

Uvjerenja o farmakoterapiji u pacijentica koje su preboljele hormonski ovisan rak dojke

Sikavica, Lorena

Master's thesis / Diplomski rad

2022

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:163:828500>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2025-01-26**



Repository / Repozitorij:

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



Lorena Sikavica

**Uvjerenja o farmakoterapiji u pacijentica koje
su preboljele hormonski ovisan rak dojke**

DIPLOMSKI RAD

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2022.

Ovaj diplomski rad prijavljen je na kolegiju Klinička farmacija s farmakoterapijom, Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta i izrađen u Centru za primijenjenu farmaciju pod stručnim vodstvom izv. prof. dr. sc. Ive Mucalo.

Zahvaljujem se mentorici izv. prof. dr. sc. Ivi Mucalo na ukazanom povjerenju i stručnom vodstvu, kao i na uloženom vremenu i pomoći tijekom pisanja ovog diplomskog rada.

Također želim zahvaliti mag. pharm. Ani Dugonjić na pruženoj prilici i neprocjenjivom iskustvu stečenom prilikom provedbe ovog istraživanja.

Hvala prijateljima koje sam stekla na ovom životnom putu što su proteklo razdoblje učinili najljepšim periodom moga života.

Hvala baki na svakoj molitvi i neizmjerne vjeri u mene.

Hvala Ivanu na najboljim savjetima u najpotrebnijim trenucima.

Posebno hvala mojim roditeljima na bezuvjetnoj ljubavi, podršci i razumijevanju tijekom studiranja, hvala vam što ste mi omogućili da ostvarim svoj san.

Najveće hvala mojoj sestri blizanki koja je sa mnom nosila sav teret, dijelila strahove i nesigurnosti, ohrabivala me kada je bilo najteže i zajedno sa mnom stigla do cilja.

Hvala ti živote, srce mi se smije!

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. Rak dojke.....	1
1.1.1. Definicija i klasifikacija	1
1.1.3. Prevencija karcinoma dojke	4
1.2.1. Definicija adherencije.....	7
1.2.3. Adherencija kod hormonski ovisnog karcinoma dojke	10
1.3. Stavovi i uvjerenja.....	11
1.3.1. Pacijentova uvjerenja o lijekovima	11
2. OBRAZLOŽENJE TEME	15
3. MATERIJALI I METODE	16
3.1. Ispitanici	16
3.2. Protokol	16
3.3. Prikupljanje podataka	17
3.3.1. Prikupljanje sociodemografskih podataka.....	17
3.3.2. Prikupljanje medikacijske povijesti.....	17
3.3.4. Upitnik uvjerenja o lijekovima (eng. <i>Beliefs about Medicines Questionnaire</i> , BMQ)	17
3.4. Statistička analiza	19
4. REZULTATI I RASPRAVA	20
4.1. Ispitanici	20
4.1.1. Opće karakteristike ispitanika	20
4.2. Analiza BMQ	25
4.2.1. Specifični dio upitnika.....	26
4.2.2. Opći dio upitnika	30
5. ZAKLJUČAK	35
6. LITERATURA	36
7. SAŽETAK/SUMMARY	44
8. PRILOZI	46
8.1. Informirani pristanak	46
8.2. Obrazac za prikupljanje sociodemografskih podataka	48
8.3. Obrazac za prikupljanje medikacijske povijesti	49
8.4. BMQ – hrvatska verzija	53
9. TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA/BASIC DOCUMENTATION CARD	

1. UVOD

1.1. Rak dojke

1.1.1. Definicija i klasifikacija

Rak obuhvaća naziv za grupu bolesti kod kojih dolazi do transformacije stanica i njihove nekontrolirane proliferacije. Većina tipova kanceroznih stanica naposljetku formira novotvorinu ili izraslinu u tkivu koju nazivamo tumor (American Cancer Society, 2017). Razlikujemo dobroćudne (benigne) tumore koji nemaju sposobnost invazije u okolno tkivo te zloćudne (maligne) nejasno definiranih granica, koji obično rastu brzo, napadaju i uništavaju okolne zdrave stanice te mogu dospjeti na udaljena mjesta u tijelu gdje tvore nove tumorske mase, odnosno metastaziraju. Ovisno o stadiju proširenosti, postoje neinvazivni maligni tumori koje još nazivamo *in situ*, a karakterizira ih ograničenost na sloj stanica gdje su primarno nastali, te invazivni tumori čija je glavna značajka prodor kroz bazalnu membranu. Daljnja klasifikacija invazivnih tumora dijeli ih na lokalizirane – u potpunosti ograničeni na izvorni organ, regionalne – prodiru izravno u susjedna tkiva ili organe te zahvaćaju regionalne limfne čvorove i udaljene – šire se krvlju i limfom do udaljenih organa i limfnih čvorova (American Cancer Society, 2021). Promjene uzrokovane pogreškama tijekom stanične diobe, oštećenjem DNA ili nasljeđivanjem od roditelja, dovode do nastanka raka. Starenjem se takve promjene akumuliraju te se smanjuje sposobnost organizma da eliminira abnormalne stanice što dovodi do učestalije pojavnosti raka u starijoj životnoj dobi (NIH, 2021). Sposobnost tumorskih stanica da izbjegnu imunski odgovor i napadnu tkivo domaćina te njihova otpornost na apoptotsku smrt rezultiraju poremećajem građe i funkcije tih tkiva, a nerijetko dovode do smrti te predstavljaju velik zdravstveni problem današnjice (Abbas i sur., 2018).

Rak dojke potječe iz abnormalno diferenciranih stanica u dojci koje su uzastopnim diobama formirale kvržicu – obično u izvodnim kanalićima (duktusima) ili žljezdanim režnjevima (lobulima). Simptomi koji najčešće dovode do dijagnoze su prisustvo čvorića, promjene kože na dojci, promjene u izgledu i iscjedak iz bradavice (Cardoso i sur., 2019). Zbog raznolikih morfoloških karakteristika, varijabilnih kliničkih ishoda, kao i individualnih odgovora na različite terapijske opcije, rak dojke predstavlja visoko heterogenu bolest koju je moguće klasificirati na više načina (Viale, 2012). Prema opsegu invazije odnosno stupnju proširenosti na okolna tkiva možemo ga podijeliti na invazivni i neinvazivni (*in situ*) rak dojke.

NEINVAZIVNI RAK DOJKE (IN SITU) – stadij 0

- **Duktalni karcinom in situ (DCIS)** – predmaligna lezija koja može postati invazivni rak dojke ukoliko se stanice raka iz mliječnih kanala dojke prošire u zdravo tkivo dojke
- **Lobularni karcinom in situ (lobularna neoplazma)** – postoje promjene u stanicama oko režnjeva koje ukazuju na povećani rizik od raka dojke u budućnosti

INVAZIVNI RAK DOJKE – stadij I-IV

- **Invazivni duktalni rak dojke** – rak koji se proširio van kanala dojke
- **Invazivni lobularni rak dojke** – rak koji se proširio van režnjeva dojke

Tradicionalna podjela prema histološkom tipu razlikuje više od 20 podtipova među kojima su tubularni, medularni, mukozni i papilarni tumori, međutim čak njih 70 – 80% svrstano je u invazivni duktalni karcinom bez posebnog tipa (IDC - NST) unatoč značajno različitim biološkim karakteristikama.

