika 1. Model neadherence.

Kvalitativno-kvantitativna analiza loše adherence

U praksi i istraživanju nameće se potreba prvo identifikovanja kvaliteta, a potom i kvantiteta adherence, što se može učiniti indirektnim ili direktnim metodama (15, 16) (tabela 1). Indirektne metode su samoizveštavanje i elektronsko praćenje. Samoizveštavanje obuhvata proces u kome se od pacijenata traži da sami izveštavaju na način da se merenja vrše „prebrojavanjem pilula” tako da se broj doza koje preostanu u pakovanju može uporediti sa onim što se moglo očekivati tokom relevantnog vremena. Podsticanje samoizveštavanja pacijenata o adherenci je jeftina alternativa elektronskom praćenju koje se koristi u kliničkim ispitivanjima. Nekoliko problema sužava

pogodnost upitnika o adherenci. Pacijenti mogu da preuveličaju svoju adherencu, ukoliko veruju da će njihovi izveštaji o neadherenci razočarati njihovog lekara, odnosno ukoliko stavke upitnika kombinuju izveštaje o neadherenci sa razlozima za neadherencu.

Elektronsko praćenje je druga tehnika koja se koristi u istraživačkim studijama poslednjih deceniju-dve. Trenutno se smatra da ova metoda poseduje potencijal da obezbedi sagledavanje detaljnog profila terapijskog protokola. Međutim, otvaranje pakovanja leka ne garantuje, samo po sebi, i uzimanje leka jer doza, jednostavno, može biti bačena. Etički govoreći, pacijentima se unapred mora reći da se njihovo ponašanje u pogledu adherence prati, uz rizik da to može dovesti do privremenih poboljšanja kod adherence, pošto pacijenti menjaju svoje ponašanje da bi ga prilagodili očekivanjima ispitivača. Osim toga, elektronski monitori se ne mogu podesiti za mnoge dozne forme i pakovanja koja se koriste u rutinskoj nezi (17, 18).

S druge strane, direktne metode podrazumevaju više različitih postupaka: merenje nivoa leka, nivoa metabolita

ili biološkog markera u krvi ispitanika. Nepovoljno je to što su direktne metode skuplje, invazivnije i teže za izvođenje, a prednosti što su osetljivije i specifičnije, te ih te osobine čine pouzdanijim u proceni adherence.

Uzroci neadherence i nekomplijanse

Loša adherence je kritično pitanje za globalno javno zdravlje, a istraživanja u oblasti sociologije identifikovala su više načina pacijentovog razmišljanja o lekovima i uzimanju lekova (tabela 2). Analiza ovih okolnosti, kao i drugih, činioca izvan samog bolesnika, može da nam ukaže na faktore koji najizrazitije stoje kao prepreka dobroj komplijansi, adherenci, konkordanci i perzistenci. Do sada je identifikovano pet grupa takvih faktora: društveni i ekonomski faktori, faktori zdravstvenog sistema, faktori vezani za zdravstveno stanje, faktori vezani za terapiju i faktori vezani za pacijenta (slika 2) (19–22).

Društveni i ekonomski faktori su sledeći: ograničeno poznavanje nove terminologije, nedovoljno medicinsko

Tabela 1. Metode merenja adherence.

