

Razvoj i validacija upitnika o adherenciji prema uzimanju lijekova

Balen, Mislav

Master's thesis / Diplomski rad

2024

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:289826>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2025-03-14**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



Mislav Balen

**Razvoj i validacija upitnika o adherenciji prema
uzimanju lijekova**

DIPLOMSKI RAD

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2024.

Ovaj diplomski rad je prijavljen na Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta i izrađen u Centru za primijenjenu farmaciju pod stručnim vodstvom izv. prof. dr. sc. Maje Ortner Hadžiabdić i suvoditeljstvom dr.sc. Ive Bužančić.

Zahvaljujem svojoj mentorici izv. prof. dr. sc. Maji Ortner Hadžiabdić i komentorici dr. sc. Ivi Bužančić na svojoj pomoći i strpljenju tijekom izrade ovog diplomskog rada, kao i za sav rad i trud koji ulažu i na Fakultetu i van njega kako bi farmaceutska struka napredovala i bolje pomagala pacijentima.

Također zahvaljujem svim kolegama koji su sudjelovali u provedbi ovog istraživanja. Posebne zahvale mojoj obitelji i prijateljima, na čiju podršku uvijek mogu računati, te mojem SUFBF-u, zbog kojeg će mi studentski dani zauvijek ostati u posebnom sjećanju.

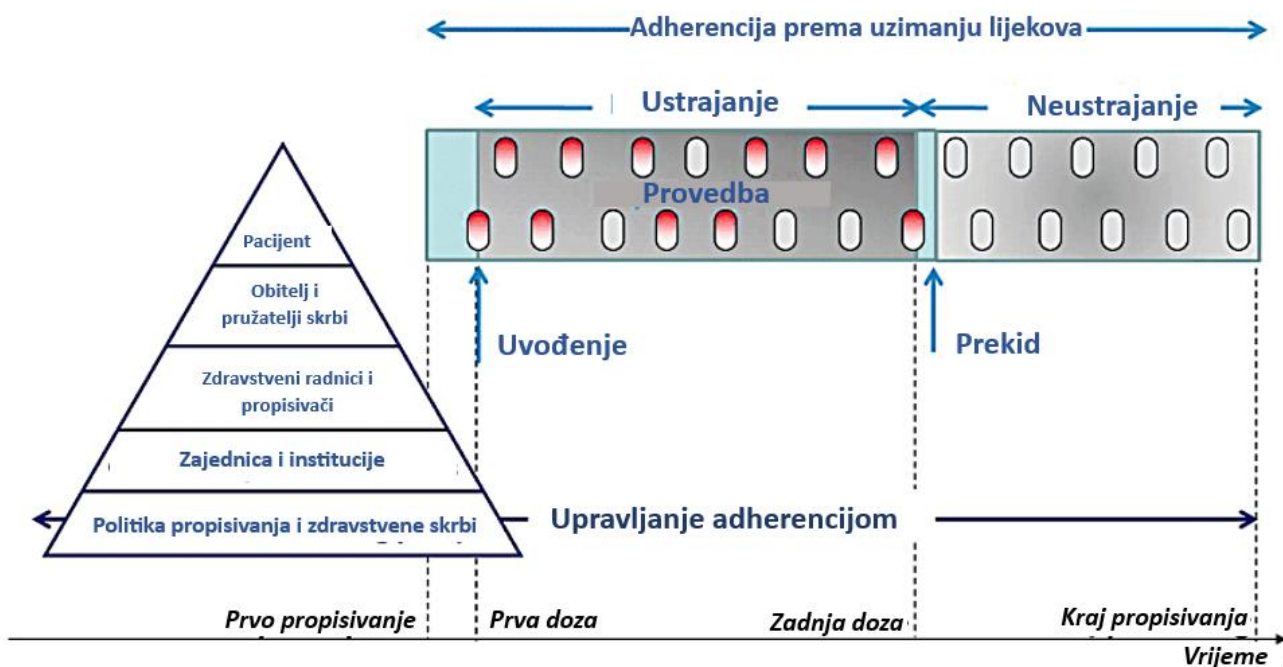
SADRŽAJ

| | |
|---|----|
| 1. UVOD..... | 1 |
| 1.1. Terminologija | 1 |
| 1.2. Važnost adherencije | 2 |
| 1.3. Mjerenje adherencije | 6 |
| 2. OBRAZLOŽENJE TEME..... | 8 |
| 3. MATERIJALI I METODE | 9 |
| 3.1. Dizajn studije..... | 9 |
| 3.2. Razvoj upitnika | 11 |
| 3.3. Validacija upitnika | 11 |
| 3.3.1. Procjena izravne i sadržajne valjanosti pomoću modificirane Delphi metode | 12 |
| 3.3.2. Konstruktna valjanost | 13 |
| 3.3.3. Kriterijska valjanost | 14 |
| 3.3.4. Vrednovanje odgovora | 14 |
| 3.3.5. Pouzdanost | 15 |
| 3.3.6. Sudionici | 15 |
| 3.4. Analiza podataka | 15 |
| 4. REZULTATI I RASPRAVA..... | 16 |
| 4.1. Validacija upitnika | 16 |
| 4.1.1. Izravna i sadržajna valjanost | 16 |
| 4.1.2. Konstruktna valjanost | 17 |
| 4.1.3. Vrednovanje odgovora | 19 |
| 4.1.4. Kriterijska valjanost | 21 |
| 4.1.5. Pouzdanost | 21 |
| 4.2. Samoprocjenjena adherencija istražena pomoću ADHERE-7 upitnika | 22 |
| 4.3. Rasprava | 24 |
| 5. ZAKLJUČAK | 28 |
| 6. PRILOZI | 29 |
| 7. LITERATURA | 33 |

1. UVOD

1.1. Terminologija

Pojam adherencije prema uzimanju lijekova definiran je kao mjera u kojoj se pacijentove navike povezane s uzimanjem lijekova podudaraju s režimom doziranja i načinom primjene dogovorenim između pružatelja zdravstvene skrbi i pacijenta (WHO, 2003.). Proces adherencije sastoji se od tri komponente: uvođenja (engl. *intiation*), provedbe (engl. *implementation*) i prekida/prekidanja (engl. *discontinuation*). *Uvođenje* označava trenutak u kojem pacijent uzima prvu dozu propisane terapije. *Provedba* predstavlja mjeru u kojoj se pacijentovo doziranje lijeka u periodu od *uvođenja* do trenutka uzimanja zadnje doze podudara s propisanim režimom doziranja. *Prekid/prekidanje* je trenutak u kojem pacijent uzima dozu nakon koje je svaka sljedeća doza izostavljena te ujedno predstavlja kraj uzimanja terapije. Budući da se *prekid/prekidanje* ne mora nužno dogoditi u trenutku u kojem je propisan kraj terapije, pojam ustrajnost (engl. *persistence*) definira vrijeme proteklo od uzimanja prve doze (*uvođenja*) do prekida uzimanja terapije. Period od *prekida/prekidanja* do propisanog kraja terapije označava pojam neustrajnost (engl. *non-persistence*) (Vrijens i sur., 2012).



Slika 1. Ilustracija procesa adherencije prema uzimanju lijekova i procesa upravljanja adherencijom prema uzimanju lijekova (prilagođeno iz Vrijens i sur., 2012.)

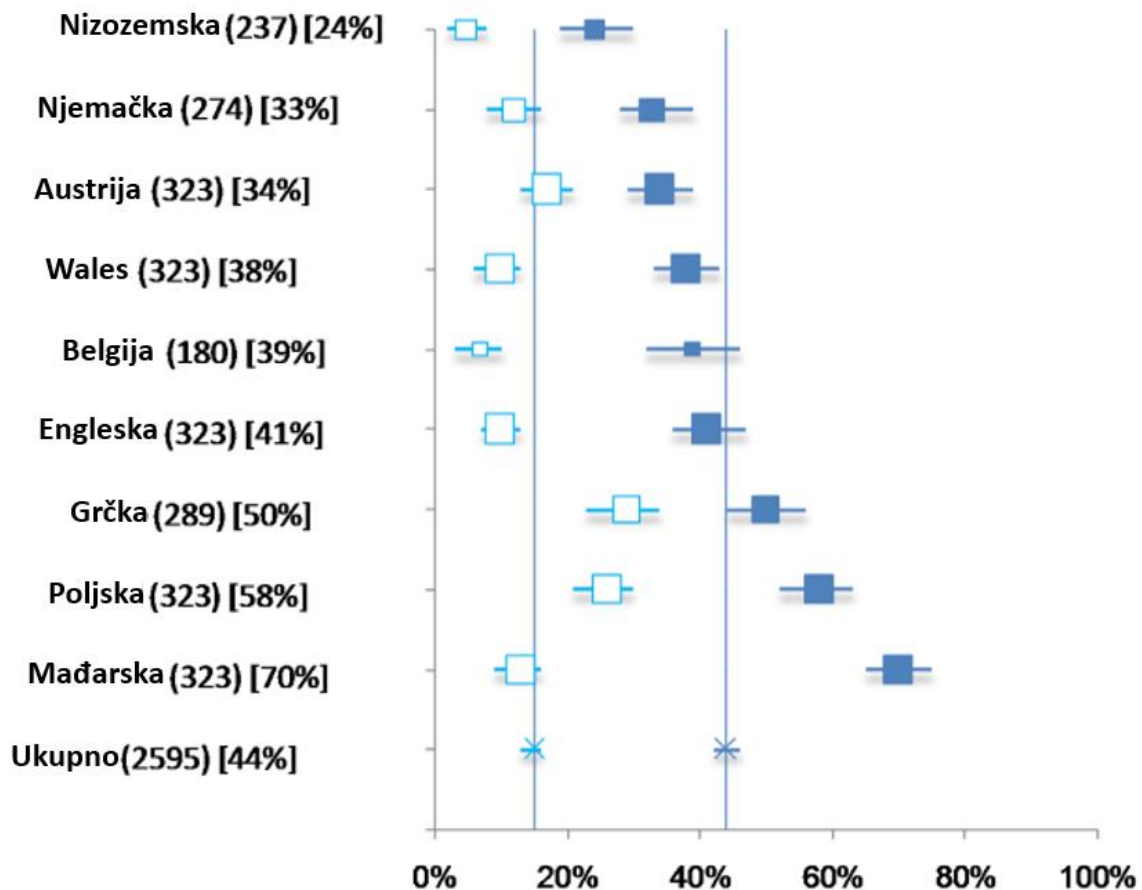
Osim samog uzimanja lijekova, Svjetska zdravstvena organizacija (engl. *World Health Organisation*, nadalje u tekstu: WHO) zaključila je (2003) da pojam adherencije obuhvaća i niz navika i ponašanja vezanih uz zdravlje koje nisu izravno vezane uz uzimanje lijekova te koje su obuhvaćene u preporukama pružatelja zdravstvene skrbi pri liječenju kroničnih bolesti. Takve navike i obrasci ponašanja mogu se odnositi na prehranu, tjelesnu aktivnost, pušenje, dolaske na kontrole kod liječnika, osobnu higijenu, korištenje kontracepcije, primanje cjepiva te mnoge druge obrasce ponašanja .

Neadherencija prema uzimanju lijekova, odnosno odstupanje od preporučenog režima uzimanja propisane terapije dijeli se na dvije vrste: namjernu i nenamjernu adherenciju. Namjerna neadherencija podrazumijeva pacijentovu svjesnu odluku da ne uzima lijek ili lijekove kako mu je preporučeno. To može biti uzrokovano strahom od nuspojava terapije, sumnjom u učinkovitost terapije ili nekim drugim osobnim razlozima. Do nenamjerne neadherencije dolazi zbog raznih čimbenika (često demografskih) koji su van pacijentove kontrole. Nesposobnost razumijevanja uputa za primjenu lijeka, zaboravljivost, financijsko stanje i složenost terapije samo su neki od tih čimbenika. (Leung i sur., 2021) Pri razvrstavanju pacijenata na adherentne i neadherentne često se koristi adherentnost od 80% (Nieuwlaat i sur., 2014). Takve granice određuju se na temelju procjene o razini neadherentnosti koja će biti klinički značajna, a mogu varirati ovisno o samim pacijentima ili vrsti lijekova prema kojima se mjeri adherencija te zbog toga one predstavljaju samo približni indikator kliničkog značaja. (Stewart i sur., 2023)

1.2. Važnost adherencije

Unatoč dostupnosti širokog spektra lijekova i na dokazima temeljenih smjernica za liječenje kroničnih bolesti, neadherencija prema uzimanju lijekova svejedno utječe na velik broj pacijenata s kroničnim terapijama. Stewart i suradnici (2023) navode kako većina literature spominje da se čak do 50% propisanih lijekova ne uzima u skladu s uputama pružatelja zdravstvene skrbi, međutim taj postotak znatno varira kod različitih vrsta terapija, bolesti te ovisno o načinu mjerenja i samoj definiciji adherencije. Tako su na primjer Fischer i suradnici (2011) ispitali primarnu adherenciju, odnosno učestalost podizanja lijeka kod pacijenata kojima je terapija propisana prvi put, a svoje ispitivanje proveli su na širokom uzorku pacijenata s različitim karakteristikama, različitim propisivača terapije te različitim terapija. Zaključili su da 24% propisanih recepata nikad nije bilo podignuto. Khan i Socha-Dietrich (2018) istražile su adherenciju kod pacijenata koji boluju od šećerne bolesti, hipertenzije ili hiperlipidemije –

skupine pacijenata čija neadherencija ima najveće financijske posljedice za zdravstveni sustav u vidu medicinskih intervencija koje su mogle biti izbjegnute prikladnom provedbom terapije. Njihovo istraživanje pokazalo je da čak do 31% pacijenata nikad ne podigne svoje lijekove, a od onih pacijenata koji ih podignu, samo ih 50 do 70% terapiju uzima redovito, odnosno više od 80% propisane učestalosti doziranja. Njihovo istraživanje također je pokazalo da kroz dvije godine od inicijalnog propisivanja terapije manje od pola pacijenata nastavlja podizati svoje lijekove. Za hrvatske pacijente prijavljeni podaci o adherenciji također nisu konzistentni. Jedno istraživanje na zagrebačkim pacijentima pokazalo je da je prosječna adherencija prema uzimanju terapije kod kroničnih pacijenata 41,7% te da je čak i niža kod pacijenata koji boluju od hipertenzije, a iznosi 39% (Čulig, 2018). S druge strane, istraživanje na zagrebačkim pacijentima koji boluju od hipertenzije provedeno u ordinacijama obiteljske medicine od strane liječnika pokazalo je adherenciju od otprilike 70% (Jug i Prkačin, 2022). Europska komisija procjenjuje da se neadherencija prema uzimanju lijekova u Europskoj Uniji povezuje sa skoro 200.000 smrti godišnje te godišnje uzrokuje do 125 milijardi eura troškova koji su se potencijalno mogli izbjeći. Ti troškovi dijele se na direktne i indirektne troškove. Direktni troškovi obuhvaćaju hospitalizacije, uzaludnu potrošnju lijekova te prikladno zbrinjavanje neiskorištenih lijekova. Indirektni troškovi odnose se na smanjenu produktivnost zdravstvenih radnika zbog dodatnog opsega posla uzrokovanog netočnim dijagnozama, neučinkovitim pristupima liječenju, potrebom za dodatnim konzultacijama i prilagodbama terapije te strahom od lijekova i manjkom vjere u njihovu učinkovitost od strane pacijenata. (Kardas i sur., 2022). U Sjedinjenim Američkim Državama neadherenciji prema uzimanju lijekova, na godišnjoj razini pripisuje se 125.000 smrti, 100 milijardi dolara troškova na zdravstvene usluge te se smatra da je neadherencija u pacijenata uzrok 10% hospitalizacija (Kini i Ho, 2018).



Slika 2. Prikaz udjela pacijenata klasificiranih kao neadherentni (tamnoplavi kvadrati) i kao namjerno neadherentni (prazni kvadrati) u pojedinim državama EU prema rezultatima MMAS alata za mjerenje adherencije. Vrijednosti predstavljaju (broj ispitanika) i [prosječan postotak neadherentnih pacijenata] (prilagođeno iz Andrzejczyk i sur., 2012.)