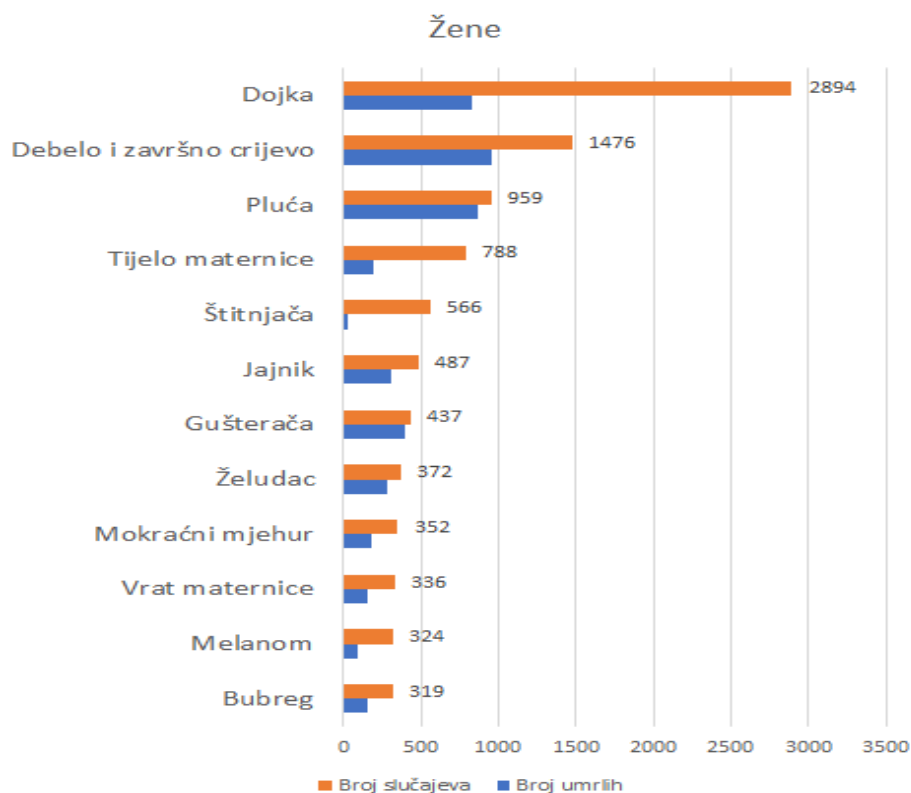
Snažan prognostički faktor je gradus tumora, a obuhvaća klasifikaciju prema strukturnim značajkama, odnosno stupnju diferencijacije tumorskih stanica pod mikroskopom. Najvažniji prognostički čimbenik u predviđanju odgovora na terapiju je status hormonskih receptora i receptora epidermalnog faktora rasta 2 (eng. *human epidermal growth factor receptor 2*, HER2).

Ekspresija nuklearnih steroidnih estrogenskih (eng. *estrogen receptor*, ER) i progesteronskih receptora (eng. *progesterone receptor*, PR) u svim tumorima dojke iznosi otprilike 75% te predstavlja ključan biomarker u odabiru ciljane terapije. Većina ER+ tumora ujedno su i PR+ te pokazuju bolji odgovor na terapiju u odnosu na jednostruko pozitivne hormonske receptore. Najlošiju prognozu imaju pacijenti s tumorom koji ne eksprimira niti jedan od prethodno navedenih receptora, trostruko negativni tumor dojke (eng. *triple negative breast cancer*, TNBC) zbog nepovoljnog odgovara na trenutnu ciljanu terapiju.

Za određivanje stadija odnosno proširenosti tumora Američko društvo za rak (eng. *American Joint Committee on Cancer*, AJCC) objavilo je TNM klasifikaciju. Ova svjetski priznata i općeprihvaćena metoda uključuje procjenu veličine primarnog tumora (T), stanje okolnih limfnih čvorova (N) te prisutnost udaljenih metastaza (M) (Tsang Tse, 2019).

1.1.2. Prevalencija karcinoma dojke

Desetljeća laboratorijskih, epidemioloških i kliničkih istraživanja nisu uspjela zaustaviti rast pojavnosti raka dojke (Britt i sur., 2020). U zemljama članicama Europske Unije 2020. godine dijagnosticirano je oko 4 milijuna novih slučajeva raka te je kod žena upravo rak dojke bio najčešće sijelo sa učestalošću od 28%, dok je u Hrvatskoj taj broj bio nešto niži i iznosio 25% (ECIS, 2020). Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) u Republici Hrvatskoj od raka godišnje oboli oko 25 000, a umre oko 15 000 ljudi s incidencijom raka dojke u oba spola od 11,3% (WHO, 2018). Unatoč većoj pojavnosti raka dojke u žena, 0,8-1% oboljelih čine muškarci (Beuš i Rajić, 2019). Po prvi puta, rak dojke u žena postao je najčešće dijagnosticirana maligna bolest diljem svijeta, prestižući time rak pluća (Sung i sur., 2021). Međunarodna agencija za otkrivanje raka (eng. *International Agency for Research on Cancer*, IARC) navodi da je trenutno otprilike osam milijuna preživjelih od raka dojke u svijetu (Zhang i sur., 2021). Unatoč povećanju stope incidencije raka dojke tijekom posljednjeg desetljeća, stope smrtnosti su se stabilizirale ili smanjile zahvaljujući ranoj dijagnostici i boljim terapijskim mogućnostima (OECD/European Union, 2020).



Slika 1. Najčešća sijela raka u žena u Hrvatskoj, 2020. (Preuzeto s Hrvatski zavod za javno zdravstvo, 2020.)

1.1.3. Prevencija karcinoma dojke

Bez obzira na zapanjujuća postignuća u razumijevanju raka dojke, on i dalje ostaje globalni zdravstveni problem uzrokujući najveću smrtnost u žena diljem svijeta u odnosu na ostale maligne bolesti. Postoji velika razlika u stopama incidencije i preživljenja među razvijenim zemljama i zemljama u razvoju. Petogodišnja vjerojatnost preživljenja u razvijenim zemljama iznosi 80% zahvaljujući značajnim napretcima u liječenju, dok se zemlje u razvoju suočavaju s kasnim prepoznavanjem i lošom dijagnostikom što rezultira preživljenjem manjim od 40% (Akram i sur., 2017; Britt i sur., 2020). Glavni faktori rizika za oboljenje od raka dojke svakako su dob i spol, međutim kod gotovo jedne četvrtine svih tumora dojke postoji pozitivna obiteljska anamneza. Naslijeđena sklonost prema raku dojke djelomično se pripisuje mutacijama gena BRCA1 i BRCA2 (eng. *BReast CAncer gen 1 i 2*) koji su odgovorni za 5 - 10% svih karcinoma dojke. Reproductivni čimbenici poput rane menarhe, kasne menopauze, nerađanja (nuliparitet) ili kasne trudnoće također povećavaju rizik od nastanka raka dojke (Sun i sur., 2017). Procjenjuje se da je gotovo 70% malignih tumora uzrokovano okolišnim čimbenicima, dok kod tumora dojke taj postotak dostiže čak 90 - 95%. Postoje snažni dokazi da eliminacija štetnih životnih navika, odnosno rizičnih čimbenika poput konzumacije alkohola, pušenja, loše prehrane te manjka fizičke aktivnosti smanjuje rizik od oboljenja i smrtnosti, jednako kao što sekundarna prevencija koja se sastoji od niza dijagnostičkih metoda pomaže u ranoj detekciji novotvorina te prevenciji nastanka tumora (Kolak i sur., 2017).