Test	Prednosti	Mane
Direktne metode		
Terapija koja se direktno posmatra	Najtačnija	Pacijenti mogu da sakriju pilule u ustima, a da ih potom izbace; nepraktično za rutinsku upotrebu
Merenje nivoa leka ili metabolita u krvi	Objektivna	Varijacije u metabolizmu i „adherenca belog mantila” mogu dati lažan utisak adherence; skupo
Merenje biološkog markera u krvi	Objektivna; u kliničkim ispitivanjima, takođe se može koristiti za merenje placeba	Zahteva skupa kvantitativna određivanja sadržaja i skupljanja telesnih tečnosti
Indirektne metode		
Upitnici za pacijente, samoizveštaji pacijenata	Jednostavna; jeftina; najkorisnija metoda u kliničkom okruženju	Podložna grešci uz povećanja perioda između poseta; pacijenti lako iskrivljuju rezultate
Brojanje pilula	Objektivna, može se kvantifikovati, i lako se vrši	Pacijenti mogu lako da izmene podatke (npr. bacanje pilula)
Stopa ponovnih popunjavanja recepata	Objektivna; lako se dolazi do podataka	Popunjavanje recepata nije isto što i uzimanje leka; zahteva zatvoren farmaceutski sistem
Procena pacijentovog kliničkog odgovora	Jednostavna; generalno jednostavna za izvođenje	Faktori koji se razlikuju od adherence u pogledu leka mogu uticati na klinički odgovor
Elektronski monitori u pogledu leka	Precizna; rezultati se mogu lako kvantifikovati; slede se šeme uzimanja leka	Skupa; zahteva povratne posete i preuzimanje podataka sa bočica leka
Merenje fizioloških markera (npr. brzina srčanih otkucaja kod pacijenata koji uzimaju beta blokatore)	Često laka za vršenje	Marker može biti odsutan iz drugih razloga (npr. povećan metabolizam, loša resorpcija, nedostatak odgovora)
Dnevnici pacijenata	Pomažu da se ispravi loše pamćenje	Pacijent ga može lako izmeniti
Kada je pacijent dete, upitnik za staratelja ili nastavnika	Jednostavna; objektivna	Podložna improvizacijama

obrazovanje, nedostatak porodične i društvene potpore, nestabilni životni uslovi (npr. beskućnici), tegoban život, ograničen pristup resursima zdravstvene zaštite, bez zdravstvenog osiguranja, otežan pristup farmaceutskoj zdravstvenoj zaštiti, troškovi lečenja/lekova, kulturološke zablude i verovanja o bolesti i lečenju i zloupotreba starih.

Faktori zdravstvenog sistema su: odnos nosilac zdravstvene zaštite – pacijent, komunikacijske veštine nosioca zdravstvene zaštite (nedovoljno objašnjenje neupućenom pacijentu), nesklad između stavova o zdravlju između nosioca zdravstvene zaštite i pacijenta, nedovoljni edukacioni programi i provera stečenih znanja, nedostatak znanja o adherenci i delotvornim intervencijama za njeno poboljšanje, upotreba isuviše

stručnog jezika za širu javnost, visoki troškovi lekova ili dela učešća koje snosi pacijent, otežano zakazivanje ili propuštanje pregleda, dug period čekanja, nedostatak kontinuirane zdravstvene zaštite.

Faktori vezani za zdravstveno stanje su među najznačajnijim. Takvi faktori su: hronična oboljenja, simptomi nisu manifestni (hipertenzija), težina simptoma, depresija, psihotična oboljenja, mentalna retardacija /ometenost u razvoju.

Faktori vezani za terapiju su: složeni terapijski protokoli (broj dnevnih doza, polifarmacija), složena primena lekova (injekcije, inhalatori), trajanje lečenja, česte izmene načina lečenja, izostanak poboljšanja neposredno po primeni terapije, upotreba određenih

Tabela 2. Načini pacijentovog razmišljanja o lekovima i uzimanju lekova.

Zapažena efikasnost leka	Pacijenti se razlikuju u svojoj ubeđenosti (poverenju u delotvornost) da će lek koji uzimaju ublažiti njihove simptome i normalizovati njihov život
Opasnost od sticanja 'imuniteta' tokom vremena (na lekove koje lekar propiše)	Zabrinutost da lekari opšte prakse propisuju pojedine grupe lekova isuvise često (antibiotik)
'Neprirodnost' proizvedenih lekova	Pacijenti zabrinuti zbog 'neprirodne' strukture savremenih lekova i plaše se da njihova primena može biti štetna za telo ili um
Opasnost od zavisnosti	Strahovi od zavisnosti od lekova za koje (lekari) ne misle da izazivaju farmakološku zavisnost
Stav protiv-leka ('anti-drug')	30 procenata pacijenta na hroničnoj terapiji (astma, hipertenzija i hronični bolovi), lekove spontano naziva "otrovom"
Balansiranje rizika i koristi.	Pacijenti sami pokušavaju da analiziraju svoje pozitivne i negativne percepcije o lekovima i vrše svoju sopstvenu analizu odnosa rizika i troška prema koristi (ako dodatno ili kompletno plaćaju). To se potom manifestuje kao nekomplijansa
Upravljanje svakodnevnim životom	Odstupanja od propisanog režima odražavaju želju pacijenata da preuzmu kontrolu nad svojim vlastitim životima i da doziraju lek u odnosu na rešavanje svakodnevnih situacija
Neslaganja između lekarovih i pacijentovih percepcija rizika	Označava značajne razlike između verovanja pacijenata i lekara u dijagnozu, lečenje i mogući ishod. Takozvana 'neortodoksna' (to jest različita od aktuelnih biomedicinskih) verovanja pacijenata, mogu se prečuti tokom inače uobičajene konsultacije. Veruje se da bi ovo mogli biti značajni uzroci nekomplijanse

