

Efikasnost procjene adherence i komplijanse kod pacijenata sa hroničnim bolestima

Efficacy of adherence and compliance assessment in patients with chronic diseases

Feka Pepić¹, Sabina Čongo², Edina Gafić²,
Vladimir Biočanin³, Dušan Djurić^{4,5}

1. Klinika za psihijatriju, Klinički centar Univerziteta u Sarajevu, Sarajevo, Bosna i Hercegovina
2. Zdravstvena ustanova, Apoteka GAMES, Travnik, Bosna i Hercegovina
3. Stomatološki fakultet, Univerzitet Privredna akademija u Novom Sadu, Pančevo, Srbija
4. Fakultet medicinskih nauka, Univerzitet u Kragujevcu, Kragujevac, Srbija
5. Institut za rehabilitaciju, Beograd, Srbija

PRIMLJEN 15.06.2018.

PRIHVAĆEN 21.07.2018.

APSTRAKT

Termini poput komplijansa, adherence, perzistencija i koncordancija u velikoj mjeri mogu definisati parametre kvalitativne zdravstvene zaštite, te farmakološku dinamiku u smislu propisivanja i uzimanja medikamentata. Komplijansa/adherence predstavlja meru u kojoj se pacijent drži uputa datih za uzimanje propisane terapije, tj. njegovo aktivno učesće u definisanju iste. Postoji niz načina kojima se utvrđuje ustrajnost pacijenata spram terapije. Posebno su pogodna ispitivanja koja se svode na iskazivanje samih pacijenata, obzirom da su jeftinija i neposrednija; uz to, dolazimo do stavova pacijenta o uzimanju lijeka. Ograničavajući faktor takvih istraživanja su moguća nedovoljna razumljivost pitanja te nepovjerenje i strah pacijenata od objavljivanja podataka o uzimanju lijekova. Pretraživanjem baze časopisa PubMed uz ključne riječi adherence, compliance, persistence (ustrajnost) te self-report questionnaire došlo se do svih do sada poznatih skala za mjerenje ustrajnosti a većin od njih je dizajnirana u periodu 2005–2012. godine. Najznačajniji izvori su radovi gdje se opisuju i evaluiraju skale za ocjenjivanje persistence. Kriterij za uključivanje bio je primjenjivost pri utvrđivanju ustrajnosti u kroničnim bolestima i relativno visok koeficijent unutarašnje konzistentnosti. U članku se prikazuju pojedine skale sa svojim prednostima i nedostacima te se diskutuje o mogućnostima identifikacije uzroka nekomplijantnosti kod pojedinih kroničnih bolesti. Iako postoji znatan broj različitih skala, još uvijek se ne može govoriti o zlatnom standardu, mada je tome najbliža Medication Adherence Questionnaire (MAQ)/Morisky skala. Ova sinteza literature je izvedena sa željom da se približi problematika komplijanse/adherence te utiče na intenziviranje napora na njenom unapređenju.

Ključne reči: terapija; komplijansa pacijenta; adherence leku, skala.

Feka Pepić¹, Sabina Congo², Edina Gafić²,
Vladimir Biocanin³, Dusan Djuric^{4,5}

1. Psychiatric Clinic, University Clinical Center, Sarajevo, Bosnia and Herzegovina
2. Health Facility, Pharmacy GAMES, Travnik, Bosnia and Herzegovina
3. Faculty of Dentistry, University Business Academy in Novi Sad, Pancevo, Serbia
4. Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, Kragujevac, Serbia
5. Institute for Rehabilitation, Belgrade, Serbia

RECEIVED 15.06.2018.

ACCEPTED 21.07.2018.