Važnost uvođenja intervencija koje povećavaju adherenciju prema lijekovima (engl. *medication adherence enhancement interventions*, MAEI) prepoznata je u Europi te se razne inicijative i mreže posvećene adherenciji aktivno bave implementacijom MAEI-jeva u zdravstvene sustave u Europi. U tome prednjače Svjetska zdravstvena organizacija (WHO), European Network to Advance Best practices & technoLogY on medication adherence (ENABLE) (Van Boven i sur., 2021) te Ascertaining Barriers for Compliance (ABC) project (Andrzejczyk i sur., 2012). ENABLE svoju misiju svodi na četiri glavna cilja: 1) podizanje svijesti o rješenjima koja podižu adherenciju, 2) širenje znanja o adherenciji prema uzimanju lijekova, 3) ubrzavanje uvođenja novih tehnologija u primjenu u kliničkoj praksi i 4) zajednički rad prema ekonomski održivoj politici i uvođenju MAEI-jeva u zdravstvene sustave. (Van Boven i sur., 2021). Haynes i suradnici (2001) izjavili su da povećanje učinkovitosti intervencija za povećanje adherencije ima „znatno veći utjecaj na zdravlje populacije od

bilokakvog poboljšanja u nekoj od specifičnih medicinskih terapija.“ (Haynes i sur., 2001). Osim što treba educirati zdravstvene radnike i upravitelje zdravstvenim politikama, ključno je educirati i pacijente. Ljekarnici, zdravstveni radnici - stručnjaci o upotrebi lijekova, mogu imati bitnu ulogu u budućim istraživanjima neadherencije prema uzimanju lijekova te u educiranju drugih zdravstvenih radnika i pacijenata kako povećati stopu adherencije. To se posebno odnosi na ljekarnike zaposlene u javnim ljekarnama, koji su uvijek dostupni i često komuniciraju sa svojim pacijentima. Oni su u poziciji da mogu provoditi rutinske provjere i procjene neadherencije, prepoznati neadherentne pacijente, započeti razgovor o razlozima neadherencije i ponuditi pacijentu prilagođene savjete i uslugu kako bi osigurali ispravnu upotrebu lijekova. Kako bi se to dokazalo i omogućilo davanje veće odgovornosti ljekarnicima, provedena su mnoga istraživanja u kojima se mjerio učinak intervencija ljekarnika na adherenciju pacijenata. Wheat i suradnici (2020) fokusirali su se na identifikaciju i uklanjanje prepreka adherenciji (najčešće su bile zaboravljivost, štetne nuspojave lijeka te zabrinutost zbog nedovoljne informiranosti). Zaključili su da je kroz konzultacije uspješno uklonjeno 75,6% prepreka vezanih uz antihipertenzivnu terapiju te 63,9% prepreka vezanih uz terapiju za liječenje šećerne bolesti, a također se prosječni krvni tlak pacijenata u istraživanju od početka do kraja istraživanja smanjio sa 136/85,7 mmHg na 130,1/81,2 mmHg. U istraživanju Torres-Robles i suradnika (2007) u španjolskim javnim ljekarnama ispitivanje se provodilo na 1038 pacijenata koji boluju od hipertenzije, astme ili kronične opstruktivne plućne bolesti (nadalje u tekstu: KOPB), a ishodi su se mjerili kroz vrijednost dijastoličkog krvnog tlaka, rezultata testa za kontrolu astme (*engl. Asthma Control Questionnaire, ACT*) i rezultata testa za kontrolu KOPB-a (*engl. COPD Control Questionnaire, CCQ*). Na kraju istraživanja pacijenti iz skupine koja je dobila intervenciju farmaceuta imali su niže vrijednosti dijastoličkog krvnog tlaka, niže rezultate na ACT-u te niže rezultate na CCQ-u. Budući da je gerijatrijska populacija najproblematičnija po pitanju adherencije, Marcum i suradnici (2021) napravili su meta-analizu 40 randomiziranih ispitivanja koja uključuju intervencije farmaceuta za poboljšanje adherencije, a ukupno su obuhvaćala 8822 pacijenta dobi od 65 do 85 godina. Meta-analiza je pokazala znatno poboljšanje u adherenciji starijih osoba koje su dobile intervenciju farmaceuta te je zaključak da bi implementacija intervencija farmaceuta u zdravstveni sustav moglo dovesti do učinkovitije podrške adherenciji starijih osoba.

1.3. Mjerenje adherencije

Za procjenu adherencije zdravstvenim radnicima i istraživačima dostupni su razni pristupi, a dijele se na direktne i indirektne metode. Direktne metode, poput mjerenja koncentracije lijeka ili metabolita lijeka u krvi, idejno mogu biti jako precizne, ali su skupe, invazivne i nepraktične te mogu dati nerealistične rezultate u slučaju da pacijenti uzmu svoje lijekove isključivo prije testiranja. Pod indirektne metode, koje su u znatno široj upotrebi, ubrajamo brojanje tableta, elektroničke alate za nadzor, podatke o propisivanju lijekova (povijest podizanja lijekova u ljekarni/povijest propisanih lijekova od strane liječnika/zapisi osiguravajućih kuća) te alati za provjeru adherencije na temelju samoprocjene. Među svim ovim metodama danas još uvijek ne postoji nijedna koja se nametnula kao univerzalni zlatni standard za mjerenje adherencije, ali su zbog praktičnosti i neinvazivnosti te neznatnog troška distribucije upitnici o adherenciji, najzastupljeniji pristup mjerenju adherencije prema uzimanju lijekova u kliničkoj praksi (Nassar i sur., 2022). U svojoj studiji Anghel i suradnici (2019) zaključili su da bi, s obzirom na to da nema jedne jasne najbolje opcije, poželjno bilo kombinirati dvije metode mjerenja adherencije. Andrzejczyk i suradnici (2012) su u okviru ABC projekta proveli pregled 89 studija koje sadrže empirijske podatke o adherenciji u odraslih osoba kako bi odredili čimbenike koji se mogu povezati sa zdravstvenom psihologijom ili ekonomskom teorijom, a utječu na adherenciju pacijenata. U svojem pregledu pronašli su da su se u studijama koristile metode praćenja kliničkih indikatora adherencije, praćenja podataka o propisivanju lijekova, mjerenja količine lijekova, elektronički zapisi povijesti uzimanja lijekova te metoda procjene adherencije koja koristi alate za procjenu adherencije putem kojih pacijenti sami prijavljuju svoje navike i stavove prema uzimanju svoje terapije, koja se ispostavila daleko najzastupljenijom.

Upitnici o adherenciji koje pacijenti sami ispunjavaju ključni su za detektiranje, razumijevanje i mjerenje neadherencije te mogu biti iznimno korisni u zdravstvenoj skrbi pacijenta. Razvijeni su brojni alati, od kojih svi imaju svoje prednosti i nedostatke, a koji se odnose na vrijeme ispunjavanja upitnika, složenost upitnika, spektar domena adherencije koji procjenjuju te psihometrijska svojstva. (Rickles i sur., 2023). Dok su neki alati prikladniji za upotrebu u praksi, neki su, zbog svoje kompleksnosti i dužine, prikladniji za upotrebu u znanstvene svrhe. Neki često upotrebljavani upitnici o adherenciji su sljedeći: The Drug Attitude Inventory Questionnaire (DAI), Morisky Medication Adherence Scale (MMAS-4), The Brief Medication Questionnaire (BMQ), The Hill-Bone Compliance Scale, The Medication Adherence Rating Scale (MARS), The Medication Adherence Report Scale for Asthma (MARS-A), The Personal Evaluation of Transitions in Treatment Questionnaire (PETiT), The Pediatric Inhaler

Adherence Questionnaire (PIAQ), The Self-Efficacy Appropriate Medication Use Scale (SEAMS), The Brief Adherence Rating Scale (BARS), The Adherence to Refills and Medications Scale (ARMS), The Test of the Adherence to Inhalers (TAI) te Screening Tool for AdheRence to medicineS (15-STARs) (Nassar i sur., 2022; Anghel i sur.,2019; Khoiry i sur., 2023; Morisky i sur., 1986; Byerly i sur., 2008; Hogan i sur., 1983; Svarstad i sur., 1999; Arnet i sur., 2024; Kripalani i sur., 2009; Kim i sur., 2000; Risser i sur., 2007).

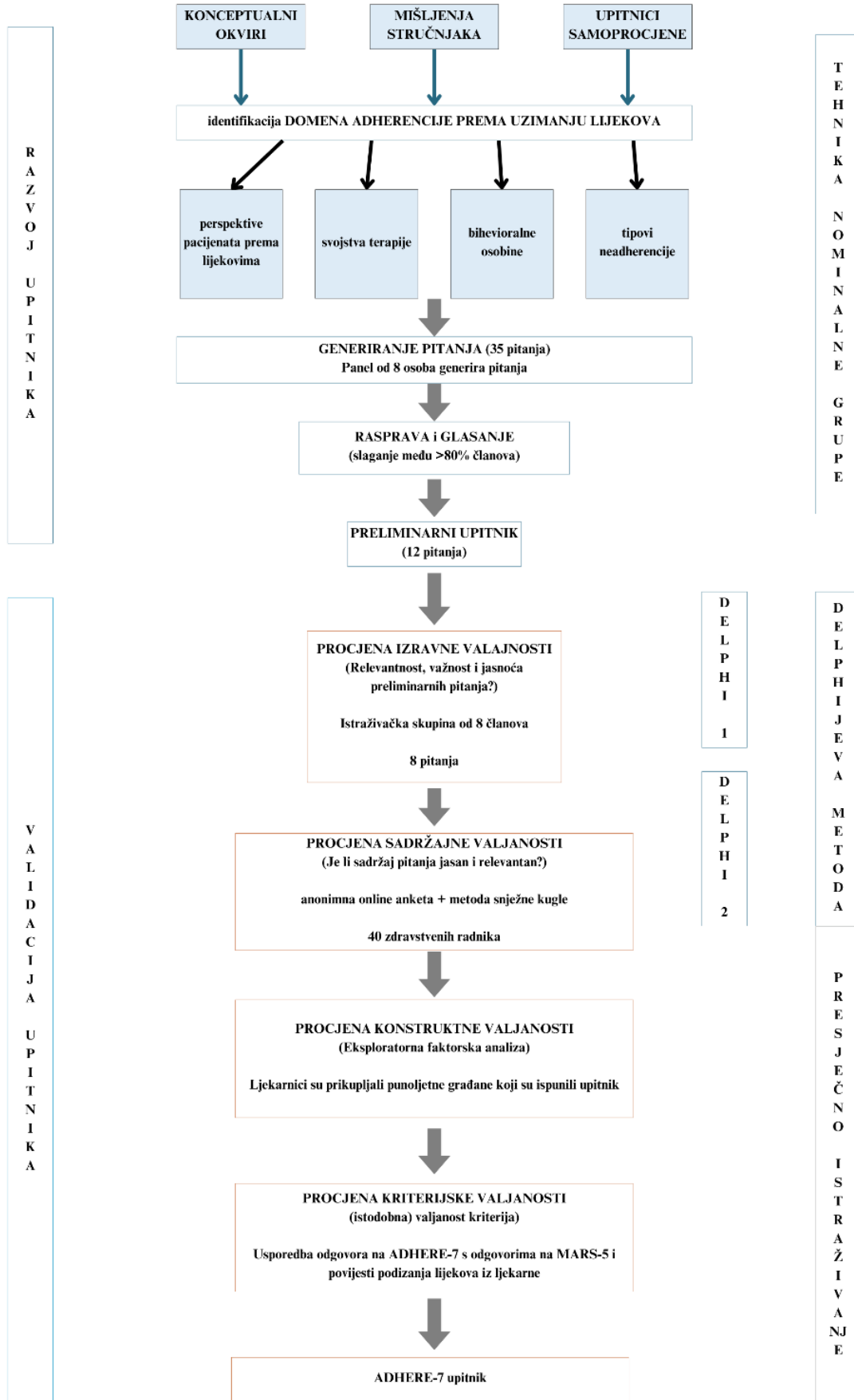
2. OBRAZLOŽENJE TEME

Adherencija prema uzimanju lijekova izuzetno je važna za učinkovito djelovanje bilo koje terapije, a nepridržavanje dogovorenog režima doziranja terapije je uzrok mnogih zdravstvenih poteškoća i komplikacija u zdravstvenom stanju, kao i velikih financijskih troškova zdravstvenim sustavima (Kardas i sur., 2022; Kini i Ho, 2018). Jedan od razloga za suboptimalne razine adherencije je manjak vremena zdravstvenih radnika za provedbu kvalitetnog ispitivanja adherencije pacijenata. Kao rješenje za taj problem mogu poslužiti upitnici o adherenciji na temelju samoprocjene. Unatoč postojanju mnoštva upitnika o adherenciji, nijedan ne zadovoljava potrebe u svim kriterijima. Svaki upitnik ima svoje prednosti i jedinstvena svojstva (Nassar i sur., 2022), međutim i dalje postoji potreba za upitnikom o adherenciji na temelju samoprocjene koji je ujedno dovoljno kratak i dovoljno jednostavan za primjenu u praksi, a istovremeno dovoljno opsežan da pokrije nekoliko ključnih domena povezanih s adherencijom. Uz to, mora pokazati dobru valjanost. Stoga, cilj ovog rada je razviti i validirati novi alat za mjerenje adherencije temeljen na samoprocjeni koji osim što se brzo i jednostavno ispunjava, ima karakteristike koje omogućuju dublje razumijevanje pacijentovih stavova i ponašanja povezanih s adherencijom prema uzimanju lijekova. Cilj je stvoriti alat koji se može jednostavno koristiti u različitim kliničkim okruženjima i različitim populacijama pacijenata, a da se pritom ne ometa radni ritam zdravstvenih radnika, ne iziskuje upotrebu specijalizirane opreme te ne uzrokuje nikakvu bol niti nelagodu pacijentu.

3. MATERIJALI I METODE

3.1. Dizajn studije

Provedeno je presječno istraživanje u dvije faze u razdoblju od prosinca 2023. godine do ožujka 2024. godine. Prva faza služila je za razvoj pitanja za upitnik te su u tom procesu sudjelovali zdravstveni radnici. Drugu fazu je sačinjavalo presječno pilot istraživanje u kojem su sudjelovali punoljetni građani Republike Hrvatske, a služila je za validaciju upitnika. Slika 3. prikazuje svaki korak u procesu razvoja i validacije upitnika.



Slika 3. Proces razvoja i validacije upitnika

3.2. Razvoj upitnika

Pitanja su prikupljena korištenjem metode nominalne grupe, u skladu s čim su sudionici imali priliku ponuditi svoja rješenja i prijedloge za oblikovanje i odabir pitanja (McMillan i sur., 2014). U razvoju pitanja korištenjem induktivnih i deduktivnih metoda sudjelovao je deseteročlani tim sastavljen od tri iskusna akademika, tri ljekarnika iz javnih ljekarni, dvoje kliničkih farmaceuta, jednog bolničkog farmaceuta te jednog liječnika (Boateng i sur., 2018). Proces prikupljanja i identificiranja koncepata adherencije, tema i odrednica koje trebaju biti obuhvaćene pitanjima temeljio se na proučavanju konceptualnih okvira adherencije, mišljenja stručnjaka te istraživanja o upotrebi, razvoju i/ili procjeni upitnika o adherenciji na temelju samoprocjene (Pednekar i sur., 2019; Walsh i sur., 2020; Foley i sur., 2023; Jüngst i sur., 2019; Kardas, 2024; Gast i Mathes, 2019; Kvarnstrom i sur., 2018; Peh i sur., 2021; Ge i sur., 2023; Easthall i Barnett, 2017). Identificirane su bitne domene adherencije, kao što su perspektive pacijenta prema lijekovima (štetnost, korist, prikladnost, dostupnost), svojstva terapije (specifičnost režima doziranja, kompleksnost, trošak), bihevioralne osobine (životni stil, iskustva, zdravstvena pismenost, motivacija, kognicija) te tipovi neadherencije (namjerna, nenamjerna). Osam članova tima osmislilo je do pet pitanja koja smatraju važnim te koriste u procjeni adherencije prema uzimanju lijekova u svakodnevnom radu. Dva člana tima sakupila su sve prijedloge i usporedile ih s pitanjima u ostalim široko dostupnim upitnicima o adherenciji na temelju samoprocjene (Arnet i sur., 2024; Kripalani i sur., 2009; Kim i sur., 2000; Risser i sur., 2007; Walsh i sur., 2020; Jüngst i sur., 2019; Krousel-Wood i sur., 2009; Unni i sur., 2019; Chan i sur., 2020). Predložena pitanja kategorizirana su u skladu s ranije spomenutim domenama adherencije. Zatim je održana (grupna) rasprava o generiranim pitanjima, s fokusom na jezičnu formulaciju kao i na ponuđene odgovore te prikladan način njihovog bodovanja. Nakon rasprave uslijedilo je glasanje na kojem je sudjelovalo 9 članova dok je jedan član vodio cijeli proces. Pitanje bi ušlo u uži krug, razvoj i validaciju ako bi se 80% članova (sedam članova) složilo s tim. Na kraju su dva člana tima probrana pitanja prilagodila izglasanim prijedlozima te oformila preliminarni upitnik (Prilog 1. i Prilog 2.).