Slika 2. Faktori koji utiču na komplijansku, adherencu, konkordancu i perzistencu.

lekova dovodi do društvene stigme (psihofarmaci), neprijatna sporedna dejstva lekova, terapija znatno narušava željeni životni stil ili zahteva značajne promene u navikama.

Faktori vezani za pacijenta mogu da se svrstaju u dve kategorije: somatski i psihološko-bihevioralni. Somatski faktori su: oštećenje vida, oštećenje sluha, kognitivni poremećaji, ograničena pokretljivost i spretnost i otežano gutanje. Psihološko-bihevioralni faktori su: saznanja (znanja) o oboljenju, percepcija rizika/hipohondrija, razumevanje neophodnosti lečenja, očekivanja i stavovi prema lečenju, očekivana dobrobit od lečenja, poverenje i sposobnost da se prati terapijski režim, motivacija, strah od mogućih neželjenih dejstava, strah od razvijanja zavisnosti, stigmatizacija bolešću, frustracije nosiocima zdravstvene zaštite, psihosocijalni stres, anksioznost, ljutnja, zloupotreba alkohola i drugih supstanci.

MERE PODRŠKE I UNAPREĐENJA

Postoji nekoliko značajnih mera kojima zdravstveni radnici mogu da utiču na poboljšanje komplijanse, adherence i konkordance. Mere počinju pravilnom procenom adherence a nastavljaju se intervencijama za povećanje adherence, preispitivanjem lekova i poboljšanjem komunikacije između zdravstvenih radnika. Adherence može da se proceni na dva načina, u direktnom kontaktu s pacijentima ili korišćenjem arhivskih podataka. Osnovna preporuka jeste da se u komunikaciji sa bolesnicima postavljaju direktna pitanja o sprovođenju doznog protokola. Strategije za olakšani pristup ovome jesu da se ne svaljuje krivica na pacijente ukoliko se uoče propusti, da se dobro objasni svrha pitanja, da se koristi određena vremenska odrednica (kao što je „tokom prošle nedelje“) i da se razgovara o navikama u uzimanju lekova. Arhivska građa se sastoji od evidencije ponovnog naručivanja recepata, evidencije apoteke o lekovima pacijenta i vraćanja neupotrebljenih lekova da bi identifikovali neadherenca i pacijenti kojima je potrebna podrška.

Intervencije za povećanje adherence takođe su raznovrsne. Ukoliko pacijent ne uzima svoje lekove treba da se razmotri da li je to zbog verovanja i brige (namerna neadherenca) ili zbog praktičnih problema (nenamerna neadherenca). Zajedno treba razmotriti opcije podrške intervencije za prevazilaženje praktičnih problema samo ukoliko za to postoji potreba. Intervencije mogu da obuhvate: a) predlaganje pacijentima da beleže svoje uzimanje lekova, b) ohrabrivanje pacijenata da prate svoje stanje, c) pojednostavljivanje režima doziranja, d) upotrebu alternativnog pakovanja i e) upotrebu „multikompartment“ medicinskog sistema (sistem praćenog doziranja). Ukoliko problem predstavljaju neželjeni efekti treba razmotriti koristi, neželjena dejstva, dugoročne efekte i na koji način pacijent želi da se suoči

sa neželjenim dejstvima i eventualno korigovati doziranje, preći na drugi lek i primeniti ostale mogućnosti, na primer promenu vremena uzimanja lekova. Ukoliko su problem troškovi propisivanja, razmotriti opcije za smanjenje troškova.