ABSTRACT

Terms such as compliance, adherence, persistence and concordance can largely define the parameters of quality health care, and pharmacological dynamics in terms of prescribing and taking medicines. Compliance/adherence is a measure according to which a patient is given instructions for taking prescribed therapy, that is, his active involvement in defining it. There are a number of ways to determine the persistence of patients against therapy. Particularly suitable are the tests that lead to the testimony of the patients themselves, since they are cheaper and more direct; in addition, we come to the patient's attitude about taking the drug. A limiting factor in such research is the inadequate comprehensibility of the issue, as well as the distrust and fear of patients from publishing data on taking of medications. By searching PubMed magazine database with the keyword adherence, compliance, persistence, and the self-report questionnaire, we have come to all of the known scales of persistence and most of them have been designed in the period 2005–2012. The most important sources are articles where the scales for assessing persistence are described and evaluated. The inclusion criterion was the applicability in determining persistence in chronic diseases and a relatively high coefficient of internal consistency. The article presents individual scales with its advantages and disadvantages, and discusses the possibilities of identifying the causes of incompatibility in certain chronic diseases. Although there are a significant number of different scales, there is still no talk about a gold standard, although this is the nearest Medication Adherence Questionnaire (MAQ)/Morisky scale. This synthesis of literature is carried out with the desire to draw closer to the problem of compliance/adherence and influence the intensification of efforts to improve it.

Key words: therapy, patient compliance, medication adherence, scale.

CORRESPONDENCE / KORESPONDENCIJA

Feka Pepić, Igmanskih bataljona bb, 71000 Sarajevo; Bosna i Hercegovina, Tel. +38761540747, E-mail: feka83@hotmail.com

Feka Pepić, Igmanskih bataljona bb, 71000 Sarajevo, Bosnia and Herzegovina, Phone: +38761540747, E-mail: feka83@hotmail.com

UVOD

Ono što može dovesti do racionalne upotrebe medikamentata jeste poznavanje uzroka primjene, načina doziranja i neželjenog efekta samog medikamenta. Nedovoljna upućenost u ovu problematiku uveliko doprinosi neadherentnosti pacijenata, posebno se ističu neželjeni efekti koji u psihofarmakoterapiji zauzimaju značajnu ulogu. Kao osnovne razloge za nepridržavanje terapiji možemo navesti sledeće: a) slaba dijagnostika bolesti, b) ordiniranje neefikasne terapije, c) ograničen pristup odgovarajućoj terapiji d) ne provođenje psihofarmakološkog protokola u propisanoj šemi. Nakon što se postavi dobra dijagnoza te izabere odgovarajuća terapija, najbitniji korak sledi odabir doze medikamenta kako bi se postigla najefikasnija terapijska doza u organizmu.¹⁻⁴

Medikacijska pogreška nastaje propustom u medikacijskom ciklusu koji uključuje propisivanje, pripremu i primenu određenog lijeka. Definiše se kao događaj koji se može spriječiti a uzrokuje ili dovodi do neprikladne primjene lijeka i posljedičnog štetnog djelovanja na pacijenta. Medikacijska pogreška se javlja dok je liječenje pod zajedničkim nadzorom davatelja terapije i pacijenta.⁴ Nepravilno i neredovito korištenje lijekova dovodi do povećanja rehospitalizacije pacijenta, čija je posljedica nužno povećanje troškova liječenja. Poboljšanje adhezencije podrazumijeva kontinuiran i dinamičan proces. Pružatelji zdravstvene skrbi trebali bi biti u mogućnosti procijeniti spremnost svojih pacijenata u pridržavanju terapije, dati savjet kako to činiti i pratiti njihov napredak primjerenom komunikacijom.^{4,5}

TERMINOLOŠKE ODREDNICE

Proučavanje farmakoterapije hroničnih bolesti zahteva temeljno poznavanje važnim terminoloških odrednica.