3.3. Validacija upitnika

Validacija upitnika, kojem je službeno ime *Attitudes towards meDication adHerenCe self-Reported questionnaire* (ADHERE-7), uključivala je procjenu izravne, sadržajne, konstruktne

i kriterijske valjanosti, unutarnje dosljednosti te pouzdanosti (Terwee i sur., 2018; Piedmont, 2014; Saiful i Yusoff, 2019; Almanasreh i sur., 2019).

3.3.1. Procjena izravne i sadržajne valjanosti pomoću modificirane Delphi metode

Za procjenu izravne i sadržajne valjanosti upitnika korištena je modificirana verzija Delphi metode. U prvoj fazi, osam članova tima koji je sudjelovao u sastavljanju pitanja procjenjivalo je relevantnost, važnost i jasnoću svakog pitanja putem kratke anonimne *online* ankete koristeći Likertovu ljestvicu s 5 ponuđenih odgovora (u potpunosti se slažem, slažem se, niti se slažem niti se ne slažem, ne slažem se, uopće se ne slažem). Anketa je provedena putem Google Obrazaca. Sudionici su mogli predložiti promjenu za svako pitanje. Nakon analize ankete čiji su rezultati korišteni za procjenu izravne valjanost, osam pitanja uvršteno je u upitnik te je inkorporirana prikladna formulacija za svako pitanje. Zatim je uslijedila druga faza Delphi metode koja je uključila zdravstvene radnika koji nisu bili uključeni u sastavljanje pitanja i procjenu izravne valjanosti. Članovi istraživačkog tima pozvali su ljekarnike s odobrenjem za samostalan rad da ispune *online* anketu (također u Google Obrascima) putem metode snježne kugle. Kako bi se osigurala visoka razina stručnosti i relevantnog iskustva, postavljeni su sljedeći parametri za sudjelovanje: (1) Minimalno radno iskustvo: od farmaceuta se tražilo minimalno tri godine iskustva rada u ljekarni. (2) Geografska raznolikost: tražila se zastupljenost raznih geografskih sredina kako bi se uzele u obzir razlike u praksi s obzirom na lokaciju. (3) Specijalizirano iskustvo: prioritet je bio uključivanje farmaceuta koji imaju iskustvo u savjetovanju o adherenciji prema uzimanju lijekova i/ili upravljanja kroničnim bolestima. Članovi tima dobili su upute da uključe kolege za koje smatraju da posjeduju prikladne kompetencije i znanje o temi adherencije prema uzimanju lijekova, čime se osiguralo da njihovi doprinosi budu profesionalni i sukladni temi istraživanja. Originalni članovi tima razlikovali su se u karakteristikama, nije bilo preklapanja u dobi, godinama profesionalnog iskustva, mjestu rada ili u edukacijskim postignućima među članovima tima, što je osiguralo da su pozivnice za sudjelovanje u anketi poslane sudionicima raznih sociodemografskih pozadina. Svaki član pozvao je do pet sudionika putem emaila, s uputama za ispunjavanje ankete i molbom da poveznicu prosljede drugim potencijalnim sudionicima. Prije pristupanja anketi sudionicima je predstavljen kratki opis studije, kao i obrazac za informirani pristanak koji se mogao digitalno ispuniti, bez čega nije bilo moguće dobiti pristup ispunjavanju ankete. Sudionici su anketu mogli ispuniti samo jedanput kako bi se osigurali jedinstveni odgovori na

anketu, a za procjenu sadržajne valjanosti su se koristile samo u potpunosti ispunjene ankete. Za svako pitanje sudionici su se izjasnili smatraju li da je pitanje jasno te da je pitanje relevantno odgovarajući na pitanja odgovorima „da“ ili „ne“. Izračunat je indeks sadržajne valjanosti pojedinog pitanja (engl. *item content validity index*, I-CVI) pri čemu je bilo potrebno slaganje i oko jasnoće i oko relevantnosti pitanja da bi ono bilo smatrano valjanim. Sva pitanja kojima je I-CVI < 0,80 bila su pregledana i stavljena u razmatranje za isključivanje iz upitnika. Uz pojedinačni I-CVI za svako pitanje, izračunat je i prosječni indeks sadržajne valjanosti (engl. *average content validity index*, AVE-CVI) zbrajanjem indeksa valjanosti svih pitanja te dijeljenjem s brojem pitanja te je AVE-CVI > 0,80 ukazao na sadržajnu valjanost cijelog upitnika (Almanasreh i sur., 2019). S obzirom na često primjenjivano pravilo da omjer sudionika i pitanja iznosi od 2:1 do 20:1, omjer 5:1 je ocijenjen prikladnim za ovaj aspekt analize valjanosti (Ali Memon i sur., 2020) te je na taj način ustanovljen uzorak od 40 zdravstvenih radnika, kako bi istraživanje bilo u skladu sa „Consensus-based Standards for the selection of health Measurement Instruments (COSMIN)“ listom za procjenu metodologije studija (Mokkink i sur.).

3.3.2. Konstruktna valjanost

Kako bi se identificirali i potvrdili temeljni faktori, provedena je eksploratorna faktorska analiza (EFA) (Tavakol i Wetzel, 2020). Izbor metode rotacije temeljen je na rezultatu korelacijske matrice komponenata te je primijenjena *promax* rotacija. Kao kriteriji za zadržavanje faktora, odnosno pitanja, koristili su se svojstvena vrijednost matrice > 1, razmjer ukupne varijance veći od 60% i prikladni *scree plot* testovi (grafički prikazi varijanci, odnosno broja faktora kod kojeg dolazi do infleksije u grafičkom prikazu). Za određivanje prikladnosti za uzorkovanje koristile su se Kaiser–Mayer–Olkin statističke mjere, a za utvrđivanje održivosti pitanja ili potrebe za redukcijom faktora koristio se Bartlettov test sferičnosti. Istražene su i korelacije među pitanjima te korelacije između pojedinih pitanja i cijele skale (upitnika), a pitanja s niskim faktorskim koeficijentom (engl. *factor loading value*) < 0,3 ili više značajnih faktorskih koeficijenata (engl. *multiple factor loadings*) > 0,32, bila su označena za raspravu među članovima istraživačkog tima, a finalna odluka o isključivanju donesena je na temelju dogovora. Provedene su višestruke varijacije eksplorativne faktorske analize kako bi se pronašla najbolja moguća kombinacija pitanja, imajući na umu kompleksnost domena adherencije, kao i vrijednosti faktorskih koeficijenata, varijancu i unutarnju dosljednost.

3.3.3. Kriterijska valjanost

Istodobna kriterijska valjanost procjenjivana je usporedbom rezultata ADHERE-7 upitnika s rezultatima „Five-item Medication Adherence Report Scale (MARS-5)“ upitnika (Morisky i sur., 1986), uz hipotezu da za ispitanike koji su imali visoke rezultate na MARS-5 upitniku (što ukazuje na visoku adherenciju) postoji značajno veća vjerojatnost da će pokazati visoku razinu adherencije i na ADHERE-7 upitniku. Uz to, kao druga mjera za procjenu kriterijske valjanosti radila se usporedba odgovora na upitnik s povijesti podizanja lijekova iz ljekarni u kojima su pacijenti ispunili upitnik. Za svakog pacijenta provedena je analiza kartice pacijenta te je izračunat udio dana pokrivenih terapijom (engl. *proportion of days covered, PDC*). PDC se računao kao proporcija od ukupnog zbroja dana za koju je pacijent bio pokriven (podigao je lijek za te dane) u promatranom vremenskom periodu u odnosu na broj dana u promatranom vremenskom periodu. Pacijent se smatrao adherentnim kada bi $PDC \geq 0.8$ (Prieto-Merino i sur., 2021; Canfield i sur., 2019). PDC se nije računao za lijekove koji se koriste po potrebi, kao što su analgetici, lijekovi s topikalnom primjenom ili lijekovi za akutna stanja. U slučaju politerapije (npr. tri različita lijeka za hipertenziju), dan se smatrao pokrivenim kada bi svi lijekovi bili dostupni pacijentu. Za svakog pacijenta izračunat je prosječni PDC za njihovu cijelu farmakoterapiju. Budući da programska rješenja za izdavanje lijekova nisu jednaka u svim javnim ljekarnama te da se podaci o izdanim receptima prikupljaju i pohranjuju na različite načine, za računanje PDC-a odabran je interval od tri mjeseca. PDC se računao samo za podskupinu pacijenata koji su imali dostupno minimalno 90 dana povijesti podizanja lijekova.

3.3.4. Vrednovanje odgovora na upitnik

Sva pitanja imaju četiri ponuđena odgovora. Za sedam pitanja ponuđeni odgovori obuhvaćali su jednu negativnu opciju i pozitivnu ljestvicu sa 3 stupnja (da, 1-2 puta tjedno; da, 3-4 puta tjedno; da, 5 ili više puta tjedno; ne). Pozitivan odgovor (bilo koji od tri opcije) upućivao je na potencijalne probleme s neadherencijom. Jedno pitanje imalo je ponuđenu ljestvicu sa 4 stupnja (u potpunosti se slažem, slažem se, ne slažem se, uopće se ne slažem), pri čemu je neslaganje upućivalo na potencijalnu neadherenciju. Odgovori na sva pitanja vrednovani su bodovima od 1 do 4, a što je broj bodova veći, to je viša razina adherencije.

3.3.5. Pouzdanost

Cronbachov alfa koeficijent koristio se za utvrđivanje unutarnje dosljednosti upitnika. Ako bi isključivanje pojedinog pitanja dovelo do povećanja unutarnje dosljednosti, to pitanje bi bilo uklonjeno iz upitnika. Upitnik se smatrao pouzdanim ako je Cronbachova alfa $>0,61$ (Taber, 2018). Provedeno je i test-retest ispitivanje na manjem uzorku pacijenata ($n=10$) koji su ADHERE-7 upitnik ispunili drugi put dva tjedna nakon prvog ispunjavanja. Za ispitivanje pouzdanosti izračunat je težinski Cohenov kappa koeficijent podudarnosti te Goodman-Kruskalov pokazatelj (indeks asocijacije).

3.3.6. Sudionici

U procjeni prikladne veličine uzorka za svaku fazu validacije upitnika kao referenca se koristila COSMIN lista za dizajn studija o razvoju instrumenata putem kojih pacijenti prijavljuju ishode (Mokkink i sur.). Odaбран je uzorak od minimalno 50 sudionika za procjenu sadržajne i kriterijske valjanosti te analizu unutarnje dosljednosti (6:1 omjer sudionik naprema pitanje).

Sudionike su prikupljali farmaceuti u javnim ljekarnama iz različitih regija Hrvatske (središnja urbana Hrvatska, istočna ruralna Hrvatska, jugozapadna priobalna Hrvatska). Da bi mogli sudjelovati u studiji, sudionici su morali biti punoljetne osobe (18 i više godina) koji uzimaju barem jedan lijek dulje od dva mjeseca. Također, pacijentima je moglo biti ponuđeno sudjelovanje samo ako su koristili usluge ljekarne barem tri mjeseca prije početka istraživanja, što se provjerilo uvidom u kartice pacijenata gdje se vidi povijest podizanja lijekova. Iz istraživanja su bili isključeni pacijenti koji su primali palijativnu skrb, bili narušenih kognitivnih sposobnosti ili su doživjeli akutno pogoršanje zdravlja koje je zahtijevalo hospitalizaciju ili posjet hitnoj pomoći u prethodna tri dana.

3.4. Analiza podataka

Za analizu podataka je korišten statistički softver IBM SPSS Statistics for Windows Version 26 (IBM Corp., Armonk, NY, USA). Sociodemografski podaci su opisani korištenjem učestalosti, postotaka, medijana i interkvartilni rasponi (engl. *interquartile ranges*, IQR). Za svu analizu vrijednost $p < 0,005$ smatrala se statistički značajnom.

4. REZULTATI I RASPRAVA

4.1. Validacija upitnika

4.1.1. Izravna i sadržajna valjanost

U procjeni sadržajne valjanosti sudjelovala su 42 farmaceuta. Većina farmaceuta su bile žene (85,7%), dok je medijan dobi bio 38,5 godina (IQR 34,5-44,25 godina), a medijan radnog iskustva 13 godina (IQR 8,75-20). Sudionici su u većini slučajeva radili u javnim ljekarnama (78,6%), a 57,1% je izjavilo da je integrirani prediplomski i diplomski studij farmacije najviši stupanj obrazovanja koji su završili. Dodatne informacije prikazane su u Tablici 1.

I-CVI za sva pitanja bio je $> 0,8$, pri čemu je za tri pitanja I-CVI bio 1 (pitanje 3 „Preskočim ili smanjim dozu lijeka, jer smatram da mi lijek šteti.“; pitanje 4 „Smanjio/la ili prekinuo/la sam uzimanje nekog lijeka koji mi je trenutno propisan, jer smatram da mi ne pomaže.“; i pitanje 6 „Koliko Vam je teško voditi brigu o Vašoj terapiji? (Briga o terapiji uključuje sve radnje povezane s naručivanjem i preuzimanjem lijekova, svakodnevnim pripremanjem i primjenom lijeka)“), dok je I-CVI za preostalih pet pitanja bio od 0,95 do 0,976. Izračunat je i AVE-CVI, a iznosio je 0,975, što je potvrdilo sadržajnu valjanost upitnika od 8 pitanja (Prilog 3.). Sudionici su svoje odgovore poduprijeli kroz deset komentara, koji su se odnosili na moguće opcije za ponuđene odgovore (smanjivanje broja ponuđenih odgovora) ili mogućnosti jezičnog oblikovanja za koje su smatrali da će pitanja učiniti razumljivijima za pacijente.

Tablica 1. Karakteristike sudionika uključenih u procjenu sadržajne valjanosti

| Karakteristike sudionika | n=42 |
|---|---------------------|
| spol (ženski, %) | 36; 85,7% |
| dob (medijan, IQR) | 38,5 (34,5 – 44,25) |
| godine iskustva (medijan, IQR) | 13 (8,75 – 20) |
| najviši stupanj obrazovanja | |
| diplomski studij | 24; 57,1% |
| postdiplomski specijalistički studij ^a | 12; 28,6% |
| zdravstvena specijalizacija ^b | 4; 9,5% |
| doktorat | 2; 4,8% |
| polje zaposlenja | |
| javna ljekarna | 33; 78,6% |
| bolnička ljekarna | 6; 14,3% |
| industrija | 3; 7,1% |
| ^a jednogodišnji studij, ^b trogodišnje stažiranje u zdravstvu koje uključuje postdiplomski specijalistički studij, IQR – interquartile range (hrv. interkvartilni rasponi) | |

4.1.2. Konstruktna valjanost

Ljekarnici su prikupili podatke od 99 pacijenata. Nedostajala je minimalna količina podataka. Jedan unos imao je nepotpune sociodemografske podatke (nedostajalo je 1,01% podataka) dok su sva ostala pitanja bila odgovorena u potpunosti. Sljedeće karakteristike opisuju uključene pacijente: 64,6% su bile žene, imali su medijan godina 65,5 godina (IQR 61 – 77,25), medijan korištenih lijekova iznosio je pet lijekova (IQR 3 – 8) dnevno i 56,6% ih živi u centralnoj urbanoj Hrvatskoj. Koristili su razne lijekove, od kojih je većina bila za kardiovaskularni sustav (82,83% pacijenata), probavni sustav i metabolizam (65,66% pacijenata), živčani sustav (41,41% pacijenata) i respiratorni sustav (28,28% pacijenata). Daljnji detalji prikazani su u Tablici 2.