Preispitivanje potrebe za lekovima takođe predstavlja mogućnost za veću saradnju između lekara i pacijenta. Pacijentima može da se ponudi ponavljanje informacija i preispitivanja, naročito kada se leče dugotrajna stanja sa više lekova. Dalje, u dogovorenim intervalima, preispitajte pacijentovo znanje, razumevanje i zabrinutost koji se odnose na njihove lekove i da li misle da su im i dalje potrebni. Takođe, treba zauzeti proaktivni pristup uz moguće razloge neadherence i saglasiti se o bilo kojoj meri s pacijentom (uključujući datum za follow-up). Najzad, ne treba zaboraviti da pacijenti imaju sopstvene načine doziranja lekova (npr. prestajanje i započinjanje, odnosno praćenje simptoma).

Poboljšanje komunikacije između zdravstvenih radnika je takođe veoma značajno, iako termini, komplijanse, adherence pre svega uključuju interakciju na relaciji lekar–pacijent. Kada preispitujete lekove, obavestite onog ko ih propisuje o ishodu preispitivanja. Treba osigurati procese komunikacije sa ostalim zdravstvenim radnicima koji su uključeni u brigu o pacijentu. Pri premeštaju između službi (npr. premeštaj u dom, ili iz doma za negu ili bolnice) pacijenti i naredna zdravstvena ustanova ili druge zdravstvene službe trebalo bi da dobiju pisani izveštaj sa sledećim podacima: dijagnoza pacijenta, spisak svih lekova koje pacijent treba da uzima, detalji o novim lekovima koji su nedavno uvedeni i razlozi za uvođenje, detalji o lekovima koji su nedavno obustavljeni i razlozi za obustavljanje, jasne informacije o tome koje lekove treba i dalje davati posle premeštaja i koliko dugo, bilo koje poznate neželjene reakcije i alergije, bilo koje potencijalne teškoće kod adherence i bilo koje preduzete mere (npr. ukoliko se koristi ili preporučuje komplijansa u pogledu poštovanja).

Kritička evaluacija dokaza

Poslednjih decenija, problem pridržavanja propisanom farmakoterapijskom protokolu je bio predmet velikog broja dobro dizajniranih istraživanja, uključujući i analizu agregiranih podataka u metaanalizama i sistematskim pregledima. Na taj način, prikupljeno je mnogo valjanih dokaza o mnogobrojnim aspektima problema komplijanse i adherence uključujući i delotvornost intervencija radi njihovog poboljšanja i unapređenja. Implementacija takvih dokaza je imperativ upravljanja savremenim zdravstvenim sistemom, pa je u tom smislu oslanjanje na smernice najnovijeg pokreta u savremenoj medicini, translacione medicine i unutar nje, translacione farmakoterapije, od posebne pomoći (23, 24).

Mnogobrojne su oblasti medicine u kojima su takvi dokazi raspoloživi uključujući kardiovaskularnu medicinu (25–27), posebno terapiju hipertenzije (28–30) i hiperlipidemije (31), potom kod lečenja dijabetesa (32) i gastrezofagealne refluksne bolesti (33), dalje, u psihijatriji uključujući depresiju (34, 35), bolesti zavisnosti (36) i psihoze (37), zatim osteoporoze (38, 39), glaukoma (40), tuberkuloze (41, 42) i drugih oboljenja. U hroničnim bolestima u kojima je polimedikamentozni protokol sastavni deo kako inicijalnog lečenja tako i dugotrajne – doživotne terapije, problem komplijanse i adherence je posebno obimno i detaljno istraživano. Jedan od najboljih takvih primera je farmakoterapija HIV infekcije gde su studije u ovoj oblasti izrazito brojne a dokazi veoma pouzdani (43–47).