Rana dijagnoza raka dojke jedan je od najboljih pristupa prevenciji ove bolesti. Trenutne metode uključuju testove probira, kemoprevenciju i biološku prevenciju. Danas je u svijetu mamografija osnovna i najčešća metoda probira (Sun i sur., 2017). Najveća uspješnost u smanjenju smrtnosti postignuta je kod žena u dobi od 50 do 69 godina koje odlaze na redovne mamografske preglede. Kod žena s pojavnošću raka dojke u bližih srodnika, sa ili bez BRCA mutacija, godišnji odlazak na magnetsku rezonancu u kombinaciji s mamografijom pomaže detektirati bolest u puno ranijim stadijima nego mamografija zasebno (Cardoso i sur., 2019). Žene koje su pod povećanim rizikom oboljenja od raka dojke imaju nekoliko opcija kako bi taj rizik smanjile, uključujući operaciju, lijekove i promjenu životnog stila. Opservacijske studije pokazuju da je bilateralna mastektomija najučinkovitija metoda sa 90%-tnim smanjenjem rizika, ali je prema smjernicama ograničena samo na pacijente sa značajno povećanim rizikom. Zasad su u većini dijelova svijeta preventivne mjere usmjerene na edukaciju o povećanju fizičke aktivnosti i smanjenje indeksa tjelesne mase, međutim promjene životnog stila teško su

ostvarive i održive, stoga je potreban novi ciljani pristup sa dodatnim strategijama za preventivne intervencije prilagođene osobinama pojedinaca. Ključna komponenta takvog pristupa je točna procjena rizika od raka dojke kod pojedine žene, uzimajući u obzir njezinu trenutnu dob, genetsku predispoziciju, obiteljsku povijest, okolišne čimbenike i bihevioralne faktore. Precizna prevencija raka dojke, stoga, podrazumijeva identifikaciju žena pod povećanim rizikom od raka dojke dovoljno rano te primjenu djelotvorne intervencije za smanjenje rizika u optimalnom vremenskom okviru (Britt i sur., 2020)

1.4. Terapija hormonski ovisnog karcinoma dojke

Zahvaljujući mnoštvu terapijskih opcija šanse za izlječenje raka dojke danas su vrlo visoke i iznose gotovo 90% (Pondé, Zardavas i Picart, 2019). Optimalna terapija za svakog pojedinog pacijenta ovisi o stadiju bolesti, podtipu tumora te njegovim individualnim preferencijama (Waks i Winer, 2019). Maligni tumori liječe se jednom od četiri osnovne terapijske opcije - kirurški, kemoterapijom, radioterapijom ili imunoterapijom. Liječenje ranog raka dojke je kompleksno te uključuje kombinaciju lokalne (kirurški zahvat, radioterapija) i sistemske (kemoterapija, endokrina terapija i ciljana terapija protutijelima) terapije (Cardoso i sur., 2019). Predkirurško sustavno liječenje, odnosno neoadjuvantni pristup podrazumijeva kemoterapiju, biološku i endokrinu terapiju prije operativnog zahvata, a primjenjuje se kod pacijenata s metastazama u limfnim čvorovima pazuha, agresivnijih podtipova tumora te u ranom stadiju bolesti (Plavetić i sur., 2018).

Endokrina (hormonska) terapija ima vrlo važnu ulogu u adjuvantnom liječenju pre- i postmenopauzalnih žena (Strasser-Weippl i sur., 2013) te predstavlja glavnu okosnicu liječenja hormonski ovisnih tumora (Augereau i sur., 2017). Koristila se čak 50 godina prije otkrića estrogenskog receptora i smatra se prvom ciljanom terapijom u liječenju tumora (Pritchard, 2013). Jedan od pristupa u liječenju jest zaustaviti stanične učinke estrogena djelujući selektivno na estrogene receptore u dojci za što se koriste selektivni modulatori estrogenih receptora (SERM). Lijek izbora je tamoksifen, parcijalni nesteroidni agonist estrogenih receptora u kostima, maternici, jetri te kompetitivni inhibitor receptora u dojci i mozgu. Ulaskom u menopauzu jajnici prestaju proizvoditi estrogen čiju ulogu tada preuzima enzim prisutan u subkutanom masnom tkivu, jetri, mišićima i tkivu dojke. Aromataza (CYP19) katalizira pretvorbu androgena u estrogene (Lumachi, 2015) te su razvijeni lijekovi koji blokiraju djelovanje tog enzima s ciljem redukcije proizvodnje estrogena. U liječenju

hormonski ovisnog raka dojke koristi se treća generacija kojoj pripadaju anastrozol, letrozol i eksemestan. Oni se prema kemijskoj strukturi i mehanizmu djelovanja mogu podijeliti na steroidne (ireverzibilni inhibitori) i nesteroidne (reverzibilni kompetitivni inhibitori) (Krauss i Stickeler,2020).