Uzorak od 99 pacijenata bio je prikladan za eksploratornu faktorsku analizu (EFA), što je potvrđeno zadovoljavajućom Kaiser-Meyer-Olkin mjerom (0,612), dok je Bartlettov test sferičnosti potvrdio faktorabilnost ($p < 0,001$). Uzimajući u obzir kriterije za zadržavanje pitanja i formiranje faktora, zadržano je sedam pitanja koja su formirala tri faktora. Pitanje 2 „*Smatram da mi nisu potrebni svi propisani lijekovi.*“ bilo je uklonjeno tijekom EFA zbog niskih vrijednosti faktorskih koeficijenata i utvrđenih više značajnih faktorskih koeficijenata (engl. *cross-loading*) (vrijednosti u rasponu od 0,303 do 0,331). Dva pitanja su pokazala više značajnih faktorskih koeficijenata (engl. *cross-loading*), s znatno većim vrijednostima u pripadajućem faktoru, pri čemu su za pitanje 1 („*Koliko ste puta propustili uzeti terapiju u posljednjih tjedan dana?*“) imalo vrijednosti faktorskih koeficijenata iznosile 0,389 i 0,797, a za pitanje 6 („*Koliko ste puta u posljednjih mjesec dana zbog velikih troškova (npr. visoka doplata), lijek koristili rjeđe ili manje?*“) -0,314 i 0,792. Odabrana trofaktorna ekstrakcijska analiza (engl. *three-factor extraction analysis*) objasnila je 73,40% varijance s 18% nesuvišnih ostataka s apsolutnim vrijednostima većim od 0,05. Tri faktora prikladno su imenovana: *Neadherencija uzrokovana odbojnošću* (sadrži pitanja 4, 5 i 6), *Neadherencija uslijed lagode* (sadrži pitanja 1, 3 i 8) i *Praktična neadherencija* (sadrži pitanje 7). Faktori s pripadajućim pitanjima, vrijednostima faktorskih koeficijenata te korelacijama pitanja i skale predstavljeni su u Tablici 3.

Tablica 2. Karakteristike sudionika uključenih u procjenu konstruktne valjanosti

| Karakteristike | n=99 |
|--|-------------------|
| Spol (ženski, %) | 64,6% |
| Dob (medijan, IQR) | 65,5 (61 – 77,25) |
| Broj lijekova (medijan, IQR) | 5 (3 – 8) |
| Stupanj obrazovanja (%) | |
| osnovna škola ^a | 21,4% |
| srednja škola ^b | 51% |
| viša škola ^c | 12,2% |
| fakultet | 15,3% |
| Status zaposlenosti (%) | |
| zaposlen | 34,7% |
| nezaposlen | 1% |
| mirovina | 64,3% |
| Bračni status (%) | |
| brak | 52% |
| vanbračna zajednica | 7,1% |
| rastavljen/a | 4,1% |
| udovac/ica | 29,6% |
| nije u vezi | 7,1% |
| Lokacija (%) | |
| središnja urbana | 56,6% |
| istočna ruralna | 28,3% |
| jugozapadna priobalna | 15,2% |
| Propisani lijekovi po skupinama ATK klasifikacijskog sustava (%) | |
| kardiovaskularni sustav | 82.83% |
| probavni sustav i metabolizam | 65.66% |
| živčani sustav | 41.41% |
| respiratorni sustav | 28.28% |
| antiinfektivi za sistemsku primjenu | 18.18% |
| krv i krvotvorni organi | 14.14% |
| spolno-mokraćni sustav i spolni hormoni | 14.14% |
| mišićno-skeletni sustav | 12.12% |
| osjetilni organi | 12.12% |
| sistemski hormonski pripravci | 11.11% |
| dermatološki pripravci | 9.09% |
| antineoplastični i imunomodulirajući agensi | 7.07% |
| ^a obavezno osmogodišnje obrazovanje ^b četverogodišnje obrazovanje ^c dvogodišnji ili trogodišnji program višeg obrazovanja, ATK – Anatomska Terapijska Kemijska, IQR - interquartile range (hrv. interkvartilni rasponi) | |

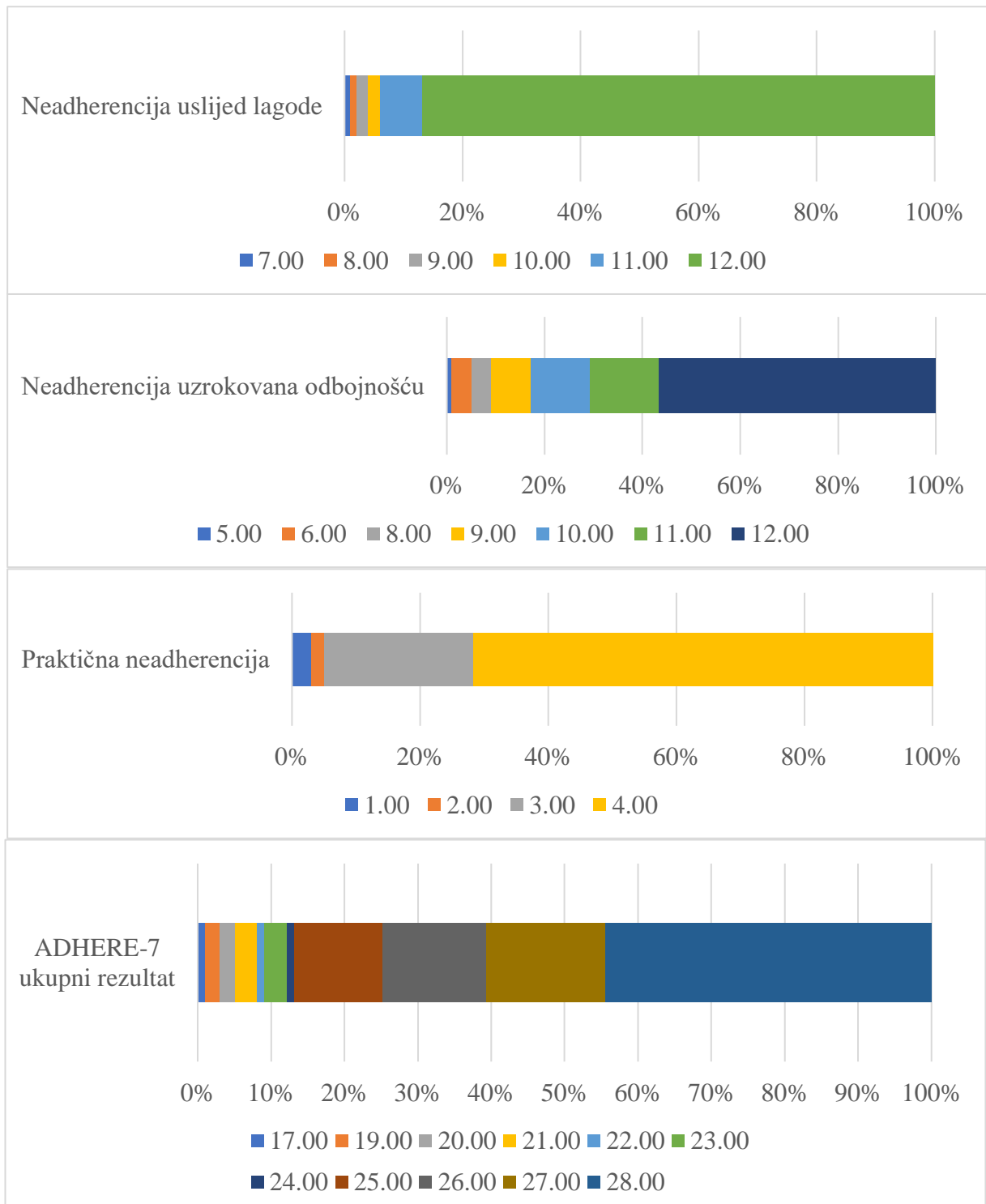
Tablica 3. Faktori i pripadajuća pitanja

| Faktor | Broj pitanja | Pitanje | Vrijednost punjenja faktorskog koeficijenta | Korelacija pitanja i skale |
|-------------------------------------|--------------|--|---|----------------------------|
| Neadherencija uzrokovana odbojnošću | 4 | Preskočim ili smanjim dozu lijeka, jer smatram da mi lijek šteti. | 0,745 | 0,569 |
| | 5 | Smanjio/la ili prekinuo/la sam uzimanje nekog lijeka koji mi je trenutno propisan, jer smatram da mi ne pomaže. | 0,725 | 0,452 |
| | 6 | Koliko ste puta u posljednjih mjesec dana zbog velikih troškova (npr. visoka doplata), lijek koristili rjeđe ili manje? | 0,792 | 0,307 |
| Neadherencija uslijed lagode | 1 | Koliko ste puta propustili uzeti terapiju u posljednjih tjedan dana? | 0,909 | 0,613 |
| | 3 | Kad se osjećam dobro izostavim ili smanjim uzimanje propisanog lijeka. | 0,797 | 0,616 |
| | 8 | Koliko ste puta u posljednjih mjesec dana zaboravili uzeti svoju terapiju? | 0,726 | 0,540 |
| Praktična neadherencija | 7 | Koliko Vam je teško voditi brigu o Vašoj terapiji? (Briga o terapiji uključuje sve radnje povezane s naručivanjem i preuzimanjem lijekova, svakodnevnim pripremanjem i primjenom lijeka) | 0,881 | / |

4.1.3. Vrednovanje odgovora

U vrednovanju odgovora odabran je jednostavan neponderiran pristup. Svako od sedam pitanja moglo je dobiti od 1 do 4 boda, a zbroj bodova svih pitanja dao bi ukupan rezultat upitnika, pri čemu viši rezultati ukazuju na višu razinu adherencije. Prosječni ukupni rezultat cijelog ADHERE-7 upitnika je bio $26,27 \pm 2,41$, pri čemu je najniži rezultat iznosio 17, a najviši 28. Za faktor *Neadherencije uzrokovana odbojnošću* prosječni rezultat bio je $10,98 \pm 1,66$ (s rasponom od 5 do 12), za faktor *Neadherencije uslijed lagode* prosječni rezultat bio je $11,74 \pm 0,83$ (s rasponom od 5 do 12), a za faktor *Praktične neadherencije* prosječni rezultat bio je 3,63

$\pm 0,68$ (s rasponom od 1 do 4). Slika 4. prikazuje raspodjelu rezultata za svaki pojedini faktor, kao i za cijeli upitnik.



Slika 4. Raspodjela po faktorima i rezultati upitnika

4.1.4. Kriterijska valjanost

Rezultati ADHERE-7 statistički su značajno korelirali s rezultatima MARS-5 upitnika. Viši rezultati u ADHERE-7 upitniku mogli su se povezati s višim rezultatima u MARS-5 upitniku pri čemu je određen Spearmanov Rho ($\rho = 0.765$; $p < 0.001$).

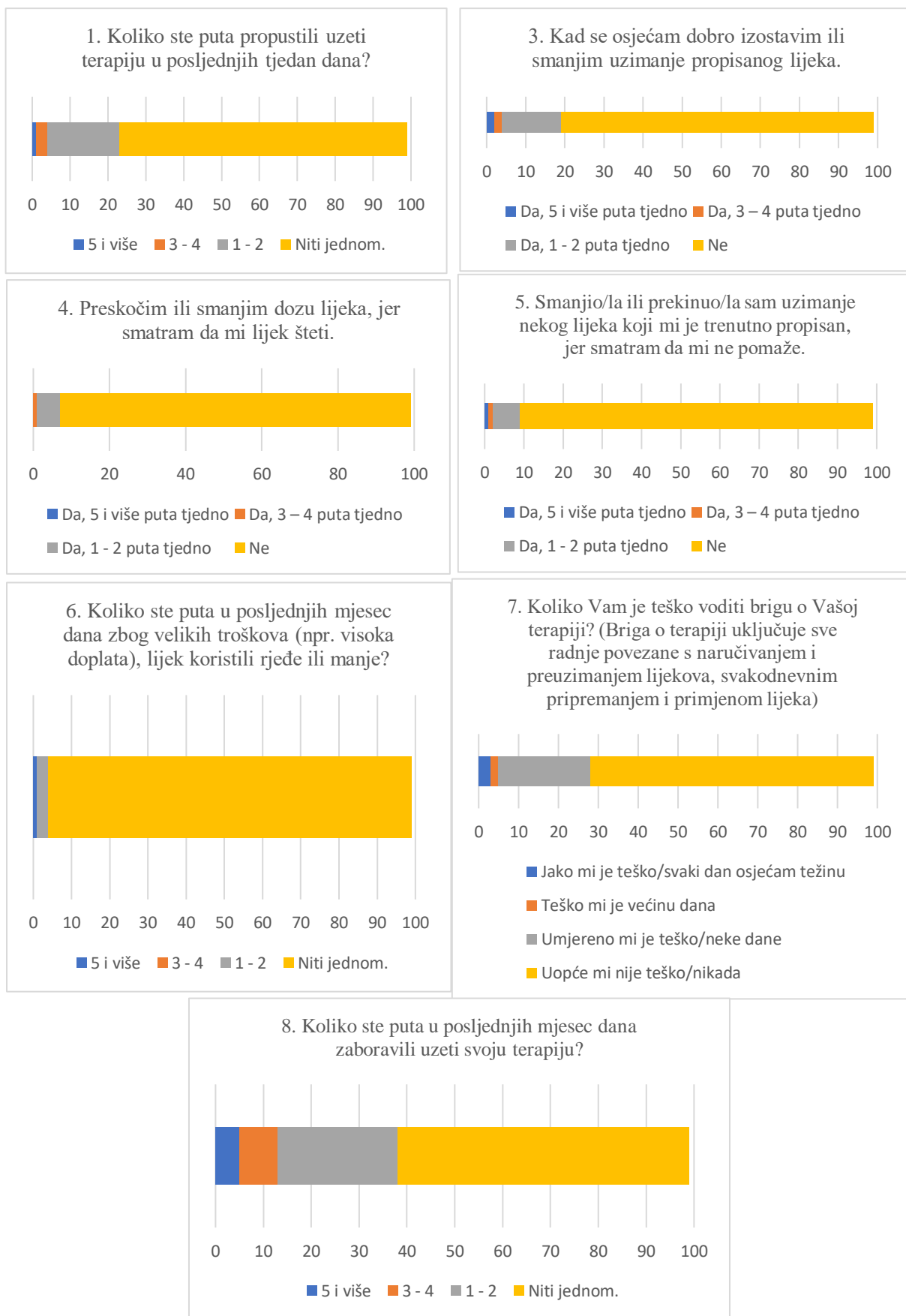
Za usporedbu s objektivnim mjerenjima, odnosno PDC, podaci su bili dostupni za 57 od 99 sudionika. Kao granične točke u obzir su uzete vrijednosti medijana rezultata ADHERE-7 i PDC. Vrijednosti ispod medijana smatrale su se „niskom adherencijom“, a vrijednosti iznad medijana smatrale su se „visokom adherencijom“. Korelacijska analiza određivanja Goodman-Kruskalovog G pokazatelja indeksa asocijacije (engl. *Goodman-Kruskal Gamma rank correlation coefficient*) pokazala je snažnu pozitivnu korelaciju rezultata ADHERE-7 i PDC vrijednosti ($G = 0,586$; $p = 0,015$). Medijan rezultata ADHERE-7 bio je 27 (IQR 25-28), a medijan PDC vrijednosti bio je 0,94 (IQR 0,88 – 0,99).