Jedan deo istraživanja u ovoj oblasti nije bio usmeren ka datoj bolesti, odnosno grupi oboljenja, već je imao opšti karakter čiji su ciljevi bili bliža karakterizacija samog problema i korektivnih intervencija. Tako je npr. dokazano da finansijska kompenzacija bolesnicima poboljšava adherencu farmakoterapije kod tuberkuloze, bolesti zavisnosti, HIV infekcije, hepatitisa, shizofrenije i prevencije moždanog udara. Magnituda ovog efekta je bila znatna i kretala se od srednje do visoke (48). Dalje, ustanovljeno je da npr. korišćenje posebnih pakovanja leka sa datumom koji podseća kada lek treba uzeti, povećava broj uzetih tableta za 11% (95% granice poverenja 6–17%), što se reperkutovalo na bolji ishod lečenja u smislu nižeg dijasistolnog pritiska i glikoziliranog hemoglobina (49). Slično tome, dokazano je da pakovanja kombinacija lekova sa fiksnom dozom smanjuju rizik za nekomplijansu za 26% (relativni rizik 0,74, 0,69–0,80) (50). Međutim, kod starijih bolesnika, intervencije za poboljšanje adherence imaju slabiji efekat, najviše do umerenog (51).

ZAKLJUČAK

Dokazi iz dosadašnjih istraživanja ukazuju na to da je problem nedovoljne komplijanse, adherence, konkordance i perzistence veoma raširen, da ima značajne nepovoljne posledice i da je neophodno da se primene mere za unapređenje kvaliteta u ovoj oblasti. Pri tome, čini se da je efekat pojedinačnih intervencija poboljšanja komplijanse i adherence najviše umeren, a kod nekih subpopulacija (npr. stare osobe) on je verovatno znatno manji. Zbog toga je, izgleda, korisnije primenjivati celovitije strategije, s komplementarnim merama, kako bi ukupni rezultati bili bolji i značajniji iz aspekta javnog zdravlja. Budući da već sada postoji obilje tačnih dokaza za mnoge bolesti i terapijske intervencije to je pred donosiocima odluka u zdravstvu i ekspertima angažovanim u redovnom, kliničkom radu i upravljanju zdravstvenim sistemom važan zadatak implementacije validnih strategija. Najzad,

naredna istraživanja trebalo bi da se usredsrede na ona oboljenja i strategije za koje, iz aspekta komplijanse i adherence farmakoterapiji, još nema dovoljno jasnih dokaza a predstavljaju značajan problem javnog zdravlja kao što su npr. hronične reumatske bolesti i novi, efikasni i skupi farmakoterapijski protokoli.

LITERATURA

1. Horne R, Graupner L, Frost S, Weinman J, Wright SM, Hankins M. Medicine in a multi-cultural society: the effect of cultural background on beliefs about medications. *Soc Sci Med* 2004; 59: 1307–13.
2. Thompson AG. The meaning of patient involvement and participation in health care consultations: a taxonomy. *Soc Sci Med* 2007; 64: 1297–310.
3. Aikens JE, Nease DE Jr, Nau DP, Klinkman MS, Schwenk TL. Adherence to maintenance-phase antidepressant medication as a function of patient beliefs about medication. *Ann Fam Med* 2005; 3: 23–30.
4. Rao JK, Anderson LA, Inui TS, Frankel RM. Communication interventions make a difference in conversations between physicians and patients: a systematic review of the evidence. *Med Care* 2007; 45: 340–9.
5. Nunes V, Neilson J, O'Flynn N, et al. Clinical Guidelines and Evidence Review for Medicines Adherence: involving patients in decisions about prescribed medicines and supporting adherence. London: National Collaborating Centre for Primary Care and Royal College of General Practitioners, 2009.
6. Sokol MC, McGuigan KA, Verbrugge RR, Epstein RS. Impact of medication adherence on hospitalization risk and healthcare cost. *Med Care* 2005; 43: 521–30.
7. Weymiller AJ, Montori VM, Jones LA, et al. Helping patients with type 2 diabetes mellitus make treatment decisions: statin choice randomized trial. *Arch Intern Med* 2007; 167: 1076–82.
8. Berg JS, Dischler J, Wagner DJ, Raia JJ, Palmer-Shevlin N. Medication compliance: a healthcare problem. *Ann Pharmacother* 1993; 27: 1–24.
9. Murri R, Ammassari A, Trotta MP, et al. Patient-reported and physician-estimated adherence to HAART: social and clinic center-related factors are associated with discordance. *J Gen Intern Med* 2004; 19: 1104–10.
10. Raynor DK, Blenkinsopp A, Knapp P, et al. A systematic review of quantitative and qualitative research on the role and effectiveness of written information available to patients about individual medicines. *Health Technol Assess* 2007; 11: 1–160.