ER+ rak dojke predstavlja stvaran rizik od kasnijeg recidiva bolesti unatoč petogodišnjem adjuvantnom endokrinom liječenju. Više randomiziranih kliničkih studija pokazalo je da nastavak uzimanja terapije smanjuje rizik od sekundarnog tumora te pojavnost kontralateralnog raka dojke, ali nisu pokazale dobrobit u ukupnom produljenju života. Preporuke za produljenje adjuvantnog endokrinog liječenja (AEL) aromataznim inhibitorima nakon početne petogodišnje endokrine terapije odnose se na postmenopauzalne žene s hormonski pozitivnim karcinomom dojke kod kojih su zahvaćeni limfni čvorovi, ali prije toga liječnik u razgovoru s pacijenticom mora procijeniti omjer koristi i rizika te terapije. Osim primjene aromataznih inhibitora (AI) tijekom deset godina, postoje i druge strategije liječenja poput sekvencijalnog liječenja - uzimanje tamoksifena 2 – 3 godine nakon čega slijedi terapija AI 7 – 8 godina, zatim tamoksifen u trajanju od pet godina pa potom AI pet godina ili monoterapija tamoksifenom u trajanju od deset godina (Burstein i sur., 2018). Dugotrajan obrazac recidiva od posebnog je značaja za žene mlađe od 40 godina kod kojih postoji visok rizik od relapsa bolesti nakon 2 – 3 desetljeća od početne dijagnoze. Zbog visokih koncentracija estrogena u premenopauzalnih žena i nemogućnosti primjene AI, indicirana je primjena kombinirane endokrine terapije koja podrazumijeva kombinaciju tamoksifena ili AI zajedno s lijekovima koji suprimiraju funkciju jajnika (leuprorelin, triptorelin, goserelin) (Pondé, Zardavas i Picart, 2019). Dosadašnje studije potvrdile su prednost primjene analoga gonadotropin oslobađajućeg hormona (GnRH agonista) u kombinaciji s tamoksifenom ili AI u odnosu na monoterapiju tamoksifenom, međutim izbor odgovarajuće adjuvantne endokrine terapije, kao i trajanje liječenja premenopauzalnih žena ostaje velik izazov zbog mnoštva čimbenika koji utječu na tu odluku, kao i nepostajanja dokaza o koristi produljenja terapije na više od pet godina (Francis, 2019). Razvojem tehnologije otkriveni su novi biomarkeri koji mogu biti rani prognostički faktori odgovora na terapiju i progresije bolesti te se koristiti u istraživanju specifičnih mutacija i heterogenosti tumora. Tekuća biopsija neinvazivna je metoda, koja za razliku od klasične, pruža mogućnost kontinuiranog praćenja tijeka bolesti i učinka terapije tijekom vremena određivanjem tumorskih stanica i cirkulirajuće DNA (ctDNA) u tjelesnim tekućinama (Pondé, Zardavas i Picart, 2019).

1.2. Adherencija

1.2.1. Definicija adherencije

Adherencija je od strane SZO definirana kao mjera u kojoj se ponašanje bolesnika, u smislu uzimanja propisanih lijekova, pridržavanja određenog režima prehrane, mijenjanja životnih navika, podudara s preporukama dogovorenim s propisivačem (Sabaté, 2003). Često se u kliničkoj praksi, naizmjenično s adherencijom, koristi pojam suradljivost koji opisuje mjeru u kojoj se pacijentovo ponašanje podudara s danim zdravstvenim savjetima. Međutim, važno je naglasiti da kod suradljivosti ne postoji ravnopravnost tijekom donošenja odluka između pacijenta i zdravstvenog djelatnika (Lam i Fresco, 2015). Tako je pojam adherencija počeo zamjenjivati pojam suradljivost u literaturi s obzirom da adherencija, za razliku od suradljivosti, podrazumijeva pacijenta kao aktivnog sudionika čitavog procesa liječenja u kojem propisivač i pacijent surađuju te uvažavaju međusobna mišljenja (Brown i Bussell, 2011; Jimmy i Jose, 2011). Adherencija je dinamičan proces te su pružatelji zdravstvene skrbi oni koji moraju procijeniti pacijentovu spremnost na pridržavanje uputa, pružiti savjet kako to učiniti te pratiti pacijentov napredak pri svakom susretu.

Optimalno adherentan pacijent je onaj koji uzima lijek u propisanoj dozi u točno određeno vrijeme i propisanim intervalima, također ne propušta uzeti niti jednu dozu te ne uzima dodatne doze lijeka. Za sada ne postoji zlatni standard u određivanju stupnja adherencije te svakodnevno raste potreba za razvojem novih, pouzdanih, mjerodavnih i ekonomski prihvatljivih metoda (Ziller i sur., 2013). Trenutno razvijene metode možemo podijeliti na izravne i neizravne. Izravne metode smatraju se najpouzdanijima, a odnose se na biokemijsko određivanje koncentracije lijeka u krvi ili drugim tjelesnim tekućinama, no mogu biti invazivne, skupe te ovise o varijacijama u metabolizmu, kao i lijek - lijek interakcijama (Lam i Fresco, 2015). Dostupnija i jednostavnija opcija jest primjena neizravnih metoda koje posredno dolaze do podataka o adherenciji pacijenta. Neke od mogućnosti su: ankete, pacijentovi dnevnik i zabilješke, brojači tableta te elektronski programi za praćenje uzimanja tableta (Frommer i sur., 2018). Jedan od indirektnih pristupa mjerenja adherencije uključuje pacijentov subjektivni doživljaj pridržavanja terapiji koji se procjenjuje pomoću intervjua, standardiziranih upitnika i dnevnika. Nedostatak ovakvih metoda jest upravo manjak objektivnosti i podložnost manipulacije podacima, no ipak u kliničkoj praksi anketni upitnici ostaju vrlo popularan način dobivanja povratne informacije od pacijenta te klinički značajnih podataka. Takvi upitnici nude mogućnost identifikacije pacijentovih stavova, strahova, nedoumica kao i razloga

nepridržavanja terapiji stoga je kroz razgovor s ispitanicima moguće prevenirati neadekvatnu adherenciju. Druga neizravna metoda podrazumijeva objektivniji pristup, a odnosi se na praćenje podizanja lijekova u ljekarni i uzimanja terapije putem raznih elektronskih programa te brojanjem tableta. Prednost mjerenja učestalosti podizanja terapije jest preciznost i jednostavnost kvantificiranja podataka, no podizanje lijeka ne podrazumijeva nužno njegovo uzimanje te također nije moguća identifikacija uzroka neadherencije (Lam i Fresco, 2015). Važno je naglasiti da nijedna od spomenutih metoda nije idealna te da svaka ima svoja ograničenja. Kada se radi o metodama samoprocjene, osobe koje se izjašnjavaju neadherentnima obično govore istinu, no oni koji se smatraju adherentnima ne moraju nužno biti (Farmer, 1999). Uspoređuju li se različite metode samoprocjene adherencije, dnevnici i upitnici kompatibilniji su s metodama koje koriste elektroničke uređaje za mjerenje doziranja od intervjua (Garber et al., 2004). SZO ističe kako povećanje stupnja adherencije utječe snažnije na zdravlje populacije od bilo koje druge intervencije tijekom liječenja (Brown i Bussell, 2011). Provedba intervencija moguća je na nekoliko razina :

- **Propisivanje lijeka** – odabrati odgovarajući lijek za postavljenu dijagnozu, omogućiti pacijentu donošenje odluka vezanih uz vlastito liječenje kad god je to moguće, pojednostaviti režim doziranja te preporučiti pacijentu odgovarajući oblik lijeka
- **Komunikacija s pacijentom** – savjetovati pacijenta o načinu primjene terapije, informirati ga o ključnim aspektima njegove bolesti i terapije, motivirati ga na redovno uzimanje terapije, naglasiti važnost pridržavanja terapiji, upoznati ga s mogućnostima uvođenja podsjetnika za uzimanje lijeka te najvažnije osnaživati ga i pružiti potporu tijekom liječenja
- **„Follow – up“** – zakazati ponovni susret s pacijentom nakon određenog perioda od inicijacije terapije, pratiti znakove koji ukazuju na neadekvatnu razinu adherencije, identificirati terapijske probleme i pronaći rješenje (Jimmy i Jose, 2011).