4.1.5. Pouzdanost

Cronbachov alfa koeficijent, koji je analiziran da bi se procijenila unutarnja dosljednost, pokazao je vrijednost 0,617 za faktor *Neadherencija uzrokovana odbojnošću*, a 0,714 za faktor *Neadherencija uslijed lagode*, ukazujući na dobru unutarnju dosljednost. Nijedno pitanje iz nijednog faktora svojim uklanjanjem nije povećalo alfa koeficijent tako da je svih sedam pitanja zadržano u upitniku. Farmaceutima nije rečeno da mjere vrijeme potrebno za ispuniti upitnik, ali je većina prijavila da je pacijentima trebalo manje od pet minuta za cijeli upitnik (sociodemografski upitnik, MARS-5, ADHERE-7) te otprilike jedna minuta za ispunjavanje ADHERE-7 upitnika. Težinski Cohenov kappa koeficijent, analiziran da bi se procijenila podudarnost među odgovorima istih pacijenata koji su upitnik ispunili dva puta u razmaku od dva tjedna, za pitanje 1. je iznosio 0,2 (slaba podudarnost), za pitanje 3., 4., 5. i 6. je iznosio 1,0 (vrlo dobra podudarnost), za pitanje 7. je iznosio 0,828 (vrlo dobra podudarnost) te za pitanje 8. je iznosio 0,744 (dobra podudarnost). Izračunat je i Goodman-Kruskalov G pokazatelj (indeks asocijacije) za pojedine faktore te za cijeli upitnik. Za faktor *Neadherencije uzrokovane odbojnošću* nije bilo moguće provesti statistički test jer su pitanja u ovom faktoru ispunjena identično, a za faktore *Neadherencija uslijed lagode* i *Praktična neadherencija* indeks asocijacije je iznosio 1,0. Za cijeli upitnik indeks asocijacije je iznosio 0,871 ($P < 0,0001$) što ukazuje na zadovoljavajuću pouzdanost.

4.2. Samoprocjenjena adherencija istražena pomoću ADHERE-7 upitnika

Najširi spektar odgovora ponuđen je za pitanja 7 i 8, pri čemu je 23 pacijenata (23,23%) prijavilo da ponekad imaju problema s provođenjem svoje farmakoterapije, dva su prijavila probleme većinu dana (2,02%), a tri su prijavila probleme svaki dan (3,03%). Kad su bili upitani koliko su puta u posljednjih mjesec dana propustili uzeti svoj lijek/ove, 25 pacijenata (25,25%) prijavilo je da su zaboravili jednom ili dvaput, 8,08% tri do četiri puta, a 5,05% prijavilo je da su zaboravili uzeti lijek/ove pet ili više puta. Više razine adherencije prijavljene su kroz odgovore na pitanja 4, 5 i 6, gdje je većina sudionika odgovorila da nikada ne smanjuju dozu niti ne prestaju uzimati svoje lijekove jer se boje da im štete (92,92%), nisu učinkoviti (90,90%) ili zbog financijskog troška (95,95%). Ni za jedno pitanje nije postojala statistički značajna razlika u odgovorima pacijenata s obzirom na spol, dobne skupine, broj lijekova u terapiji, bračni status ili lokaciju. Slika 5. grafički prikazuje odgovore na pitanja unutar ADHERE-7 upitnika.



Slika 5. Odgovori na ADHERE-7 upitnik

4.3. Rasprava

U ovom istraživanju razvijen je novi upitnik za samoprocjenu adherencije s ciljem jednostavne i brze procjene implementacijske faze adherencije i potencijalnih razloga za neupornost i prekid terapije (Ellis i sur., 2023). Analiza valjanosti ukazala je na prihvatljivu izravnu i sadržajnu valjanost, kao i kriterijsku valjanost, pri čemu su rezultati ADHERE-7 upitnika pokazali korelaciju i sa drugim upitnikom na temelju samoprocjene, MARS-5, kao i sa objektivnom mjerom, PDC, prikupljenom iz kartica pacijenata iz ljekarni u kojima je ispitivanje provedeno. Mjere adherencije prema lijekovima kao što je PDC ili omjer dana u kojima je pacijent u posjedu lijeka s brojem dana u promatranom periodu (engl. *medication possession ratio*) mogu biti korisna strategija za provjeravanje neadherencije, a kombiniranje rezultata jedne takve objektivne mjere sa odgovorima na kratki upitnik o adherenciji na temelju samoprocjene kao što je ADHERE-7 može pomoći zdravstvenim radnicima steći bolji uvid u razloge bitne pacijentu zbog kojih dolazi do neadherencije (Kharmats i sur., 2023). Analiza konstruktne valjanosti pokazala je da pitanja mogu biti grupirana i podijeljena na tri faktora: *Neadherencija uzrokovana odbojnošću*, *Neadherencija uslijed lagode* i *Praktična neadherencija*. Faktor *Neadherencija uzrokovana odbojnošću* ispituje potencijalne nepoželjne razloge koji su doveli do neadherencije, kao što su doživljavanje štetnih učinaka lijeka, asociranje lijekova sa štetnim ili negativnim iskustvima ili strah od nepoželjnih posljedica. Faktor *Neadherencija uslijed lagode* istražuje aspekte adherencije povezane s previdima ili nesvjesnom neadherencijom te percepcijom da neadherencija nije problematična. Faktor *Praktične neadherencije* istražuje kako svojstva životnog stila, rutina, pristupačnost terapije i upravljanje vlastitim sposobnostima utječu na neadherenciju. Osim što je subjektivan, koncept adherencije prema lijekovima je izrazito složen te je pod utjecajem brojnih međusobno povezanih odrednica (Foley i sur., 2023). Zdravstveni radnici adherenciju prema lijekovima gledaju i procjenjuju s drugim ciljevima i iz drugačije perspektive nego pacijenti, što može dovesti do potencijalnih razlika u percepciji neadherencije kao i važnosti razloga za odstupanje u bilo kojoj fazi adherencije (Darbishire i Mashrah., 2018; Burnier i sur., 2021). To bi moglo objasniti zašto su pitanja koja procjenjuju nenamjernu i namjernu neadherenciju (odnosno pitanje 3 i pitanje 8) rotirala u isti faktor. Kvalitativna studija o perspektivama pacijenata i pružatelja zdravstvene skrbi o neadherenciji prema uzimanju lijekova podupire tezu preklapanja različitih odrednica u modelu neadherencije prema uzimanju lijekova (Hamilton i sur., 2022). Na primjer, socijalne odrednice zdravlja, kao što je financijsko opterećenje ili teret politerapije, promatrane su kao dio nenamjerne neadherencije, dok se u upotrebi ADHERE-7 upitnika financijsko opterećenje promatralo kao

dio namjerne neadherencije kao posljedica nesklonosti uzimanju terapije. Bez obzira na to, jedinstveni faktori u ADHERE-7 doprinose boljem razumijevanju neadherencije te su u skladu s novijim teorijskim modelima koji objašnjavaju ponašanja vezana uz adherenciju prema uzimanju lijekova (Ge i sur., 2023; Unni i Bae, 2022).

Pitanja koja sačinjavaju ADHERE-7 upitnik pokrivaju raspon adherencijskih koncepata, uključujući namjernu i nenamjernu adherenciju, percepciju štetnosti lijekova ili njihove nužnosti, financijske aspekte te sposobnost upravljanjem farmakoterapijom, osiguravajući na taj način inkluzivan pristup temi (Chan i sur., 2020; Kvarnström i sur., 2021). ADHERE-7 može se pozicionirati i promatrati kroz *Perceptions and Practicalities Approach* (PaPa) teorijski okvir te se osvrće i na mogućnost i na motivaciju za adherenciju, pri čemu pomaže pružateljima zdravstvene skrbi da identificiraju potencijalne okidače i stvore prilike za rješavanje neadherencije (Stewart i sur., 2023; Horne i sur., 2019). Važno je usporediti ADHERE-7 i sa ostalim dostupnim upitnicima. Na primjer, SEAMS, ARMS i MMAS-4 imaju manje domena odnosno faktora od ADHERE-7, dok *Hill-Bone Compliance Scale*, DAI te *Personal Evaluation of Transitions in Treatment Questionnaire* (PETiT) imaju znatno više domena, veću kompleksnost ili su specifični za pojedinu bolest ili lijek, što ograničava mogućnost generalne upotrebe te jednostavnost upotrebe (Nassar i sur., 2022; Morisky i sur., 1986; Hogan i sur., 1983; Svarstad i sur., 1999; Kripalani i sur., 2009; Kim i sur., 2000; Risser i sur., 2007). Moriskyjev MMAS-4 istražuje adherencijske barijere, ali ne ulazi u razloge nenamjerne adherencije, DAI procjenjuje stavove, ali može precijeniti suradljivost, a BMQ može istražiti samoučinkovitost, ali je težak za vrednovanje te je namijenjen pacijentima sa kompleksnim/opsežnim režimima farmakoterapije. Upitnici poput SEAMS, 15-STARS ili *OsloMet Adherence to medication Survey* (OMAS-37) upitnika imaju više pitanja te mogu zahtijevati dodatno vrijeme za ispunjavanje i završnu procjenu (Arnet i sur., 2024; Larsen i sur., 2022). Kratkoća ADHERE-7 upitnika pomaže s praktičnosti u svakodnevnoj primjeni, što povećava vjerojatnost da će ga i pacijenti i kliničari koristiti. Svestranost upitnika znači da ga mogu koristiti različiti zdravstveni radnici i/ili istraživači. Na primjer, lako ga se može implementirati u javne ljekarne, ordinacije liječnika opće medicine, a može biti primijenjen i tijekom usklađivanja lijekova u bolničkom okruženju ili korišten od strane medicinskog osoblja koje provodi kućnu njegu. Glavni cilj ADHERE-7 upitnika je premostiti jaz između praktične upotrebljivosti i sveobuhvatne procjene te na taj način poboljšati upravljanje izazovima vezanima uz adherenciju prema lijekovima. Razumijevanje individualnog ponašanja i stavova pacijenta prema adherenciji prema uzimanju lijekova omogućuje kreiranje personaliziranog pristupa borbi s problemima koje donosi neadherencija. Na primjer, strategije za nositi se s

Neadherencijom uzrokovanom odbojnošću mogle bi obuhvaćati sljedeće: pružanje detaljne edukacije pacijentima o koristima i rizicima lijekova, preporučanje i propisivanje alternativnih lijekova s manje nuspojave ili implementiranje psihološke potpore ili savjetovanja kako bi se pokušali riješiti strahovi i netočne predodžbe. S druge strane, pacijenti koji imaju problema s *Neadherencijom uslijed lagode* mogli bi imati koristi od korištenja podsjetnika, kao što su alarmi, aplikacije ili označenih spremnika za organizaciju lijekova, edukacije o važnosti konzistentne adherencije prema uzimanju lijekova te redovitih kontrola i nadzora kako bi se poduprijele adherentna ponašanja. Nadalje, strategije za nošenje s *Praktičnom neadherencijom* mogle bi uključivati pojednostavljivanje režima doziranja lijekova (npr. doziranje jednom dnevno) i vođenje brige o tome da su lijekovi priuštivi i dostupni.

Snage i ograničenja

Razvoj i validacija ADHERE-7 upitnika provedeni su na uzorku građana iz iste države i na istom jeziku, što se može okarakterizirati kao ograničenje, koje onemogućuje potencijalnu generalizaciju na druge/drukčije kulturalne zdravstvene skupine. Kulturalni, jezični i društveni faktori mogu utjecati na obrasce ponašanja sudionika vezane uz adherenciju, a posljedično i na njihovo razumijevanje neadherencije (McQuaid i Landier, 2018). Karakteristike pacijenata, uključujući širok raspon dobi (19 – 95 godina), statusa obrazovanja, statusa zaposlenosti te broja lijekova u terapiji (1 – 16 lijekova), kao i prikladna analiza pouzdanosti i prikladna Kaiser–Meyer–Olkin mjera, ukazuju na to da je uzorak bio prikladan za analizu. Dok se veličina korištene skupine ispitanika (40 za farmaceute i 99 za pacijente) može smatrati relativno malom, COSMIN lista za dizajn studija za instrumente za mjerenje ishoda prijavljenih od strane pacijenata smatra ove veličine uzoraka prikladnima i vrlo dobrima za procjenu sadržajne, strukturalne i konstruktne valjanosti, što dodatno potvrđuje prikladnost veličine uzorka. Daljnje ograničenje moglo bi se ticati vrste pacijenata koji sudjeluju u istraživanju te potencijalni manjak raznolikosti u odgovorima na upitnik. Sudionici su bili pacijenti s čestim kroničnim bolestima, kao što su kardiovaskularne bolesti, liječene na razini primarne zdravstvene zaštite te koji su prijavljivali visoku adherenciju. Pacijenti s drukčijim komorbiditetima mogu imati različite adherencijske barijere (Kvarnström i sur., 2021) te bi se ovaj upitnik trebao koristiti na različitim razinama zdravstvene zaštite kako bi se potvrdila njegova prednost kao nespecifičnog upitnika primjenjivog na sve bolesti. Sva pitanja u ADHERE-7 su nespecifična za sve bolesti i sve lijekove, čime se osigurava da je upitnik primjenjiv na sve pacijente, razine zdravstvene zaštite i lijekove. Jednostavna i direktna formulacija pitanja jamči lake kulturalne i jezične prilagodbe. Buduće primjene upitnika mogle bi uključivati korištenje ADHERE-7 i u

istraživačkim i u zdravstvenim uvjetima, kao i moguću integraciju upitnika kao dio novijih digitalnih tehnologija (telemedicina, mobilne aplikacije, alati za upravljanje lijekovima...) kako bi se poboljšala adherencija prema uzimanju lijekova te njen nadzor (Van Boven i sur., 2021.; Mason i sur., 2022).

Kad uspoređujemo ADHERE-7 s ostalim dostupnim upitnicima koji u sveobuhvatnijoj mjeri ispituju adherenciju prema uzimanju lijekova, važno je istaknuti kratkoću upitnika (Larsen i sur., 2022), pri čemu se ne kompromitira sposobnost procjene važnih aspekata neadherencije. Većina sudionika prijavila je visoku adherenciju prema uzimanju lijekova, na što bi se moglo gledati kao pristranost uzorkovanja, odnosno neodgovaranja, budući da su podaci prikupljeni u javnim ljekarnama, a manja je vjerojatnost da će ljekarnu redovito posjećivati neadherentni pacijenti. Unatoč tome, čak i među uključenim sudionicima, ADHERE-7 upitnik pomogao je u identifikaciji pacijenata sa suboptimalnom adherencijom. Rezultati ADHERE-7 korelirali su i sa subjektivnom mjerom samoprocjene (MARS-5) i sa objektivnom mjerom (PDC), što ukazuje na zadovoljavajuću osjetljivost i zadovoljavajuću specifičnost.

5. ZAKLJUČAK

Ovo je istraživanje uključivalo razvoj novog upitnika za ispitivanje adherencije prema uzimanju lijekova na temelju samoprocjene, ADHERE-7, koji je pokazao zadovoljavajuće psihometrijske karakteristike. ADHERE-7 je jezgrovit i dobro prilagođen korisniku, a istovremeno nudi sveobuhvatan uvid u ponašanja pacijenta te potencijalne razloge za neadherenciju prema uzimanju lijekova. Ima potencijal za biti korišten kao dio rutinske provjere adherencije prema uzimanju lijekova u različitim kliničkim okruženjima, posljedično dozvoljavajući farmaceutima, liječnicima i ostalim pružateljima zdravstvene skrbi da ispitaju ili potvrde potencijalnu neadherenciju. ADHERE-7 pokriva razne aspekte, kao što su odbojnost, lagoda te praktični problemi, kao i namjernu i nenamjernu neadherenciju. Ovaj upitnik može poboljšati naše razumijevanje te upravljanje neadherencijom prema uzimanju lijekova – dobro istražen, ali i dalje nerazriješen problem.