11. Clifford S, Barber N, Horne R. Understanding different beliefs held by adherers, unintentional nonadherers, and intentional nonadherers: application of the Necessity-Concerns Framework. *J Psychosom Res* 2008; 64: 41–6.
12. Rosenthal MB, Berndt ER, Donohue JM, Frank RG, Epstein AM. Promotion of prescription drugs to consumers. *N Engl J Med* 2002; 346: 498–505.
13. Cox K, Britten N, Hooper R, White P. Patients' involvement in decisions about medicines: GPs' perceptions of their preferences. *Br J Gen Pract* 2007; 57: 777–84.
14. Khanderia U, Townsend KA, Erickson SR, Vlasnik J, Prager RL, Eagle KA. Medication adherence following coronary artery bypass graft surgery: assessment of beliefs and attitudes. *Ann Pharmacother* 2008; 42: 192–9.
15. Lindenmayer JP, Khan A. Pharmacological treatment strategies for schizophrenia. *Expert Rev Neurother* 2004; 4: 705–23.
16. Wahl C, Gregoire JP, Teo K, et al. Concordance, compliance and adherence in healthcare: Closing gaps and improving outcomes. *Healthc Q* 2005; 8: 65–70.
17. Donohue JM. Direct-to-consumer advertising of prescription drugs: Does it add to the overuse and inappropriate use of prescription drugs or alleviate underuse? *Int Pharm Med* 2006; 20: 14–24.
18. Marshall C, Erossman GB. Designing qualitative research. 4th ed. Thousand Oak: Sage Publications, 2006.
19. Miller NH, Hill M, Kottke T, Ockene IS. The multilevel compliance challenge: recommendations for a call to action. A statement for healthcare professionals. *Circulation* 1997; 95: 1085–90.
20. Nichols-English G, Poirier S. Optimizing adherence to pharmaceutical care plans. *J Am Pharm Assoc (Wash)* 2000; 40: 475–85.
21. Vermeire E, Hearnshaw H, Van Royen P, Denekens J. Patient adherence to treatment: three decades of research. A comprehensive review. *J Clin Pharm Ther* 2001; 26: 331–42.
22. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med* 2005; 353: 487–97.
23. Albani S, Prakken B. The advancement of translational medicine-from regional challenges to global solutions. *Nat Med* 2009; 15: 1006–9.
24. Aronson JK, Cohen A, Lewis LD. Clinical pharmacology-providing tools and expertise for translational medicine. *Br J Clin Pharmacol* 2008; 65: 154–7.
25. Cutrona SL, Choudhry NK, Fischer MA, et al. Targeting cardiovascular medication adherence interventions. *J Am Pharm Assoc* (2003) 2012; 52: 381–97.
26. Coleman CI, Roberts MS, Sobieraj DM, Lee S, Alam T, Kaur R. Effect of dosing frequency on chronic cardiovascular disease medication adherence. *Curr Med Res Opin* 2012; 28: 669–80.
27. Naderi SH, Bestwick JP, Wald DS. Adherence to drugs that prevent cardiovascular disease: meta-analysis on 376,162 patients. *Am J Med* 2012; 125: 882–7. e1.
28. Gupta AK, Arshad S, Poulter NR. Compliance, safety, and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis. *Hypertension* 2010; 55: 399–407.
29. Morgado MP, Morgado SR, Mendes LC, Pereira LJ, Castelo-Branco M. Pharmacist interventions to enhance blood pressure control and adherence to antihypertensive therapy: Review and meta-analysis. *Am J Health Syst Pharm* 2011; 68: 241–53.
30. Sherrill B, Halpern M, Khan S, Zhang J, Panjabi S. Single-pill vs free-equivalent combination therapies for hypertension: a meta-analysis of health care costs and adherence. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2011; 13: 898–909.
31. Schedlbauer A, Davies P, Fahey T. Interventions to improve adherence to lipid lowering medication. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 3: CD004371.
32. Han S, Iglay K, Davies MJ, Zhang Q, Radican L. Glycemic effectiveness and medication adherence with fixed-dose combination or coadministered dual therapy of antihyperglycemic regimens: a meta-analysis. *Curr Med Res Opin* 2012; 28: 969–77.
33. Hungin AP, Hill C, Molloy-Bland M, Raghunath A. Systematic review: Patterns of proton pump inhibitor use and adherence in gastroesophageal reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10: 109–16.
34. Grenard JL, Munjas BA, Adams JL, et al. Depression and medication adherence in the treatment of chronic diseases in the United States: a meta-analysis. *J Gen Intern Med* 2011; 26: 1175–82.
35. Rubio-Valera M, Serrano-Blanco A, Magdalena-Belío J, et al. Effectiveness of pharmacist care in the improvement of adherence to antidepressants: a systematic review and meta-analysis. *Ann Pharmacother* 2011; 45: 39–48.
36. Koeter MW, van den Brink W, Lehter P. Effect of early and late compliance on the effectiveness of acamprosate in the treatment of alcohol dependence. *J Subst Abuse Treat* 2010; 39: 218–26.