Kod uzimanja kronične terapije jednostavne mjere nisu dovoljne za postizanje željenih rezultata, potrebna je kombinacija više vrsta intervencija uključujući podršku obitelji, psihoterapiju, savjetovanje, podsjetnike, telefonsko praćenje te dodatan nadzor (Haynes i sur., 2008). Učinkovitost terapije nije isključivo funkcija farmakoloških svojstava lijeka i fiziologije ljudskog tijela, nego i pridržavanja propisanom režimu liječenja (Karbownik i sur., 2020). Lijek neće djelovati ukoliko ga se ne uzima, stoga je nužno utvrditi namjerne i nenamjerne razloge neadherencije kako bi se učinkovito prevenirao glavni razlog smanjene učinkovitosti terapije (Usherwood, 2017).

1.2.2. Razlozi neadherencije

Nedostatak adherencije prema propisanoj farmakoterapiji poznat je problem u medicinskoj literaturi, međutim zabrinjava činjenica da je suboptimalna adherencija jednako značajan problem u onkologiji za lijekove čija je učinkovitost neupitna te koji spašavaju život (Hershman i sur., 2010). Više je prepreka koje dovode do neadekvatne adherencije, počevši od samog pacijenta, preko pružatelja zdravstvene skrbi do čitavog zdravstvenog sustava te uzajamnog međudjelovanja svih navedenih čimbenika. Identificiranje specifičnih čimbenika neadherencije za svakog pojedinog pacijenta nužno je radi usvajanja prikladnih intervencija kojima će se podići stupanj adherencije (Jimmy i Jose, 2011). Neadherencija se može promatrati kao namjerna, kada pacijent svjesno donese odluku da se ne želi pridržavati preporuka, te nenamjerna, do koje dolazi kada pacijent zaboravi uzeti lijek ili pak ne razumije dane upute. Kada je riječ o raku dojke, nenamjerna neadherencija prisutnija je od namjerne, međutim moguće da je razlog tome češće prijavljivanje i bilježenje takvih slučajeva jer se zaboravljivost smatra društveno prihvatljivijom pojavom (Moon i sur., 2017). Da bi se poboljšala adherencija važno je shvatiti socijalni kontekst u kojem se bolesnik nalazi te utjecaj okoline na oblikovanje njegovih stavova i uvjerenja o farmakoterapiji. Kulturni, etički i religiozni aspekti života mogu također biti razlog neuzimanja terapije na propisani način (Cipolle i sur., 2012). Sigurnosni profil lijekova predstavlja drugu barijeru vezanu uz potpunu adherenciju i učinkovito liječenje (Hershman i sur., 2010). Ostali faktori koji utječu na adherenciju, a vezani uz terapiju, su kompliciran režim doziranja, uzimanje previše lijekova, trajanje terapije, prethodna loša iskustva, česte promjene lijekova, odgođen učinak lijeka, nerazumijevanje uputa o načinu primjene lijeka te sama cijena lijeka (Sabaté, 2003). Svakako jedan od važnijih čimbenika jest terapijski odnos između liječnika i pacijenta. Nedostatna komunikacija liječnika s bolesnikom rezultira nerazumijevanjem vlastite bolesti i prednosti uzimanja lijekova te ugrožava krajnji ishod liječenja (Cipolle i sur., 2012). Moguće najvažniji čimbenik predstavljaju pacijentova uvjerenja o lijekovima s obzirom da prevladava mišljenje kako su lijekovi loši za zdravlje zbog mogućeg izazivanja neželjenih nuspojava (Tsianou, 2017). SZO klasificirala je sve spomenute čimbenike u pet kategorija: socioekonomski čimbenici, čimbenici povezani s timom zdravstvene skrbi i zdravstvenim sustavom, čimbenici vezani uz zdravstveno stanje, čimbenici povezani s terapijom i čimbenici povezani s pacijentom (Touchette i Sharp, 2019). Uloga liječnika i ljekarnika jest kroz edukaciju poboljšati razumijevanje bolesnika naspram bolesti i farmakoterapije te otkloniti zabrinutost zbog propisanih lijekova razumljivim objašnjenjima i

činjenicama. Da bi se postigao željeni uspjeh, pacijentu mora biti jasan cilj liječenja, razlog uzimanja propisanog lijeka, naziv, doze i intervali te moguće neželjene posljedice tog lijeka (Cipolle i sur., 2012). Zahvaljujući svojim znanjima i vještinama, ljekarnici zauzimaju sve važnije mjesto u rješavanju problema vezanih uz adherenciju unatoč preprekama s kojima se svakodnevno susreću.

1.2.3. Adherencija kod hormonski ovisnog karcinoma dojke

Adjuvantna endokrina terapija (AET) koja se uzima svakodnevno najmanje pet godina nakon dijagnoze smanjuje rizik od recidiva i smrtnosti kod žena s hormonski osjetljivim karcinomom dojke. Međutim, pridržavanje AET je suboptimalno (Humphries i sur., 2018) sa varijacijama u stopama prekida tijekom petogodišnjeg perioda liječenja (Huiart i sur., 2013). Adherencija pri uzimanju tamoksifena kreće se u rasponu od 65% do 79% i 72% do 80% za AI, no pada do otprilike 50% tijekom četvrte i pete godine liječenja (Moon i sur., 2017). Nadalje, procjenjuje se da između 40 i 60% pacijenata prestane uzimati endokrinu terapiju prijevremeno. Postoje dvije metode računanja adherencije, no optimalnijom se smatra udio pokrivenih dana (eng. *Proportion of Days Covered*, PDC) koji se izračunava kao omjer broja dana u kojima pacijent ima na raspolaganju lijekove sa ukupnim brojem dana u promatranom periodu. Zadovoljavajuća razina adherencije podrazumijeva PDC jednak ili iznad 80% (Winn and Dusetzina, 2016). Suboptimalna adherencija predstavlja ključan problem kod adjuvantnog endokrinog liječenja jer utječe na uspješnost terapije. Analiza velike studije BIG 1-98 pokazala je da su rani prekid liječenja te niska adherencija usko povezani sa smanjenjem remisije u tih pacijenata. Također je utvrđena obrnuto proporcionalna veza između pridržavanja i duljine uzimanja farmakoterapije, što znači da se vjerojatnost prijevremenog prekida terapije tamoksifenom i AI povećava s duljinom liječenja (Krauss i Stickeler, 2020). Pacijentice koje su pokazale nezadovoljavajuću adherenciju, kao glavni razlog ističu nuspojave endokrine terapije koja narušava kvalitetu njihova života do te mjere da im se nisu bile sklone prilagoditi (Humphries i sur., 2018). Kao najznačajnije nuspojave ističu se artropatija i menopauzalni simptomi. Mnogo rjeđe, ali potencijalno životno ugrožavajuće nuspojave AET, su plućna embolija i karcinom endometrija koje se povezuju s tamoksifenom te rizik od prijeloma kostiju pri liječenju AI (Pan i sur., 2017). Jedan od brojnih čimbenika neadherencije svakako je i dob. Najveću adherentnost pokazuju žene srednjih godina, dok mlađa i starija životna dob predstavljaju zdravstveni rizik kada se promatra razina adherencije (Dunn i Gotay, 2013). AET onemogućuje začecje te su razlozi odustajanja kod mlađih žena upravo plodnost i želja za

majčinstvom, kao i ulazak u menopauzu u ranim godinama (Moon i sur., 2017). Zabrinutost zbog narušene radne sposobnosti, strah od gubitka ženstvenosti i napuštanja voljene osobe, dodatni su razlozi neuzimanja terapije (Pellegrini i sur., 2010)(Pellegrini i sur., 2010). Dosadašnja istraživanja većinom su se bavila utjecajem sociodemografskih i kliničkih čimbenika na adherenciju, no zahvaljujući najnovijim spoznajama, u posljednje vrijeme sve veći naglasak stavlja se na psihosocijalne karakteristike pacijenata, njihovu percepciju bolesti i uvjerenja o lijekovima (Kaptein i sur., 2020).