6. PRILOZI

Prilog 1. Predložena pitanja za preliminarni upitnik

| Predloženo pitanje | Odgovor | Domene | Odabrano za daljnji razvoj | Preteča finalnog pitanja |
|--|----------------------------------|---|----------------------------|--|
| Smatrate li da Vam je propisano previše lijekova? | da/ne | svojstva terapije, perspektive pacijenata o lijekovima | da | Koliko ste puta propustili uzeti terapiju u posljednjih tjedan dana? |
| Koristite li podsjetnike za uzimanje terapije? | da/ne | svojstva terapije | ne | |
| Što učinite kad zaboravite uzeti lijek? | otvorenog tipa | bihevioralne osobine, vrste neadherencije | ne | |
| Kako upravljate svojom terapijom s obzirom na broj lijekova koji uzimate? | otvorenog tipa | perspektive pacijenata o lijekovima, bihevioralne osobine, svojstva terapije, vrste neadherencije | ne | |
| Mislite li da bi Vam dozator lijekova ili lista lijekova bili korisni? | da/ne | svojstva terapije, bihevioralne osobine | ne | Smatram da mi ne trebaju svi lijekovi koji su mi propisani. Ne trebam uzimati sve svoje lijekove. |
| Razumijete li svrhu i primjenu svojih lijekova? | da/ne | perspektive pacijenata o lijekovima, bihevioralne osobine | ne | |
| Imate li poteškoća s uzimanjem lijekova? | da/ne | bihevioralne osobine, svojstva terapije, perspektive pacijenata o lijekovima | da | |
| Jeste li zaboravili uzeti terapiju u zadnjih mjesec dana? | da/ne | vrste neadherencije | da | |
| U zadnjih mjesec dana, jeste li preskočili dozu lijeka zbog visokog troška, kako bi lijek „trajao duže“? | da/ne | svojstva terapije, bihevioralne osobine, vrste neadherencije, perspektive pacijenata o lijekovima | da | |
| Vjerujete li da Vam Vaša terapija pomaže? | da/ne | svojstva terapije, perspektive pacijenata o lijekovima | da | |
| Koristite li ove lijekove prvi puta? | da/ne | perspektive pacijenata o lijekovima, bihevioralne osobine | ne | |
| Ovi lijekovi propisani su po potrebi. Koliko često ih koristite? Koliko često Vam trebaju? | otvorenog tipa | bihevioralne osobine, vrste neadherencije | ne | Kad se osjećam dobro izostavim, preskočim ili smanjim dozu svog lijeka iako mi to nije preporučeno. |
| Razumijete li za što Vaš lijek služi? | da/ne | bihevioralne osobine, svojstva terapije | ne | |
| Znate li koliko dugo trebate uzimati ove lijekove? | da/ne | perspektive pacijenata o lijekovima, svojstva terapije | ne | |
| Jeste li primjetili da Vam neki lijekovi ne odgovaraju? | da/ne | svojstva terapije, perspektive pacijenata o lijekovima, vrste neadherencije, bihevioralne osobine | da | |
| Znate li zašto vam je ovaj lijek propisan? | da/ne | svojstva terapije | ne | Preskočim, smanjim ili prestanem uzimati svoj lijek, usprkos preporukama, jer se brinem da mi lijek šteti. |
| Koliko često preskočite ili ne uzmete lijek koji uzimate redovito? | otvorenog tipa / vremenska skala | vrste neadherencije | da | |
| Imate li neki razlog zašto preskačete doze lijeka? / Zašto propuštate uzeti svoj lijek? | otvorenog tipa | bihevioralne osobine, perspektive pacijenata o lijekovima | da | |

| | | | | |
|---|----------------------------------|---|----|---|
| Mijenjate li način uzimanja lijeka u odnosu na upute liječnika? Na primjer, uzimate li pola tablete umjesto cijele tablete? | da/ne | perspektive pacijenata o lijekovima, bihevioralne osobine | da | Smanjio sam i/ili prestao uzimati svoj lijek jer mi ne pomaže. Smanjio sam i/ili prestao uzimati svoj lijek jer nije učinkovit. |
| Koristite li lijek/ove redovito u skladu s dobivenim uputama? | da/ne | svojstva terapije s, vrst neadherencije | da | |
| Zaboravite li koristiti svoj/e lijek/ove? | da/ne | vrst neadherencije | da | |
| Prestanete li uzimati lijek u situacijama u kojima smatrate da Vam ne treba? | da/ne | perspektive pacijenata o lijekovima, bihevioralne osobine | da | Redovito uzimanje lijekova za mene je velik trošak pa ih uzimam rjeđe nego preporučeno. |
| Prestanete li uzimati lijek kad se ne osjećate dobro? | da/ne | perspektive pacijenata o lijekovima, bihevioralne osobine, vrst neadherencije | da | Redovito uzimanje lijekova za mene je velik trošak pa ih uzimam rjeđe ili u manjim količinama nego preporučeno. Uzimanje lijekova kao propisano za mene je značajan trošak pa ih uzimam rjeđe nego što bih trebao/la. |
| Uzimanje lijekova Vam stvara dodatni trošak, posljedično uzimate lijek manje nego preporučeno | da/ne | perspektive pacijenata o lijekovima, svojstva terapije | da | Zaboravim uzeti lijek jer sam prezauzet/a s drugim stvarima u životu. |
| Zaboravite li uzeti lijek kad ste na putu/kada niste kod kuće? | da/ne ili vremenska skala | svojstva terapije, bihevioralne osobine, vrste neadherencije | da | Zaboravljate li uzeti svoje lijekove? |
| Zaboravljate/teško vam se sjetiti svaki dan uzeti lijek | da/ne | svojstva terapije, bihevioralne osobine, vrste neadherencije | da | |
| Smatrate da uzimate previše lijekova | Likertova skala | perspektive pacijenata o lijekovima, svojstva terapije | da | |
| Koliko ste sigurni da Vam lijekovi pomažu? | Likertova skala | perspektive pacijenata o lijekovima | da | Teško mi je upravljati svojim lijekovima pa ih uzimam rjeđe nego preporučeno. |
| Koliko ste sigurni da Vam lijekovi štete? | Likertova skala | perspektive pacijenata o lijekovima | da | |
| Vjerujete da Vam lijekovi ne pomažu/nisu učinkoviti | Likertova skala | perspektive pacijenata o lijekovima | da | |
| Koliko puta ste propustili uzeti dozu lijeka u proteklom tjednu? | otvorenog tipa / vremenska skala | vrste neadherencije | da | |
| Kako se lijekovi uklapaju u vaš svakodnevni životni raspored? | otvorenog tipa | perspektive pacijenata o lijekovima, bihevioralne osobine | da | |
| Razumijete li zašto su Vam propisani ovi lijekovi? | da/ne | perspektive pacijenata o lijekovima, bihevioralne osobine | ne | Ne uzimam lijekove kao što mi je propisano jer mi je teško zapamtiti sve upute. |
| Preskočite li ikada namjerno dozu svog lijeka? | da/ne | vrste neadherencije | da | |
| Imate li problema upravljanjem svojim lijekovima? | da/ne | perspektive pacijenata o lijekovima, svojstva terapije, bihevioralne osobine | da | |

Prilog 2. Preliminarni upitnik

| # | Pitanje |
|---|--|
| 1 | Koliko ste puta propustili uzeti terapiju u posljednjih tjedan dana? |
| 2 | Smatram da mi nisu potrebni svi propisani lijekovi. |
| 3 | Kad se osjećam dobro izostavim ili smanjim uzimanje propisanog lijeka. |
| 4 | Preskočim ili smanjim dozu lijeka, jer smatram da mi lijek šteti. |
| 5 | Smanjio/la ili prekinuo/la sam uzimanje nekog lijeka koji mi je trenutno propisan, jer smatram da mi ne pomaže. |
| 6 | Koliko ste puta u posljednjih mjesec dana zbog velikih troškova (npr. visoka doplata), lijek koristili rjeđe ili manje? |
| 7 | Koliko Vam je teško voditi brigu o Vašoj terapiji? (Briga o terapiji uključuje sve radnje povezane s naručivanjem i preuzimanjem lijekova, svakodnevnim pripremanjem i primjenom lijeka) |
| 8 | Koliko ste puta u posljednjih mjesec dana zaboravili uzeti svoju terapiju? |

Prilog 3. Indeks sadržajne valjanosti pojedinih pitanja i cijelog upitnika

| Pitanje | Jasnoća pitanja | Relevantnost pitanja | Indeks sadržajne valjanosti pitanja |
|---|------------------------|-----------------------------|--|
| 1. Koliko ste puta propustili uzeti terapiju u posljednjih tjedan dana? | 41 | 42 | 0,975 |
| 2. Smatram da mi nisu potrebni svi propisani lijekovi. | 40 | 42 | 0,95 |
| 3. Kad se osjećam dobro izostavim ili smanjim uzimanje propisanog lijeka. | 41 | 42 | 0,976 |
| 4. Preskočim ili smanjim dozu lijeka, jer smatram da mi lijek šteti. | 42 | 42 | 1 |
| 5. Smanjio/la ili prekinuo/la sam uzimanje nekog lijeka koji mi je trenutno propisan, jer smatram da mi ne pomaže. | 42 | 42 | 1 |
| 6. Koliko ste puta u posljednjih mjesec dana zbog velikih troškova (npr. visoka doplata), lijek koristili rjeđe ili manje? | 40 | 41 | 0,95 |
| 7. Koliko Vam je teško voditi brigu o Vašoj terapiji? (Briga o terapiji uključuje sve radnje povezane s naručivanjem i preuzimanjem lijekova, svakodnevnim pripremanjem i primjenom lijeka) | 42 | 42 | 1 |
| 8. Koliko ste puta u posljednjih mjesec dana zaboravili uzeti svoju terapiju? | 41 | 40 | 0,95 |
| Prosječni indeks sadržajne valjanosti (valjanost skale) | 0,975 | | |

7. LITERATURA

Vrijens, B.; De Geest, S.; Hughes, D.A.; Przemyslaw, K.; Demonceau, J.; Ruppard, T.; Dobbels, F.; Fargher, E.; Morrison, V.; Lewek, P.; et al. (2012). A new taxonomy for describing and defining adherence to medications. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 73(5), 691-705. Dostupno na: [<https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2012.04167.x>] (Pristupljeno: 25.8.2024.).

Leung, J.; Baker, E.A.; Kim, A.H.J. Exploring intentional medication non-adherence in patients with systemic lupus erythematosus: the role of physician–patient interactions, *Rheumatology Advances in Practice*, Volume 5, Issue 1, 2021, rkaa078, Dostupno na: [<https://doi.org/10.1093/rap/rkaa078>] (Pristupljeno: 25.8.2024.).

WHO (World Health Organization). *Adherence to Long-Term Therapies: Evidence for Action*; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2003. Dostupno na: [<https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/42682/9241545992.pdf?sequence=1&isAllowed=y>] (Pristupljeno: 27.8.2024.)

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, R.A.; Jedraszewski, D.; Cotoi, C.; Haynes, R.B. Interventions for enhancing medication adherence. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 11. Art. No.: CD000011. DOI: 10.1002/14651858.CD000011.pub4. Dostupno na: [[Interventions for enhancing medication adherence - Nieuwlaat, R - 2014 | Cochrane Library](#)] (Pristupljeno: 29.8.2024.)

Stewart, S.J.F.; Moon, Z.; Horne, R. Medication Nonadherence: Health Impact, Prevalence, Correlates and Interventions. *Psychol. Health* 2023, 38, 726–765. Dostupno na: [[Full article: Medication nonadherence: health impact, prevalence, correlates and interventions \(tandfonline.com\)](#)] (Pristupljeno: 29.8.2024.)

Fischer, M. A.; Choudhry, N.K.; Brill, G.; Liberman, J.N.; Brennan, T. A.; Shrank, W. H. Trouble Getting Started: Predictors of Primary Medication Nonadherence. *The American Journal of Medicine*, 2011, Volume 124, Issue 11. Dostupno na: [[Trouble Getting Started: Predictors of Primary Medication Nonadherence - The American Journal of Medicine \(amjmed.com\)](https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2011.08.001)] (Pristupljeno: 29.8.2024.)

Khan, R.; Socha-Dietrich, K. Investing in medication adherence improves health outcomes and health system efficiency: Adherence to medicines for diabetes, hypertension, and hyperlipidaemia. *OECD Health Working Papers*, 2018, No. 105. Paris: OECD Publishing. Dostupno na: [<https://doi.org/10.1787/8178962c-en>] (Pristupljeno: 29.8.2024.)

Čulig, J. Patients' Adherence to Prescribed Medication. *J. Appl. Health Sci.*, 2018, 4, 7–14. Dostupno na: [[prijelom.indd \(jahs.eu\)](https://doi.org/10.1007/978-3-319-91111-1_1)] (Pristupljeno: 31.8.2024.)

Jug, J.; Prkačin, I. Adherence to the Antihypertensive Therapy—A View from the Family Medicine Perspective. *J. Hypertens.* 2022, 40, e311–e312. Dostupno na: [[Journal of Hypertension \(lww.com\)](https://doi.org/10.1097/HJT.0000000000000311)] (Pristupljeno: 31.8.2024.)

Ministarstvo zdravstva, Uvođenja sustava praćenja ishoda liječenja vanbolničkih pacijenata s naglaskom na kronične pacijente u javnim ljekarnama, <https://zdravlje.gov.hr/ministarstvo-zdravstva-ka0-korisnik-bespovratnih-sredstava/9-c5-1-r4-i5-uvodjenja-sustava-pracenja-ishoda-lijecenja-vanbolnickih-pacijenata-s-naglaskom-na-kronicne-pacijente-u-javnim-ljekarnama/5884> (Pristupljeno: 31.8.2024.)

Kardas, P.; Bago, M.; Barnestein-Fonseca, P.; Garuoliene, K.; Granas, A.G.; Gregório, J.; Hadžiabdić, M.O.; Kostalova, B.; Leiva-Fernández, F.; Lewek, P.; et al. Reimbursed Medication Adherence Enhancing Interventions in 12 European Countries: Current State of the Art and Future Challenges. *Front. Pharmacol.* 2022, 13, 944829. Dostupno na: [[Frontiers | Reimbursed medication adherence enhancing interventions in 12 european countries: Current state of the art and future challenges \(frontiersin.org\)](https://doi.org/10.3389/fphar.2022.944829)] (Pristupljeno: 31.8.2024.)

Kini, V.; Ho, P.M. Interventions to Improve Medication Adherence: A Review. *JAMA* 2018, 320, 2461–2473. Dostupno na: [[Interventions to Improve Medication Adherence: A Review - PubMed \(nih.gov\)](#)] (Pristupljeno: 31.8.2024.)

Andrzejczyk, A.; De Geest, S.; Lewek, P.; Mclachlan, S.; Morrison, V.; Ruppap, T.; Urquhart, J.; Vrijens, B. Ascertaining Barriers for Compliance: Policies for Safe, Effective and Cost-Effective Use of Medicines in Europe: Final Report of the ABC Project (Deliverable 7.1); The ABC Project Team; Medical University of Lodz: Lodz, Poland, 2012. Dostupno na: [[ABC Final.pdf \(abcproject.eu\)](#)] (Pristupljeno: 1.9.2024.)

Van Boven, J.F.M.; Tsiligianni, I.; Potočnjak, I.; Mihajlović, J.; Dima, A.L.; Nabergoj Makovec, U.; Ágh, T.; Kardas, P.; Ghiciuc, C.M.; Petrova, G.; et al. European Network to Advance Best Practices and Technology on Medication Adherence: Mission Statement. *Front. Pharmacol.* 2021, 12, 748702. Dostupno na: [[Frontiers | European Network to Advance Best Practices and Technology on Medication Adherence: Mission Statement \(frontiersin.org\)](#)] (Pristupljeno: 1.9.2024.)

Wheat, L.; Roane, T.E.; Connelly, A.; Zeigler, M.; Wallace, J.; Kim, J.H.; Segal, R. Using a Pharmacist–Community Health Worker Collaboration to Address Medication Adherence Barriers. *J. Am. Pharm. Assoc.* 2020, 60, 1009–1014. Dostupno na: [[Using a pharmacist–community health worker collaboration to address medication adherence barriers - Journal of the American Pharmacists Association \(japha.org\)](#)] (Pristupljeno: 1.9.2024.)

Torres-Robles, A.; Benrimoj, S.I.; Gastelurrutia, M.A.; Martinez-Martinez, F.; Peiro, T.; Perez-Escamilla, B.; Rogers, K.; Valverde-Merino, I.; Varas-Doval, R.; Garcia-Cardenas, V. Effectiveness of a Medication Adherence Management Intervention in a Community Pharmacy Setting: A Cluster Randomised Controlled Trial. *BMJ Qual. Saf.* 2022, 31, 105–115. Dostupno na: [[Effectiveness of a medication adherence management intervention in a community pharmacy setting: a cluster randomised controlled trial | BMJ Quality & Safety](#)] (Pristupljeno: 1.9.2024.)

Marcum, Z.A.; Jiang, S.; Bacci, J.L.; Ruppap, T.M. Pharmacist-Led Interventions to Improve Medication Adherence in Older Adults: A Meta-Analysis. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2021, 69, 3301–3311. Dostupno na: [[Pharmacist-led interventions to improve medication adherence in](#)

[older adults: A meta-analysis - Marcum - 2021 - Journal of the American Geriatrics Society - Wiley Online Library](#)] (Pristupljeno: 1.9.2024.)