37. Lincoln TM, Wilhelm K, Nestoriuc Y. Effectiveness of psychoeducation for relapse, symptoms, knowledge, adherence and functioning in psychotic disorders: a meta-analysis. *Schizophr Res* 2007; 96: 232–45.
38. 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; 82: 1493–501.
39. 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; 21: 1943–51.
40. Gray TA, Orton LC, Henson D, Harper R, Waterman H. Interventions for improving adherence to ocular hypotensive therapy. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 2: CD006132.
41. Ziakas PD, Mylonakis E. 4 months of rifampin compared with 9 months of isoniazid for the management of latent tuberculosis infection: a meta-analysis and cost-effectiveness study that focuses on compliance and liver toxicity. *Clin Infect Dis* 2009; 49: 1883–9.
42. M'imunya JM, Kredo T, Volmink J. Patient education and counselling for promoting adherence to treatment for tuberculosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 5: CD006591.
43. Hart JE, Jeon CY, Ivers LC, et al. Effect of directly observed therapy for highly active antiretroviral therapy on virologic, immunologic, and adherence outcomes: a meta-analysis and systematic review. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010; 54: 167–79.
44. Ortego C, Huedo-Medina TB, Llorca J, et al. Adherence to highly active antiretroviral therapy (HAART): a meta-analysis. *AIDS Behav* 2011; 15: 1381–96.
45. Saberi P, Johnson MO. Technology-based self-care methods of improving antiretroviral adherence: a systematic review. *PLoS One* 2011; 6: e27533.
46. Chacko L, Ford N, Sbaiti M, Siddiqui R. Adherence to HIV post-exposure prophylaxis in victims of sexual assault: a systematic review and meta-analysis. *Sex Transm Infect* 2012; 88: 335–41.
47. Horvath T, Azman H, Kennedy GE, Rutherford GW. Mobile phone text messaging for promoting adherence to antiretroviral therapy in patients with HIV infection. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 3: CD009756.
48. Petry NM, Rash CJ, Byrne S, Ashraf S, White WB. Financial reinforcers for improving medication adherence: findings from a meta-analysis. *Am J Med* 2012; 125: 888–96.
49. Mahtani KR, Heneghan CJ, Glasziou PP, Perera R. Reminder packaging for improving adherence to self-administered long-term medications. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 9: CD005025.
50. Bangalore S, Kamalakkannan G, Parkar S, Messerli FH. Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis. *Am J Med* 2007; 120: 713–9.
51. Conn VS, Hafdahl AR, Cooper PS, Ruppar TM, Mehr DR, Russell CL. Interventions to improve medication adherence among older adults: meta-analysis of adherence outcomes among randomized controlled trials. *Gerontologist* 2009; 49: 447–62.