1.3. Stavovi i uvjerenja

1.3.1. Pacijentova uvjerenja o lijekovima

Jako malo pažnje posvećuje se stavovima i uvjerenjima pacijenata o lijekovima iako igraju važnu ulogu u stupnju adherencije (Britten, 1994). Sve veći interes za uvjerenja o lijekovima počeo je kasnih 90-ih kada je nekolicina studija potvrdila da ishod liječenja ne ovisi samo o prirodi i opsegu bolesti te učinkovitosti propisanog liječenja, već i o percepcijama ljudi o lijekovima (Horne, 1999). Pacijenti imaju naviku stvarati osobno kognitivno viđenje bolesti, kao i vlastita uvjerenja o tome što je dovelo do razvoja bolesti, koje će posljedice imati na njihove živote, koliko dugo će bolest trajati te može li se uopće kontrolirati i izliječiti. Jednako tako, stvaraju određena vjerovanja vezana uz lijekove. Percepcija o farmakoterapiji obuhvaća pacijentovo kognitivno i emocionalno poimanje propisanog lijeka; uključujući njegov mehanizam djelovanja, željene i neželjene učinke (Klok i sur., 2012). Pacijenti često posjeduju složena uvjerenja o lijekovima te za značajan broj njih, nemogućnost ili neuspjeh uzimanja lijekova prema uputama, može biti rezultat pogrešnih uvjerenja o lijekovima (Grunfeld i sur., 2005). Percepcija farmakoterapije može biti pozitivna i negativna. U ekstremnim slučajevima, primjerice liječenju raka, pacijenti su smatrali da je primjena kemoterapije opasnija od bolesti same (Britten, 1994.) Negativna percepcija suvremenih lijekova sve je učestalija te se kemijsko podrijetlo lijekova povezuje s pojmovima „opasnost“ i „trovanje“, dok se komplementarni načini liječenja smatraju prirodnijima te samim time sigurnijima. U literaturi je navedeno više čimbenika koji utječu na pacijentove preferencije prema prirodnim naspram sintetskim lijekovima od kojih se ističu starija životna dob, niži stupanj obrazovanja te veći broj komorbiditeta. Uvjerenja o lijekovima razlikuju se i među rasama, a posljedica su drugačije kulturološke i sociodemografske pozadine. Naime, Horne i suradnici otkrili su da studenti

azijskog podrijetla imaju negativnije mišljenje o štetnosti i prekomjernoj uporabi lijekova u odnosu na studente europskih korijena. Nadalje, studija iz Singapura pokazala je da kod pacijenata koji boluju od raka prevladava primjena tradicionalne medicine u odnosu na suvremenu te da čak 37% pacijenata izjednačava učinkovitost komplementarne i alterantivne medicine s konvencionalnom zapadnom (Lin i sur., 2017). Komunikacija zdravstvenog radnika s pacijentom snažno utječe na pacijentova uvjerenja o prekomjernoj uporabi lijekova. Izgradnjom povjerenja te prijateljskog odnosa zasnovanog na empatiji, pacijenti stvaraju pozitivnija uvjerenja o terapijskim opcijama. (Shahin i sur., 2020). Mnogi autori ističu da su pozitivna uvjerenja o lijekovima glavni preduvjet i najbolji pokazatelj adherencije te da postoji snažna uzajamna povezanost (AlHewiti, 2014).

Uzimanje propisane terapije ovisno je o značenju koje ta terapija ima za pacijenta. Prvi susret s kroničnom terapijom predstavlja individualno iskustvo za svakog pojedinog bolesnika. Neki taj događaj opisuju kao osjećaj gubitka kontrole jer ih njihovo tijelo izdaje, dok za druge predstavlja osobni neuspjeh, stigmatizaciju i početak starenja. Očekivane nuspojave i neočekivani štetni događaji uvelike utječu na odluku o uzimanju lijekova. Ukoliko su pacijenti uvjereni da korist liječenja nadvladava potencijalne nuspojave, spremni su nastaviti uzimati propisanu terapiju. Primjerice, pacijenti čija je bolest iscrpljujuća i onesposobljava ih u svakodnevnom životu terapiju vide kao olakšanje i mogućnost da povrate svoje zdravo tijelo. S druge strane, postoje i oni kojima uzimanje terapije remeti svakodnevni život, osjećaju samosažaljenje radi uzimanja terapije do kraja života te postaju pasivni promatrači vlastitog života dok lijek preuzima glavnu ulogu. Individualna uvjerenja o lijekovima uključuju percepciju osobne potrebe za lijekovima te zabrinutost o korištenju istih, kao i opću zabrinutost o prirodi lijekova i načinu na koji ih liječnici propisuju. Razumijevanje pacijentovih prethodnih iskustava s lijekovima te njegovih osobnih stavova i uvjerenja o lijekovima ključno je za donošenje važnih kliničkih odluka (Shoemaker i Ramalho De Oliveira, 2008).