Nassar, R.I.; Basheti, I.A.; Saini, B. Exploring Validated Self-Reported Instruments to Assess Adherence to Medications Used: A Review Comparing Existing Instruments. *Patient Prefer. Adherence* 2022, 16, 503–513. Dostupno na: [[Assessing adherence to medications used | PPA \(dovepress.com\)](#)] (Pristupljeno: 1.9.2024.)

Anghel, L.A.; Farcas, A.M.; Oprean, R.N. An Overview of the Common Methods Used to Measure Treatment Adherence. *Med. Pharm. Rep.* 2019, 92, 117–122. Dostupno na: [[1201-2. Article Text - Manuscript-7413-1-10-20190425.pdf](#)] (Pristupljeno: 2.9.2024.)

Rickles, N.M.; Mulrooney, M.; Sobieraj, D.; Hernandez, A.V.; Manzey, L.L.; Gouveia-Pisano, J.A.; Townsend, K.A.; Luder, H.; Cappelleri, J.C.; Possidente, C.J. A Systematic Review of Primary Care-Focused, Self-Reported Medication Adherence Tools. *J. Am. Pharm. Assoc.* 2023, 63, 477–490.e1. Dostupno na: [[A systematic review of primary care-focused, self-reported medication adherence tools - Journal of the American Pharmacists Association \(japha.org\)](#)] (Pristupljeno: 2.9.2024.)

Khoiry, Q.A.; Alfian, S.D.; van Boven, J.F.M.; Abdulah, R. Self-Reported Medication Adherence Instruments and Their Applicability in Low-Middle Income Countries: A Scoping Review. *Front. Public Health* 2023, 11, 1104510. Dostupno na: [[Frontiers | Self-reported medication adherence instruments and their applicability in low-middle income countries: a scoping review \(frontiersin.org\)](#)] (Pristupljeno: 2.9.2024.)

Byerly, M.J.; Nakonezny, P.A.; Rush, A.J. The Brief Adherence Rating Scale (BARS) Validated against Electronic Monitoring in Assessing the Antipsychotic Medication Adherence of Outpatients with Schizophrenia and Schizoaffective Disorder. *Schizophr. Res.* 2008, 100, 60–69. Dostupno na: [[The Brief Adherence Rating Scale \(BARS\) validated against electronic monitoring in assessing the antipsychotic medication adherence of outpatients with schizophrenia and schizoaffective disorder - ScienceDirect](#)] (Pristupljeno: 2.9.2024.)

Arnet, I.; Sahm, L.J.; Gregório, J.; Tuula, A.; Krüger, M.; Wurmbach, V.S.; Hoti, K.; Schulz, M.; Eickhoff, C. Development and Validation of the 15-STARs—A Novel Self-Report Pharmacy-Based Questionnaire to Screen for Medication Non-Adherence. *Res. Soc. Adm. Pharm.* 2024, 20, 308–320. Dostupno na: [[Development and validation of the 15-STARs - A novel self-report pharmacy-based questionnaire to screen for medication non-adherence - ScienceDirect](#)] (Pristupljeno: 2.9.2024.)

McMillan, S.S.; Kelly, F.; Sav, A.; Kendall, E.; King, M.A.; Whitty, J.A.; Wheeler, A.J. Using the Nominal Group Technique: How to Analyse across Multiple Groups. *Health Serv. Outcomes Res. Methodol.* 2014, 14, 92–108. Dostupno na: [[Using the Nominal Group Technique: how to analyse across multiple groups | Health Services and Outcomes Research Methodology \(springer.com\)](#)] (Pristupljeno: 7.9.2024.)

Boateng, G.O.; Neilands, T.B.; Frongillo, E.A.; Melgar-Quiñonez, H.R.; Young, S.L. Best Practices for Developing and Validating Scales for Health, Social, and Behavioral Research: A Primer. *Front. Public Health* 2018, 6, 149. Dostupno na: [[Frontiers | Best Practices for Developing and Validating Scales for Health, Social, and Behavioral Research: A Primer \(frontiersin.org\)](#)] (Pristupljeno: 9.9.2024.)

Pednekar, P.P.; Agh, T.; Malmenäs, M.; Raval, A.D.; Bennett, B.M.; Borah, B.J.; Hutchins, D.S.; Manias, E.; Williams, A.F.; El Hiligsmann, M.; et al. Methods for Measuring Multiple Medication Adherence: A Systematic Review—Report of the ISPOR Medication Adherence and Persistence Special Interest Group. *Value Health* 2019, 22, 139–156. Dostupno na: [[Methods for Measuring Multiple Medication Adherence: A Systematic Review—Report of the ISPOR Medication Adherence and Persistence Special Interest Group - Value in Health \(valueinhealthjournal.com\)](#)] (Pristupljeno: 9.9.2024.)

Walsh, C.A.; Bennett, K.E.; Wallace, E.; Cahir, C. Identifying Adherence Patterns across Multiple Medications and Their Association with Health Outcomes in Older Community-Dwelling Adults with Multimorbidity. *Value Health* 2020, 23, 1063–1071. Dostupno na: [[Identifying Adherence Patterns Across Multiple Medications and Their Association With](#)

[Health Outcomes in Older Community-Dwelling Adults With Multimorbidity - Value in Health \(valueinhealthjournal.com\)](#)] (Pristupljeno: 9.9.2024.)

Foley, L.; Doherty, A.S.; Wallace, E.; Boland, F.; Hynes, L.; Murphy, A.W.; Molloy, G.J. Exploring the Multidimensional Relationship between Medication Beliefs and Adherence to Medications among Older Adults Living with Multimorbidity Using Polynomial Regression: An Observational Cohort Study. *Ann. Behav. Med.* 2023, 57, 561–570. Dostupno na: [\[Exploring the Multidimensional Relationship Between Medication Beliefs and Adherence to Medications Among Older Adults Living With Multimorbidity Using Polynomial Regression: An Observational Cohort Study | Annals of Behavioral Medicine | Oxford Academic \(oup.com\)\]](#) (Pristupljeno: 9.9.2024)

Jüngst, C.; Gräber, S.; Simons, S.; Wedemeyer, H.; Lammert, F. Medication Adherence among Patients with Chronic Diseases: A Survey-Based Study in Pharmacies. *QJM Int. J. Med.* 2019, 112, 505–512. Dostupno na: [\[Medication adherence among patients with chronic diseases: a survey-based study in pharmacies | QJM: An International Journal of Medicine | Oxford Academic \(oup.com\)\]](#) (Pristupljeno: 9.9.2024.)

Kardas, P. From Non-Adherence to Adherence: Can Innovative Solutions Resolve a Longstanding Problem? *Eur. J. Intern. Med.* 2024, 119, 6–12. Dostupno na: [\[From non-adherence to adherence: Can innovative solutions resolve a longstanding problem? - European Journal of Internal Medicine \(ejinme.com\)\]](#) (Pristupljeno: 9.9.2024.)

Gast, A.; Mathes, T. Medication Adherence Influencing Factors—An (Updated) Overview of Systematic Reviews. *Syst. Rev.* 2019, 8, 1–17. Dostupno na: [\[Medication adherence influencing factors—an \(updated\) overview of systematic reviews | Systematic Reviews | Full Text \(biomedcentral.com\)\]](#) (Pristupljeno: 9.9.2024.)

Kvarnstrom, K.; Airaksinen, M.; Liira, H. Barriers and Facilitators to Medication Adherence: A Qualitative Study with General Practitioners. *BMJ Open* 2018, 8, e015332. Dostupno na: [\[Barriers and facilitators to medication adherence: a qualitative study with general practitioners | BMJ Open\]](#) (Pristupljeno: 9.9.2024.)

Peh, K.Q.E.; Kwan, Y.H.; Goh, H.; Ramchandani, H.; Phang, J.K.; Lim, Z.Y.; Loh, D.H.F.; Østbye, T.; Blalock, D.V.; Yoon, S.; et al. An Adaptable Framework for Factors Contributing to Medication Adherence: Results from a Systematic Review of 102 Conceptual Frameworks. *J. Gen. Intern. Med.* 2021, 36, 2784–2795. Dostupno na: [[An Adaptable Framework for Factors Contributing to Medication Adherence: Results from a Systematic Review of 102 Conceptual Frameworks | Journal of General Internal Medicine \(springer.com\)](#)] (Pristupljeno: 9.9.2024.)

Ge, L.; Heng, B.H.; Yap, C.W. Understanding Reasons and Determinants of Medication Non-Adherence in Community-Dwelling Adults: A Cross-Sectional Study Comparing Young and Older Age Groups. *BMC Health Serv. Res.* 2023, 23, 905. Dostupno na: [[Understanding reasons and determinants of medication non-adherence in community-dwelling adults: a cross-sectional study comparing young and older age groups | BMC Health Services Research | Full Text \(biomedcentral.com\)](#)] (Pristupljeno: 9.9.2024.)

Easthall, C.; Barnett, N. Using Theory to Explore the Determinants of Medication Adherence; Moving Away from a One-Size-Fits-All Approach. *Pharmacy* 2017, 5, 50. Dostupno na: [[Pharmacy | Free Full-Text | Using Theory to Explore the Determinants of Medication Adherence; Moving Away from a One-Size-Fits-All Approach \(mdpi.com\)](#)] (Pristupljeno: 9.9.2024.)

Pagès-Puigdemont, N.; Tuneu, L.; Masip, M.; Valls, P.; Puig, T.; Mangués, M.A. Determinants of Medication Adherence among Chronic Patients from an Urban Area: A Cross-Sectional Study. *Eur. J. Public Health* 2019, 29, 419–424. Dostupno na: [[Determinants of medication adherence among chronic patients from an urban area: a cross-sectional study | European Journal of Public Health | Oxford Academic \(oup.com\)](#)] (Pristupljeno: 9.9.2024.)

Kripalani, S.; Risser, J.; Gatti, M.E.; Jacobson, T.A. Development and Evaluation of the Adherence to Refills and Medications Scale (ARMS) among Low-Literacy Patients with Chronic Disease. *Value Health* 2009, 12, 118–123. Dostupno na: [[Development and Evaluation of the Adherence to Refills and Medications Scale \(ARMS\) among Low-Literacy Patients with Chronic Disease \(valueinhealthjournal.com\)](#)] (Pristupljeno: 9.9.2024.)

Kim, M.T.; Hill, M.N.; Bone, L.R.; Levine, D.M. Development and Testing of the Hill-Bone Compliance to High Blood Pressure Therapy Scale. *Prog. Cardiovasc. Nurs.* 2000, 15, 90–96. Dostupno na: [[Development and Testing of the Hill-Bone Compliance to High Blood Pressure Therapy Scale - Kim - 2000 - Progress in Cardiovascular Nursing - Wiley Online Library](#)] (Pristupljeno: 9.9.2024.)

Risser, J.; Jacobson, T.A.; Kripalani, S. Development and Psychometric Evaluation of the Self-Efficacy for Appropriate Medication Use Scale (SEAMS) in Low-Literacy Patients with Chronic Disease. *J. Nurs. Meas.* 2007, 15, 203–219. Dostupno na: [[Development and Psychometric Evaluation of the Self-Efficacy for Appropriate Medication Use Scale \(SEAMS\) in Low-Literacy Patients With Chronic Disease | Springer Publishing](#)] (Pristupljeno: 9.9.2024.)

Krousel-Wood, M.; Islam, T.; Webber, L.S.; Re, R.N.; Morisky, D.E.; Muntner, P. New Medication Adherence Scale versus Pharmacy Fill Rates in Hypertensive Seniors. *Am. J. Manag. Care* 2009, 15, 59–66.

Unni, E.J.; Sternbach, N.; Goren, A. Using the Medication Adherence Reasons Scale (MAR-Scale) to Identify the Reasons for Non-Adherence across Multiple Disease Conditions. *Patient Prefer. Adherence* 2019, 13, 993–1004. Dostupno na: [[Using the Medication Adherence Reasons Scale \(MAR-Scale\) to identify t | PPA \(dovepress.com\)](#)] (Pristupljeno: 9.9.2024.)

Chan, A.H.Y.; Horne, R.; Hankins, M.; Chisari, C. The Medication Adherence Report Scale: A Measurement Tool for Eliciting Patients' Reports of Nonadherence. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2020, 86, 1281–1288. Dostupno na: [[The Medication Adherence Report Scale: A measurement tool for eliciting patients' reports of nonadherence - Chan - 2020 - British Journal of Clinical Pharmacology - Wiley Online Library](#)] (Pristupljeno: 9.9.2024.)

Terwee, C.B.; Prinsen, C.A.C.; Chiarotto, A.; Westerman, M.J.; Patrick, D.L.; Alonso, J.; Bouter, L.M.; de Vet, H.C.W.; Mokkink, L.B. COSMIN Methodology for Evaluating the Content Validity of Patient-Reported Outcome Measures: A Delphi Study. *Qual. Life Res.* 2018, 27, 1159–1170. Dostupno na: [[COSMIN methodology for evaluating the content validity of patient-reported outcome measures: a Delphi study | Quality of Life Research \(springer.com\)](#)] (Pristupljeno: 9.9.204.)

Piedmont, R.L. Criterion Validity. *Encycl. Qual. Life Well-Being Res.* 2014, 1348. Dostupno na: [[Criterion Validity | SpringerLink](#)] (Pristupljeno: 9.9.2024.)

Saiful, M.; Yusoff, B. ABC of Content Validation and Content Validity Index Calculation. *Artic. Educ. Med. J.* 2019, 11, 49–54. Dostupno na: [[EIMJ20191102_06.pdf \(usm.my\)](#)] (Pristupljeno: 9.9.2024.)

Almanasreh, E.; Moles, R.; Chen, T.F. Evaluation of Methods Used for Estimating Content Validity. *Res. Soc. Adm. Pharm.* 2019, 15, 214–221. Dostupno na: [[Evaluation of methods used for estimating content validity - ScienceDirect](#)] (Pristupljeno: 9.9.2024.)

Ali Memon, M.; Ting, H.; Cheah, J.-H.; Thurasamy, R.; Chuah, F.; Cham, T.H. Sample Size for Survey Research: Review and Recommendations. *J. Appl. Struct. Equ. Model.* 2020, 4, 1–20.

Mokkink, L.B.; Prinsen, C.A.C.; Patrick, D.L.; Alonso, J.; Bouter, L.M.; de Vet, H.C.W.; Terwee, C.B. COSMIN Study Design Checklist for Patient-Reported Outcome Measurement Instruments. Dostupno na: [[COSMIN - Improving the selection of outcome measurement instruments](#)] (Pristupljeno: 9.9.2024.)

Tavakol, M.; Wetzel, A. Factor Analysis: A Means for Theory and Instrument Development in Support of Construct Validity. *Int. J. Med. Educ.* 2020, 11, 245–247. Dostupno na: [[IJME - Factor Analysis: a means for theory and instrument development in support of construct validity](#)] (Pristupljeno: 9.9.2024.)

Prieto-Merino, D.; Mulick, A.; Armstrong, C.; Hout, H.; Fawcett, S.; Eliasson, L.; Clifford, S. Estimating Proportion of Days Covered (PDC) Using Real-World Online Medicine Suppliers' Datasets. *J. Pharm. Policy Pract.* 2021, 14, 113. Dostupno na: [[Estimating proportion of days covered \(PDC\) using real-world online medicine suppliers' datasets | Journal of Pharmaceutical Policy and Practice | Full Text \(biomedcentral.com\)](#)] (Pristupljeno: 9.9.2024.)

Canfield, S.L.; Zuckerman, A.; Anguiano, R.H.; Jolly, J.A.; DeClercq, J.; Wascher, M.; Choi, L.; Knox, S.; Mitchell, D.G. Navigating the Wild West of Medication Adherence Reporting in Specialty Pharmacy. *J. Manag. Care Spec. Pharm.* 2019, 25, 1073–1077. Dostupno na: [[Navigating the Wild West of Medication Adherence Reporting in Specialty Pharmacy | Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy \(jmcp.org\)](#)] (Pristupljeno: 9.9.2024.)