Komplijansa je mjera do koje se ponašanje pacijenta-poklapa sa preporukama osobe koja propisuje ili izdaje lijek. Drugim riječima, komplijansa je sposobnost pacijenta da slijedi instrukcije zdravstvenog radnika.⁶

Adherenca je mjera do koje se ponašanje pacijenta poklapa sa dogovorenim preporukama osobe koja propisuje lek. Dakle, adherenca je u pravom smislu te riječi partnerstvo pacijenta i propisivača.⁷

Ne-adherentnost je potpuni izostanak uzimanja propisane medikacije.⁸

Puna adherentnost je precizno i tačno pridržavanje uzimanja propisane medikacije.⁹

Parcijalna adherentnost je neadekvatna frekventnost uzimanja, povremeno zaboravljanje odn. propuštanje terapije, neadekvatno doziranje itd.⁷

Konkordanca je izraz koji se pretežno koristi u Velikoj Britaniji a podrazumeva širi koncept koji se proteže od komunikacije prilikom propisivanja do podrške pacijentu prilikom uzimanja lijeka.⁸

EPIDEMIOLOŠKI PODACI

Podaci vezani uz ovu problematiku dokazuju prilično učestao model ponašanja kod pacijenata, s tim da postoji izvesna varijabilnost shodno dijagnozi te dobnoj i prostornoj definiranosti. Neka istraživanja dokazuju poražavajući podatak da je adherentnost kod hroničnih terapija svega 50%. O značaju ovog problema govori i činjenica da se u istraživanje istog uključila i Svjetska zdravstvena organizacija.¹⁰

Adherentnost iskazana u procentima shodno dijagnozi iznosi: 43% pacijenata sa hroničnom astmom, 40–70% pacijenata sa depresijom, 51% pacijenata sa hipertenzijom, 45% pacijenata koji su nakon infarkta miokarda bili na beta blokatorima, manje od 2% pacijenti sa dijabetesom tretiranim tabletno, 35% pacijenti sa artritisom, 40% pacijenti sa epilepsijom. Neke studije su utvrdile određeni obrazac pravilnosti pri čemu bi takvi obrasci mogli, slobodno uzev, da se nazovu „pravilima“. Prema „pravilu trećine“, trećina pacijenata je apsolutno usaglašena sa preporukama liječenja, trećina ponekad, trećina nikada.¹¹

S druge strane pak „pravilo šestine“ definiše da jedna šestina ostvaruje perfektnu adherencu, šestina uzima sve doze, ali uz neregularnosti u pogledu vremena, šestina povremeno izostavi dnevnu dozu, šestina uzima odmor od terapije par puta godišnje, šestina uzima odmor od lijekova mjesečno, šestina uzima tek nekoliko ili uopšte ne uzima potrebnu dozu.¹²

NEADHERENCA I NEKOMPLIJANSA

Neadherenca je prema nekim autorima bolest jer ima osobine medicinskog poremećaja. Od izuzetne je važnosti da neadherencu razdvojimo u više kategorija; primarna neadherenca, gdje pacijent ne uspije da ostvari pravo na lijek; sekundarna neadherenca, gdje se lijek ne uzima po propisu; namjerna neadherenca, kad pacijent odbije dijagnozu ili preporučenu terapiju; nenamjerna neadherenca najčešće je uzrokovana jednostavnim zaboravljanjem ili je povezana s demografskim, socijalnim, psihološkim ili kliničkim varijablama.

Na području Europske unije godišnje umre oko 200 hiljada ljudi zbog neuzimanja terapije koja im je propisana ili zbog njezina nepravilna uzimanja. Neadherencija pacijenata u propisanoj terapiji košta godišnje oko 125 milijardi eura, u što se ubraja i liječenje komplikacija hroničnih

bolesti zbog neadekvatne terapije, odnosno zbog neuzimanja lijekova. Kronično bolesni pacijenti slično se ponašaju prema dugotrajnijoj medikaciji. Različitim se istraživanjima pokazalo da se oko 30-70% pacijenata koji pate od astme ne pridržavaju liječničkih uputa o liječenju. Samo 28% oboljelih od dijabetesa tipa II ima potpunu kontrolu nad svojom bolesti unatoč propisanoj medikaciji.⁴