1.3.2. Pacijentova uvjerenja o endokrinoj terapiji

Donošenje odluke o preventivnoj terapiji složen je i emocionalan proces u kojem pacijenti često nevoljko započinju terapiju zbog zabrinutosti oko nuspojava te percepcije o niskoj učinkovitosti liječenja. Često loša iskustva poznanika i nepovjerenje u lijekove unutar obitelji oblikuju stavove i uvjerenja pacijenata o rizicima AEL. Naziv lijeka nerijetko je asocijacija na bolne uspomene te u pacijentima pobuđuje osjećaj straha, vezuju ga uz proživljenu bolest i nisu uvjereni da ga uzimaju radi prevencije povratka bolesti. Određeni broj žena vjeruje kako su unaprijed predodređene za bolest te da nikakvim lijekovima ne mogu spriječiti ono neizbježno, osobito ako su od raka dojke prethodno izgubile člana obitelji. Zbog nedostatka znanja i razumijevanja, mnoge ispitanice poistovjećuju tamoksifen s kontracepcijom ili pak hormonskom nadomjesnom terapijom, pritom navodeći kako ih zastrašuje liječenje koje ometa prirodne procese u organizmu čime stvaraju negativnu percepciju o AET (Hackett i sur., 2018; Pellegrini i sur., 2010). Jedna studija proučavala je utjecaj pacijentovih očekivanja nuspojava AET na ishode endokrinog liječenja te dokazala da negativnija očekivanja povećavaju rizik pojave stvarnih nuspojava endokrine terapije te posljedično neadherencije (Nestoriuc i sur., 2016). Thorneloe i suradnici 2019. godine proveli su multicentrično istraživanje o uzimanju preventivne terapije kod žena koje su, prema NICE (eng. *National Institute for Health and Care Excellence*) kriterijima, bile pod povećanim rizikom za oboljenje od raka dojke te su ih obzirom na slična uvjerenja o lijekovima podijelili u grupe kako bi utvrdili jesu li njihovi stavovi povezani s uzimanjem tamoksifena. Samo jedna od pet žena izrazila je povećanu potrebu za preventivnim uzimanjem tamoksifena. Većina ispitanica imala je nisku percepciju potrebe za tamoksifenom, dok se razina zabrinutosti oko dugoročnih posljedica i prekomjerne uporabe razlikovala. Sve ispitanice dijelile su jednako mišljenje o nužnosti, stoga su podijeljene u dvije grupe na temelju različitog uvjerenja o zabrinutosti. Pokazano je da žene koje percipiraju tamoksifen kao nepotreban i štetan, imaju itekako negativnije mišljenje o svim lijekovima te vjeruju da liječnici previše koriste lijekove, odnosno da bi ih propisivali u znatno manjoj mjeri kada bi imali više vremena za pacijente. Nadalje, veći udio žena iz grupe s niskom potrebom, a visokom zabrinutošću, percipirao je lijekove kao otrove i tvari koje izazivaju ovisnost te smatrao da bi ljudi koji ih uzimaju trebali prekinuti s njihovim korištenjem na određeno vrijeme. Ispitanice svrstane u spomenutu grupu bile su starije od 50 godina, nezaspisane na puno radno vrijeme te neudane. S druge strane, žene koje nisu pokazale značajnu zabrinutost oko uzimanja

lijekova imale su 36 - 49 godina te su bile spremnije započeti AET, zaključak studije bio je da jedino dob od sociodemografskih čimbenika ima značajniji utjecaj na uvjerenja o lijekovima. (Thorneloe i sur., 2019). Dosadašnje studije koje su se bavile proučavanjem utjecaja demografskih i kliničkih karakteristika na ustrajnost uzimanja endokrine terapije utvrdile su da su osobe mlađe od 40 godina i starije od 70 godina sklonije ranijem odustajanju od terapije, no ostalo je prostora za istraživanje zašto je tome tako. Samo nekoliko studija ispitivalo je utjecaj osobnih vrijednosti i uvjerenja te socijalnih značajki (društvena potpora, odnos zdravstveni radnik - pacijent) na ustrajnost u liječenju. Žene nezadovoljne vlastitom ulogom u odlučivanju o terapiji, zatim one s ograničenom socijalnom podrškom te negativnim ili čak neutralnim uvjerenjima o učinkovitosti AET bile su pod povećanim rizikom od preuranjenog prestanka uzimanja terapije. Pacijentice uvjerenije u djelotvornost, važnost i nužnost uzimanja AET bile su adherentnije i ustrajnije u liječenju, kao i one koje su izrazile pozitivnije mišljenje o AET. Najveća nedoumica za njih bila je izbor između kvalitete i kvantitete života te pitanje je li život bez nuspojava vrijedan rizika od recidiva. Na uvjerenja o nužnosti AET značajno je utjecala podrška od strane liječnika koji su podsjećali pacijentice o prednostima uzimanja endokrine terapije te ih informirali o mogućnosti promjene terapije kako bi smanjili nuspojave koje osjećaju (Lambert i sur., 2018). Pokazano je također da žene preispituju koristi i rizike gledano iz aspekta obitelji, pa su tako one koje su imale djecu bile voljnije započeti terapiju unatoč mogućim neželjenim učincima jer bi smanjenje rizika značilo da su dulje zdrave i sposobnije brinuti se za svoju obitelj (Hackett i sur., 2018). S druge strane, pacijentice koje su smatrale da rizici terapije nadmašuju korist, bile su tri puta sklonije odustajanju od uzimanja AET (Moon i sur., 2017). Rezultati više studija potvrdili su pozitivnu korelaciju između optimalne adherencije i snažnijih uvjerenja o nužnosti terapije te slabije zabrinutosti u vezi terapije. Ispitivanje stavova i uvjerenja pacijentica o AET presudno je pri istraživanju njihove percepcije o koristima i rizicima uzimanja terapije kako bi se razvile intervencije za postizanje bolje adherencije (Brett i sur., 2017).

2. OBRAZLOŽENJE TEME

Niska razina adherencije ozbiljno ugrožava učinkovitost liječenja te predstavlja značajan zdravstveni problem iz perspektive kvalitete života, ali i troškova liječenja (Sabate, 2003). Kod pacijentica koje su bolovale od hormon ovisnog raka dojke neadherencija pri uzimanju farmakoterapije odnosno AEL povećava rizik od recidiva i smrtnosti. AEL je oralna terapija koja se uzima svakodnevno, obično tijekom razdoblja od 5 do 10 godina, a za čiju je učinkovitost u kliničkoj praksi ključna adherencija i ustrajanje u dugotrajnom liječenju. Studije koje su proučavale psihosocijalne čimbenike koji utječu na primjenu AEL ističu odnos između pacijenta i pružatelja skrbi te pozitivne stavove i uvjerenja o lijekovima kao vodeće čimbenike koji pridonose adherenciji. Stoga bi izgradnja terapijskog odnosa na relaciji zdravstveni radnik-pacijent te promjena negativne percepcije o farmakoterapiji mogle pozitivno utjecati na podizanje adherencije pacijenata i poboljšanje krajnjih zdravstvenih ishoda (Lin i sur., 2017; Tan i sur., 2021).

Cilj ovog diplomskog rada bio je ispitati uvjerenja pacijentica koje su bolovale od hormon ovisnog karcinoma dojke o endokrinim lijekovima, ali i lijekovima općenito. Dobiveni podatci mogu poslužiti u svrhu izrade učinkovitijih intervencija za poboljšanje adherencije. Prema trenutno dostupnoj literaturi, Upitnik uvjerenja o lijekovima (eng. *Beliefs about Medicines Questionnaire*, BMQ), koji je korišten u svrhu ovog istraživanja, dosada nije upotrebljavan u Republici Hrvatskoj na populaciji pacijenata koji boluju od hormonski ovisnog raka dojke.

3. MATERIJALI I METODE

3.1. Ispitanici

Ovo istraživanje dizajnirano je kao presječno i opažajno (opservacijsko) istraživanje u kojem su sudjelovale punoljetne pacijentice oboljele od hormonski ovisnog raka dojke stadija 0 - III te koje su u trenutku ispunjavanja upitnika uzimale AET najmanje tri mjeseca. Upitnik nisu ispunjavale pacijentice s uznapredovalim metastatskim rakom dojke, stadija IV prema klasifikaciji Američke udruge za rak (engl. *American Joint Committee on Cancer, AJCC*), pacijentice koje boluju od psihotičnih poremećaja poput shizofrenije, bipolarno afektivnog poremećaja, poremećaja ličnosti te pacijentice koji nisu bile u stanju samostalno odlučivati.