Taber, K.S. The Use of Cronbach's Alpha When Developing and Reporting Research Instruments in Science Education. *Res. Sci. Educ.* 2018, 48, 1273–1296. Dostupno na: [[The Use of Cronbach's Alpha When Developing and Reporting Research Instruments in Science Education | Research in Science Education \(springer.com\)](#)] (Pristupljeno: 10.9.2024.)

Ellis, R.J.B.; Haase, J.E.; Ruppap, T.M. Understanding Processes, Outcomes, and Contexts in Medication Adherence: The Medication Adherence Context and Outcomes (MACO) Framework. *Patient Prefer. Adherence* 2023, 17, 239–248. Dostupno na: [[Medication Adherence Context and Outcomes Framework | PPA \(dovepress.com\)](#)] (Pristupljeno: 12.9.2024.)

Kharmats, A.Y.; Martinez, T.R.; Belli, H.; Zhao, Y.; Mann, D.M.; Schoenthaler, A.M.; Voils, C.I.; Blecker, S. Self-Reported Adherence and Reasons for Nonadherence among Patients with Low Proportion of Days Covered for Antihypertension Medications. *J. Manag. Care Spec. Pharm.* 2023, 29, 557–563. Dostupno na: [[Self-reported adherence and reasons for nonadherence among patients with low proportion of days covered for antihypertension medications | Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy \(jmcp.org\)](#)] (Pristupljeno: 13.9.2024.)

Darbishire, P.L.; Mashrah, D. Comparison of Student and Patient Perceptions for Medication Non-Adherence. *Am. J. Pharm. Educ.* 2018, 82, 6444. Dostupno na: [[Comparison of Student and Patient Perceptions for Medication Non-adherence - American Journal of Pharmaceutical Education \(ajpe.org\)](#)] (Pristupljeno: 13.9.2024.)

Burnier, M.; Prejbisz, A.; Weber, T.; Azizi, M.; Cunha, V.; Versmissen, J.; Gupta, P.; Vaclavik, J.; Januszewicz, A.; Persu, A.; et al. Hypertension Healthcare Professional Beliefs and Behaviour Regarding Patient Medication Adherence: A Survey Conducted among European Society of Hypertension Centres of Excellence. *Blood Press.* 2021, 30, 282–290.

Dostupno na: [[Full article: Hypertension healthcare professional beliefs and behaviour regarding patient medication adherence: a survey conducted among European Society of Hypertension Centres of Excellence \(tandfonline.com\)](#)] (Pristupljeno: 13.9.2024.)

Hamilton, J.E.; Blanco, E.; Selek, S.; Wirfel, K.L.; Bernstam, E.V.; Velligan, D.; Gudala, M.; Roberts, K. Patient and Provider Perspectives on Medication Non-Adherence among Patients with Depression and/or Diabetes in Diverse Community Settings—A Qualitative Analysis. *Patient Prefer. Adherence* 2022, 16, 1581–1594.

Dostupno na: [[Nonadherence among Patients with Depression and/or Diabetes | PPA \(dovepress.com\)](#)] (Pristupljeno: 13.9.2024.)

Unni, E.; Bae, S. Exploring a New Theoretical Model to Explain the Behavior of Medication Adherence. *Pharmacy* 2022, 10, 43. Dostupno na: [[Pharmacy | Free Full-Text | Exploring a New Theoretical Model to Explain the Behavior of Medication Adherence \(mdpi.com\)](#)]

(Pristupljeno: 13.9.2024)

Chan, A.H.Y.; Cooper, V.; Lycett, H.; Horne, R. Practical Barriers to Medication Adherence: What Do Current Self- or Observer-Reported Instruments Assess? *Front. Pharmacol.* 2020, 11, 572. Dostupno na: [[Frontiers | Practical Barriers to Medication Adherence: What Do Current Self- or Observer-Reported Instruments Assess? \(frontiersin.org\)](#)]

(Pristupljeno: 13.9.2024.)

Kvarnström, K.; Westerholm, A.; Airaksinen, M.; Liira, H. Factors Contributing to Medication Adherence in Patients with a Chronic Condition: A Scoping Review of Qualitative Research. *Pharmaceutics* 2021, 13, 1100. Dostupno na: [[Pharmaceutics | Free Full-Text | Factors Contributing to Medication Adherence in Patients with a Chronic Condition: A Scoping Review of Qualitative Research \(mdpi.com\)](#)]

(Pristupljeno: 13.9.2024.)

Horne, R.; Cooper, V.; Wileman, V.; Chan, A. Supporting Adherence to Medicines for Long-Term Conditions. *Eur. Psychol.* 2019, 24, 82–96. Dostupno na: [[Supporting Adherence to Medicines for Long-Term Conditions: A Perceptions and Practicalities Approach Based on an Extended Common-Sense Model: European Psychologist: Vol 24, No 1 \(hogrefe.com\)](#)] (Pristupljeno: 13.9.2024.)

Morisky, D.E.; Green, L.W.; Levine, D.M. Concurrent and Predictive Validity of a Self-Reported Measure of Medication Adherence. *Med. Care* 1986, 24, 67–74. Dostupno na: [[Medical Care \(lww.com\)](#)] (Pristupljeno: 13.9.2024.)

Hogan, T.P.; Awad, A.G.; Eastwood, R. A Self-Report Scale Predictive of Drug Compliance in Schizophrenics: Reliability and Discriminative Validity. *Psychol. Med.* 1983, 13, 177–183. Dostupno na: [[A self-report scale predictive of drug compliance in schizophrenics: reliability and discriminative validity | Psychological Medicine | Cambridge Core](#)] (Pristupljeno: 13.9.2024.)

Svarstad, B.L.; Chewning, B.A.; Sleath, B.L.; Claesson, C. The Brief Medication Questionnaire: A Tool for Screening Patient Adherence and Barriers to Adherence. *Patient Educ. Couns.* 1999, 37, 113–124. Dostupno na: [[The brief medication questionnaire: A tool for screening patient adherence and barriers to adherence - ScienceDirect](#)] (Pristupljeno: 13.9.2024.)

Larsen, R.E.; Pripp, A.H.; Krogstad, T.; Johannessen Landmark, C.; Holm, L.B. Development and Validation of a New Non-Disease-Specific Survey Tool to Assess Self-Reported Adherence to Medication. *Front. Pharmacol.* 2022, 13, 981368. Dostupno na: [[Frontiers | Development and validation of a new non-disease-specific survey tool to assess self-reported adherence to medication \(frontiersin.org\)](#)] (Pristupljeno: 13.9.2024.)

McQuaid, E.L.; Landier, W. Cultural Issues in Medication Adherence: Disparities and Directions. *J. Gen. Intern. Med.* 2018, 33, 200–206. Dostupno na: [[Cultural Issues in Medication Adherence: Disparities and Directions | Journal of General Internal Medicine \(springer.com\)](#)] (Pristupljeno: 13.9.2024.)

Mason, M.; Cho, Y.; Rayo, J.; Gong, Y.; Harris, M.; Jiang, Y. Technologies for Medication Adherence Monitoring and Technology Assessment Criteria: Narrative Review. JMIR mHealth uHealth 2022, 10, e35157. Dostupno na: [[JMIR mHealth and uHealth - Technologies for Medication Adherence Monitoring and Technology Assessment Criteria: Narrative Review](#)] (Pristupljeno: 13.9.2024.)

Haynes, R.B.; McDonald, H.; Garg, A. X.; Montague, P. Interventions for helping patients to follow prescriptions for medications. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2001.

8. SAŽETAK

Unatoč dostupnosti raznih upitnika za mjerenje adherencije prema uzimanju lijekova, učinkovito identificiranje stupnja neadherencije i njenih uzroka u praksi i dalje predstavlja izazov. Postojećim upitnicima često nedostaje jednostavnost primjene koja je nužna za upotrebu u kliničkoj praksi. Cilj ovog diplomskog rada bio je razviti i validirati korisnicima pristupačan upitnik koji zdravstvenim radnicima daje koncizno, a sveobuhvatno sredstvo za identifikaciju ponašanja vezanih uz adherenciju. Metodologija se sastojala od dvije faze: upitnik je prvo izrađen korištenjem metode nominalne skupine u kojoj su bili zdravstveni radnici, nakon čega je uslijedilo presječno istraživanje koje je uključivalo punoljetne stanovnike Hrvatske. Analiza valjanosti ukazala na prihvatljivu izravnu i sadržajnu valjanost te zadovoljavajuću kriterijsku valjanost, pri čemu su rezultati „*Attitudes towards meDication adHerence self-Reported questionnairE*“ (ADHERE-7) korelirali i sa rezultatima „*Medication Adherence Report Scale*“ (MARS-5 upitnik) ($\rho = 0.765$; $p < 0.001$) i sa objektivnom mjerom udjela dana pokrivenih terapijom (engl. *proportion of days covered*, PDC) izračunatim pomoću povijesti podizanja lijekova iz kartica pacijenata iz ljekarni ($G = 0,586$; $p = 0,015$). Analiza konstruktne valjanosti otkrila je tri faktora: Neadherenciju uzrokovanu obojnošću, Neadherenciju uslijed lagode i Praktičnu neadherenciju. Prosječni rezultat ADHERE-7 upitnika je bio $26,27 \pm 2,41$ (raspon od 17 do 28). Ovaj robusni proces validacije potvrdio je da je ADHERE-7 upitnik pouzdan instrument za procjenu adherencije prema uzimanju lijekova, procjenu problema vezanih uz odbojnost, lagodu i praktičnost te za procjenu namjerne i nenamjerne neadherencije.

SUMMARY

Despite the availability of various tools for measuring medication adherence, efficiently identifying non-adherence levels and reasons at the point of care remains challenging. Existing tools often lack the ease of use needed for practical clinical application. This study aimed to develop and validate a user-friendly tool to provide healthcare professionals with a concise yet comprehensive means of identifying adherence behaviors. The methodology consisted of two phases: tool items were first developed using the nominal group technique with healthcare professionals, followed by a cross-sectional pilot study involving community-dwelling adults in Croatia. Validation analysis indicated acceptable face and content validity and satisfactory criterion validity, with Attitudes towards medication adherence self-Reported questionnaire (ADHERE-7) scores correlating with both the self-reported five-item Medication Adherence Report Scale (MARS-5 tool) ($r = 0.765$; $p < 0.001$) and an objective measure of the proportion of days covered (PDC) from pharmacy prescription claims data ($r = 0.586$; $p = 0.015$). Construct validity revealed three factors: Aversion, Comfort, and Practical Non-Adherence, with Cronbach's alpha values of 0.617 for Aversion and 0.714 for Comfort Non-Adherence. The mean total score for ADHERE-7 was 26.27 ± 2.41 (range 17 to 28). This robust validation process confirms the ADHERE-7 tool as a reliable instrument for assessing medication adherence, addressing aversion, comfort, practical issues, and both intentional and unintentional nonadherence.

Temeljna dokumentacijska kartica

Sveučilište u Zagrebu
Farmaceutsko-biokemijski fakultet
Studij: Farmacija
Centar za primijenjenu farmaciju
A. Kovačića 1, 10000 Zagreb, Hrvatska

Diplomski rad

Razvoj i validacija upitnika o adherenciji prema uzimanju lijekova

Mislav Balen

SAŽETAK

Unatoč dostupnosti raznih upitnika za mjerenje adherencije prema uzimanju lijekova, učinkovito identificiranje stupnja neadherencije i njenih uzroka u praksi i dalje predstavlja izazov. Postojećim upitnicima često nedostaje jednostavnost primjene koja je nužna za upotrebu u kliničkoj praksi. Cilj ovog diplomskog rada bio je razviti i validirati korsnicima pristupačan upitnik koji zdravstvenim radnicima daje koncizno, a sveobuhvatno sredstvo za identifikaciju ponašanja vezanih uz adherenciju. Metodologija se sastojala od dvije faze: upitnik je prvo izrađen korištenjem metode nominalne skupine u kojoj su bili zdravstveni radnici, nakon čega je uslijedilo presječno istraživanje koje je uključivalo punoljetne stanovnike Hrvatske. Analiza valjanosti ukazala na prihvatljivu izravnu i sadržajnu valjanost te zadovoljavajuću kriterijsku valjanost, pri čemu su rezultati „Attitudes towards medication adherence self-Reported questionnaire“ (ADHERE-7) korelirali i sa rezultatima „Medication Adherence Report Scale“ (MARS-5 upitnik) ($\rho = 0.765$; $p < 0.001$) i sa objektivnom mjerom udjela dana pokrivenih terapijom (engl. proportion of days covered, PDC) izračunatim pomoću povijesti podizanja lijekova iz kartica pacijenata iz ljekarni ($G = 0.586$; $p = 0,015$). Analiza konstruktne valjanosti otkrila je tri faktora: Neadherenciju uzrokovanu obojnošću, Neadherenciju uslijed lagode i Praktičnu neadherenciju. Prosječni rezultat ADHERE-7 upitnika je bio $26,27 \pm 2,41$ (raspon od 17 do 28). Ovaj robusni proces validacije potvrdio je da je ADHERE-7 upitnik pouzdan instrument za procjenu adherencije prema uzimanju lijekova, procjenu problema vezanih uz odbojnost, lagodu i praktičnost te za procjenu namjerne i nenamjerne neadherencije.

Rad je pohranjen u Središnjoj knjižnici Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad sadrži: 47 stranica, 5 grafičkih prikaza, 6 tablica i 68 literaturnih navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: adherencija prema uzimanju lijekova, politerapija, razvoj i validacija upitnika

Mentor: **Dr. sc. Maja Ortner Hadžiabidć**, izvanredni profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.
Dr. sc. Iva Bužančić, univ.spec.pharm, Odjel za edukacije i farmakoterapiju, Gradska ljekarna Zagreb

Ocjenjivači: **Dr. sc. Maja Ortner Hadžiabidć**, izvanredni profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.
Dr. sc. Iva Bužančić, univ.spec.pharm, Odjel za edukacije i farmakoterapiju, Gradska ljekarna Zagreb
Dr. sc. Lidija Bach-Rojecky, redoviti profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad prihvaćen: rujan 2024.

Basic documentation card

University of Zagreb
Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Study: Pharmacy
Centre for applied pharmacy
A. Kovačića 1, 10000 Zagreb, Croatia

Diploma thesis

Development and validation of a self-reported medical adherence tool

Mislav Balen

SUMMARY

Despite the availability of various tools for measuring medication adherence, efficiently identifying non-adherence levels and reasons at the point of care remains challenging. Existing tools often lack the ease of use needed for practical clinical application. This study aimed to develop and validate a user-friendly tool to provide healthcare professionals with a concise yet comprehensive means of identifying adherence behaviors. The methodology consisted of two phases: tool items were first developed using the nominal group technique with healthcare professionals, followed by a cross-sectional pilot study involving community-dwelling adults in Croatia. Validation analysis indicated acceptable face and content validity and satisfactory criterion validity, with Attitudes towards medication adherence self-Reported questionnaire (ADHERE-7) scores correlating with both the self-reported five-item Medication Adherence Report Scale (MARS-5 tool) ($\rho = 0.765$; $p < 0.001$) and an objective measure of the proportion of days covered (PDC) from pharmacy prescription claims data ($G = 0.586$; $p = 0.015$). Construct validity revealed three factors: Aversion, Comfort, and Practical Non-Adherence, with Cronbach's alpha values of 0.617 for Aversion and 0.714 for Comfort Non-Adherence. The mean total score for ADHERE-7 was 26.27 ± 2.41 (range 17 to 28). This robust validation process confirms the ADHERE-7 tool as a reliable instrument for assessing medication adherence, addressing aversion, comfort, practical issues, and both intentional and unintentional nonadherence.

The thesis is deposited in the Central Library of the University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry.

Thesis includes: 47 pages, 5 figures, 6 tables and 68 references. Original is in Croatian language.

Keywords: medication adherence, polypharmacy, tool development and validation

Mentor: **Maja Ortner Hadžiabdić, Ph.D.** Associate Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

Iva Bužančić, Ph.D. /Assistant Professor/ Associate Professor/ Full Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

Reviewers: **Maja Ortner Hadžiabdić, Ph.D.** Associate Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

Iva Bužančić, Ph.D. univ.spec.pharm, Education and pharmacotherapy department, Gradska ljekarna Zagreb

Lidija Bach-Rojecky, Ph.D. Full Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

The thesis was accepted: September 2024.