Postoji nekoliko kategorija neadherencije koje se često preklapaju.¹⁰ Prva je neispunjena adherencija i opisuje da liječnik napiše recept, plan i program terapije, ali pacijent nikada ne podigne terapiju u ljekarni niti počne piti lijek. Druga je vrsta neupornost i označuje pacijentovo samovoljno prekidanje terapije nedugo nakon početka uzimanja lijekova, a da o tome nije obavijestio liječnika ili farmaceuta. Neupornost je često nenamjerna i proizlazi iz nedovoljne komunikacije liječnika ili farmaceuta i pacijenta. Namjerna neupornost proizlazi iz osobnih uvjerenja, stavova i očekivanja. Treća je kategorija nesukladnost i uključuje razne načine kada se lijek ne uzima u odgovarajućoj dozi i vremenu. Neodgovarajuća doza podrazumijeva suboptimalnu dozu ili čak veću od propisane.¹³⁻¹⁵

Koji su razlozi da je pacijent neadherentan u svojoj terapiji? Tri su najčešća razloga neadherencije: zaboravljivost, izbjivanje iz kuće i potrošenost svih lijekova. Ovi su razlozi posljedica pacijentove (ne)odgovornosti. U borbi protiv zaboravljivosti bilo bi dobro napraviti podsjetnike (alarm na mobitelu, bilješka u kalendaru), imati uza se dnevnu dozu lijeka i na vrijeme obnoviti recept. To su jednostavni i višestruko isplativi postupci. Ali to nisu jedini razlozi neadherencije. Pacijenti se žale na shemu doziranja koja nije prilagođena njihovom dnevnom ritmu, kao i na previše lijekova koje uzimaju istodobno te da im liječnik često mijenja terapiju. Nadalje, nedovoljna informiranost pacijenta uzrokuje strah od neželjenih dejstava lijekova te strah od ovisnosti o lijekovima. Očito je da odnos pacijenta i liječnika ili ljekarnika ima veliki utjecaj na stupanj (ne)adherencije.¹⁶⁻¹⁸ Važno je biti svjestan rizika neustrajnog uzimanja propisane terapije te uz liječničku i ljekarničku pomoć otkriti razloge koji to uzrokuju.⁴

Primer terapijske (ne)komplijanse/adherence - mentalni poremećaji

Nekomplijansa/neadherenca karakteriše mnoga hronična oboljenja (arterijska hipertenzija, dijabetes melitus) te psihijatrijske poremećaje (shizofrenija, bipolarni poremećaj). Neadherencija kod antipsihotične terapije kreće se u rasponu 20-69%, prema nekim autorima do 89%, ali se većina slaže oko 50%. Prema istraživanjima smatra se da kod osoba oboljelih od shizofrenije oko 40% prekine uzimati terapije tokom prve godine liječenja, a 75% tokom druge godine. Kada je u pitanju terapija antidepresivima

68% pacijenata sa ovom dijagnozom prekida terapiju tokom tri mjeseca.^{19,20}

Posljedice neadherentnosti kod antipsihotične terapije jesu češće rehospitalizacije čiji su troškovi u SAD-u 2005-oj godini procenjivani na blizu pola milijarde dolara. Kada govorimo o poboljšanju komplijantnosti kod oboljelih od shizofrenije podaci ukazuju na svu kompleksnost. Tako, kod 68 pacijenata oboljelih od shizofrenije poslije tri mjeseca od otpusta 55% se ocijenilo kao potpuno komplijantnim. Prebrojavanjem tableta potvrdi se da je 40% parcijalno komplijantno, a 9% je bilo potpuno adherentno. Nekomplijantnost kod oboljelih od ove bolesti je velik zdravstveni problem zbog rizika relapsa koji se u tim slučajevima povećava do 3,7 puta potom ugrožavajućih situacija kako po pacijenta (suicid), tako i za druge (agresija). Kao uzrok sniženoj komplijantnosti jeste smanjen uvid, paranoidne ideje, izostanak podrške porodice i okruženja, loš odgovor na terapiju, kratkoća bolesti, istorija nekomplijantnosti, zloupotreba psihoaktivnih supstanci, izostanak adekvatne terapijske podrške, neprecizan plan liječenja, kontrola, itd. Kao izuzetno bitno je uspostava adekvatne adherentnosti kod oboljelih početnom stadiju (first-episode psychosis) gde je ovaj problem čest. Indikatori nekomplijanse kod psihoza su muški pol, mlađe životno doba, asocijalnost, nizak pozitivni visok totalni skor na PANSS skali (skala za procenu pozitivnog i negativnog sindroma). Pojedini autori su tokom usporedbe niza činilaca došli do rezultata da su pacijenti oboljeli od shizofrenije imali niži PANSS skor. Pol, dob, bračni status, nivo obrazovanja, neurološko oštećenje, težina simptoma i frekvencija neželjenih efekata, prisutnost afektivnih komponenti, involviranost porodice u liječenju nisu potvrđeni kao prediktori neadherentnosti.²¹⁻²³

METODE ODREĐIVANJA STEPENA NEADHERENCIJE

Prvi korak u razumijevanju adherencije jest njezina procjena i mjerenje. Zato postoji potreba za valjanim, pouzdanim i ekonomičnim alatima koji prihvaćaju obje strane (i davatelj usluge i pacijent koji uspješno mjeri stupanj svoje adherencije). Raširena upotreba takvog alata dovodi do boljeg razumijevanja neadherencije jer nam pruža uvid u izmjenjive čimbenike u različitim populacijama koji utječu na stupanj pridržavanja terapije. Tako se lakše postavljaju ciljevi za intervencijama sa željom da se poboljša opća suradljivost pacijenata.¹⁹ Postoje različiti alati za ispitivanje (ne)adherencije poput: Hill-Bone ljestvica, Morisky-jeva ljestvica, ARMS (Adherence to Refills and Medications Scale) skala, MARS skala (Medication Adherence Rating Scale), MedTake testovi, TBQ pitanja (Treatment Burden Questionnaire) i dr.²⁴⁻²⁷

Morisky-jeva ljestvica za mjerenje adherencije

Originalna ljestvica s četiri pitanja objavljena je prvi put 1986. godine i imala je četiri pitanja a mogući odgovori bili su binarni (da/ne). Ako je odgovor na pitanje „Da“, daje se 1 bod, a ako je odgovor „Ne“ daje se 0 bodova (Tabela 1). Bodovi se zbroje te ukupan rezultat može biti 0-4 boda. Rezultat „0“ označava visoku adherenciju dok rezultat „4“ označava lošu adherenciju. Morisky-jeva ljestvica za mjerenje adherencije (MMAS-4) danas se koristi samo za klinička ispitivanja kao neformalna pomoć pri određivanju stupnja adherencije.²³

Tabela 1. Morisky-jeva ljestvica sa četiri pitanja (MMAS-4).

PITANJE	DA	NE
1. Zaboravite li nekada uzeti svoju terapiju	1	0
2. Jeste li ikada imali problem s pamćenjem imena, doze i vremena uzimanja terapije	1	0
3. Prestajete li uzimati terapiju ako se osjećate bolje nakon uzimanja lijekova	1	0
4. Prestajete li uzimati terapiju ako se osjećate lošije nakon uzimanja terapije	1	0

Iz prethodne ljestvice s četiri pitanja razvila se ljestvica s osam pitanja (MMAS-8) na temelju rada znanstvenika u bolnici Martin Luther King sredinom 1990-ih. Pitanja su formulirana tako da se izbjegnju „da/ne odgovori“ kako bi se iz njih moglo saznati više o ponašanju i sklonostima pacijenta. Pitanja poput: „Zaboravite li nekada uzeti svoju terapiju? ili “Jeste li kad imali problema s pamćenjem imena, doze i vremena uzimanja svoje terapije?“ ne pružaju dovoljnu informaciju zašto pacijent zaboravlja uzeti svoju terapiju. Ljestvica s osam pitanja mjeri pacijentovo ponašanje za svaki pojedini lijek. Doznajemo mogući razlog njegove zaboravljivosti te se tako možemo usredotočiti na uzrok problema – neadherencije. Ljestvica se sastoji od osam pitanja s odgovorima “da/ne” te su pitanja formulirana tako da daju mogućnost nastavka razgovora na svako od pitanja. Jedino na osmo pitanje pacijent ima mogućnost odabira za jedan od pet odgovora. Svaki odgovor na pitanje može nositi “0” ili “1” bod dok za osmo pitanje odgovor može nositi “0-1” boda (Tabela 2).²⁴ Rezultati se tumače tako što se zbroje bodovi za svih osam pitanja (0 ili 1) ovisno o odgovorima. Maksimalan broj bodova jest 8 tako da su kategorije adherence sledeće: niska adherencija (3-8 bodova), djelomična adherencija (1-2) i visoka adherencija (0).

Tabela 2. Morisky-jeva ljestvica s osam pitanja za mjerenje adherencije (MMAS-8).

PITANJE	DA	NE
1. Zaboravite li nekada uzeti lijek [za bolest]?	1	0
2. Ljudi nekada ne uzmu svoje lijekove iz nekog drugog razloga, ne zbog toga što su to zaboravili. Možete li se sjetiti jeste li propustili uzeti neki lijek [za bolest] tijekom zadnja dva tjedna?	1	0
3. Jeste li kada smanjili ili prekinuli uzimanje lijekova, i to niste rekli svojem liječniku zbog toga što ste se osjećali lošije kada ste lijek redovito uzimali?	1	0
4. Kada putujete ili odlazite od kuće, zaboravite li ponekad ponijeti lijekove [za bolest]?	1	0
5. Jeste li uzeli svoj lijek [za bolest] jučer?	1	0
6. Kada osjećate da je [bolest] pod kontrolom, prestanete li nekada uzimati lijekove?	1	0
7. Svakodnevno uzimanje lijekova za neke je ljude zaista nepogodno. Jeste li se ikada osjećali kao da patite kada je Vaša terapija [za bolest] u pitanju?	1	0
8. Koliko često imate problema sjetiti se uzeti sve svoje lijekove?		
Nikada/rijetko	0	(0)
S vremena na vreme	1	(0.25)
Ponekad	2	(0.5)
Često	3	(0.75)
Stalno	4	(1)

ZAKLJUČAK

Učinkovit pristup postizanju komplijantnosti podrazumjeva sveobuhvatnu saradnju ne samo ljekara i pacijenta, već i podršku članova porodice te šire društvene zajednice. Samo timski pristup, uz neophodno znanje i praktične sposobnosti kompletnog tima može da poboljša stav pacijenata i porodice prema procesu liječenja, a time i do ostvarivanja adekvatne saradnje.

Dosadašnja istraživanja ukazuju da je problem nekomplijanse/neadherence veoma raširen, ima značajne posljedice i da je neophodna primjena mjera unapređenja kvaliteta. Evidentno je da je efekat pojedinačnih poboljšanja komplijanse i adherence najviše umjeren, a kod nekih subpopulacija (npr. stare osobe) vjerovatno i znatno manji. Zato se doima korisnijim primjenjivati celovite strategije, sa komplementarnim mjerama, kako bi krajnji rezultati bili bolji i značajniji. Obzirom da postoji obilje dokaza za bolesti i terapijske intervencije, pred donosiocima je odluka u zdravstvu i ekspertima u kliničkom radu i upravljanju zdravstvenim sistemom važan zadatak implementacije validnih strategija. Naredna istraživanja bi trebalo usmeriti na ona oboljenja za koje, iz aspekta komplijanse i adherence još nema dovoljno jasnih dokaza a predstavljaju bitan problem javnog zdravlja.

LITERATURA

1. Nunes V, Neilson J, O'Flynn N, et al., eds. Clinical guidelines and evidence review for medicines adherence: involving patients in decisions about prescribed medicines and supporting adherence. 1st ed. London: National Collaborating Centre for Primary Care and Royal College of General Practitioners, 2009.
2. Sokol MC, McGuigan KA, Verbrugge RR, Epstein RS. Impact of medication adherence on hospitalization risk and healthcare cost. *Med Care* 2005; 43: 521–30.
3. 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.
4. Čulig J. Farmakoterapija u starijih bolesnika. *Medicus* 2005; 14: 257–60.
5. Bačić Vrca V, Bečirević-Laćan M, Božikov V, Biruš M. Propisivačke medikacijske pogreške za hospitalizirane bolesnike: prospektivna studija. *Acta Pharm* 2005; 55: 157-67.
6. Bissonnette JM. Adherence: a concept analysis. *J Adv Nurs* 2008; 63: 634–43.
7. Bell JS, Airaksinen MS, Lyles A, Chen TF, Aslani P. Concordance is not synonymous with compliance or adherence. *Br J Clin Pharmacol* 2007; 64: 710–1.
8. Vrijens B, de Geest S, Hughes D A, et al., ABC Project Team. A new taxonomy for describing and defining adherence to medications. *Br J Clin Pharmacol* 2012; 73: 691-705.
9. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med* 2005; 353: 487–97.
10. Jimmy B, Jose J. Patient medication adherence: measures in daily practice. *Oman Med J* 2011; 26: 155–9.
11. Čulig J, Boskovic J, Huml D, Leppée M. Patients medication adherence in chronic diseases in Zagreb (Croatia). *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2009; 105 (Suppl. 1): 94.
12. Lindenmayer JP. Long-acting injectable antipsychotics: focus on olanzapine pamoate. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2010; 6: 261–7.
13. Borrás L, Mohr S, Brandt PY, Gilliéron C, Eytan A, Huguelet P. Religious beliefs in schizophrenia: their relevance for adherence to treatment. *Schizophr Bull* 2007; 33: 1238-46.
14. Mak KY, Lo WTL, Yeung WS, et al. Consensus statements on adherence issues in schizophrenia for Hong Kong. *Asian J Psychiatr* 2014; 12: 163-9.
15. Sendt KV, Tracy DK, Bhattacharyya S. A systematic review of factors influencing adherence to antipsychotic medication in schizophrenia-spectrum disorders. *Psychiatry Res* 2015; 225: 14-30.
16. Zemmour K, Tinland A, Boucekine M, et al. Validation of the Medication Adherence Rating Scale in homeless patients with schizophrenia: results from the French housing first experience. *Sci Rep* 2016; 6: 31598. (doi: 10.1038/srep31598).
17. Sun SX, Liu GG, Christensen DB, Fu AZ. Review and analysis of hospitalization costs associated with antipsychotic nonadherence in the treatment of schizophrenia in the United States. *Curr Med Res Opin* 2007; 23: 2305-12.
18. Masand PS, Roca M, Turner MS, Kane JM. Partial adherence to antipsychotic medication impacts the course of illness in patients with schizophrenia: a review. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2009; 11: 147-54
19. Morisky DE, Ang A, Krousel-Wood M, Ward HJ. Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting. *J Clin Hypertens* 2008; 10: 348–54.
20. Čulig J, Leppée M. From Morisky to hill-bone; self reports scale for measuring adherence to medication. *Coll Antropol* 2014; 38: 55-62.
21. Tran N, Coffman JM, Cabana MD. Patient reminder systems and asthma medication adherence: a systematic review. *J Asthma* 2014; 51: 536-43.
22. Mac Laughlin EJ, Raehl CL, Treadway K, et al. Assessing medication adherence in the elderly: which tools to use in clinical practice? *Drugs Aging* 2005; 22: 231-55.
23. Morisky DE, DiMateo MR. Improving the measurement of self-reported medication nonadherence: response to authors. *J Clin Epidemiol* 2011; 64: 255-7.
24. 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; 10: 348-54.
25. Lehane E, McCarthy G. Medication non-adherence – exploring the conceptual mire. *Int J Nurs Pract* 2009; 15: 25–31.
26. Velligan DI, Lam YW, Glahn DC, et al. Defining and assessing adherence to oral antipsychotics: a review of the literature. *Schizophr Bull* 2006; 32: 724–42.
27. Czobor P, Van Dorn RA, Citrome L, Kahn RS, Fleischhacker WW, Volavka J. Treatment adherence in schizophrenia: a patient-level meta-analysis of combined CATIE and EUFEST studies. *Eur Neuropsychopharmacol* 2015; 25: 1158-66.