3.2. Protokol

Istraživanje je provedeno u bolničkim prostorijama Kliničkog bolničkog centra Zagreb u razdoblju od rujna do studenog 2021. godine. Pacijentice koje su zadovoljavale prethodno navedene kriterije, prilikom posjete svom liječniku onkologu pozvane su na dobrovoljno sudjelovanje u istraživanju. Liječnik bi tijekom kontrolnog pregleda, u dogovoru s istraživačem, zamolio pacijentice da ispune upitnik. Zainteresiranim ispitanicama uručeni su validirani anonimni upitnici te su ih ispunjavale samostalno ili uz pomoć ispitivača koji je postavljao dodatna pitanja kako bi dobili što kvalitetnije podatke. Upitnik je bilo moguće ispuniti i u elektronskom obliku, u privatnosti vlastitog doma, ukoliko je pacijenticama to više odgovaralo. Sve ispitanice bile su dužne potpisati Informirani pristanak (Prilog 1.), a za ispunjavanje upitnika bilo je potrebno 20 – 25 minuta, ovisno o dobi, razumijevanju i zainteresiranosti pacijentice. Istraživanje je odobreno od Etičkog povjerenstva KBC Zagreb i Povjerenstva za etičnost eksperimentalnog rada (PEER) Farmaceutsko – biokemijskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

3.3. Prikupljanje podataka

3.3.1. Prikupljanje sociodemografskih podataka

Prvi dio upitnika čine pitanja vezana uz sociodemografska obilježja ispitanica. Pacijentice su ispunjavale podatke o dobi, visini, tjelesnoj masi, stupnju obrazovanja, bračnom stanju i zaposlenju (Prilog 2.).

3.3.2. Prikupljanje medikacijske povijesti

Dio upitnika o kliničkim podacima obuhvatio je informacije vezane uz menopauzalni status ispitanica, stadij i trajanje bolesti, zahvaćenost limfnih čvorova, provedeno liječenje (kirurško liječenje, kemoterapija, zračenje), vrstu operacije (lumpektomija, mastektomija, obostrana mastektomija, odstranjenje aksilarnih limfnih čvorova) te trajanje AEL. Pacijentice su u ovom dijelu upitnika trebale odgovoriti koliko doza trenutno propisanog endokrinog lijeka su propustile u proteklih mjesec dana te jesu li mijenjale endokrini lijek tijekom liječenja. Prikupljeni su i podatci o drugim komorbiditetima, ostaloj medikamentoznoj terapiji, receptnoj ili bezreceptnoj, dodatcima prehrani, biljnim pripravcima te njihovim dozama i učestalosti primjene (Prilog 3.).

3.3.4. Upitnik uvjerenja o lijekovima (eng. *Beliefs about Medicines Questionnaire*, BMQ)

BMQ upitnik nastao je kao odgovor na potrebu za praktičnim alatom koji će mjeriti uobičajena uvjerenja pacijenata o lijekovima unutar određene populacije (Prilog 4.). Dodatno, njegova svrha jest procijeniti prirodu uvjerenja, rasprostranjenost tih uvjerenja unutar različitih populacija te naposljetku utvrditi povezanost uvjerenja o bolesti i lijekovima s adherencijom. Upitnik je razvijen na temelju literaturnih podataka koji su opisivali česta uvjerenja pacijenata oboljelih od raznih kroničnih bolesti poput astme, dijabetesa, psihijatrijskih poremećaja, srčanih zatajenja te je trenutno validiran i za druga medicinska stanja, preveden na brojne jezike (Tan i sur., 2021; Salgado i sur., 2013). U ovom istraživanju, prilagođen je za ispitivanje uvjerenja na temelju kojih pacijenti donose odluke o kemoprevenciji. Svaka izjava boduje se pomoću Likertove skale sa pet brojeva, najnegativniji stav „U potpunosti se ne slažem“ ocjenjuje se jednim bodom, dok najpozitivniji „U potpunosti se slažem“ s pet bodova. Bodovi dodijeljeni

za pojedinu izjavu se zbrajaju te veći broj bodova ukazuje na snažnije slaganje s navedenim tvrdnjama (Thorneloe i sur., 2019).

BMQ upitnik ima dva odjeljka – specifični i opći.

- BMQ – Specifični dio

Ocjenjuje uvjerenja pacijenata o lijekovima propisanim za određenu bolest i može se prilagoditi za bilo koji lijek. Sastoji se od dvije podskale koje procjenjuju osobna uvjerenja o nužnosti uzimanja lijekova te zabrinutost zbog nuspojava propisanih lijekova. Pet izjava odnosi se na potrebu za uzimanjem endokrine terapije te veći broj bodova predstavlja snažnije uvjerenje o važnosti lijekova, dok se drugih pet odnosi na uvjerenja o opasnosti dugoročne uporabe endokrinih lijekova i veći broj bodova predstavlja jaču zabrinutost (Karbownik i sur., 2020).

- BMQ – Opći dio

Ljestvica opće upotrebe procjenjuje uobičajene stavove o farmakoterapiji kao jednoj od opcija liječenja. Proučava do koje mjere pacijenti lijekove doživljavaju kao štetne i otrovne ili pak spasonosne te kakvo je njihovo mišljenje o načinu propisivanja lijekova o strane liječnika (Wei i sur., 2017).

Izvorna verzija upitnika sastoji se od 18 izjava koje su podijeljene u dvije skupine, 10 izjava nalazi se u specifičnom dijelu (5 izjava za nužnost i 5 za zabrinutost) i 8 izjava u općem (4 izjave vezane za štetnost te 4 za prekomjernu uporabu lijekova) (Horne i sur., 1999). Konačna verzija korištena u ovom istraživanju proširena je u odnosu na originalni upitnik koji su razvili Horne i suradnici, a sastoji se od specifične skale s 10 izjava vezanih uz nužnost (Specifični dio - Nužnost lijeka, eng. *Specific - Necessity*) i zabrinutost (Specifični dio - Zabrinutost zbog lijeka, eng. *Specific - Concerns*) uzimanja AET te opće skale s 12 izjava podijeljenih u tri skupine, štetnost (Opći dio - Štetnost lijekova, eng. *General - Harm*), dobrobit (Opći dio - Dobrobit, eng. *General - Benefit*) i prekomjernu uporabu svih lijekova (Opći dio - Prekomjerna uporaba lijekova, eng. *General - Overuse*). Sukladno tome, u daljnjem tekstu i rezultatima izjave će biti grupirane prema problematici koju istražuju te označene početnim slovom određenog dijela upitnika. Primjerice, u prvom dijelu upitnika nalazi se pet izjava usmjerenih na nužnost (N1, N3, N5, N7, N10) te pet izjava koje opisuju razinu zabrinutosti oko uzimanja

AET (C2, C4, C6, C8, C9). Potom slijedi opći dio upitnika gdje se nalaze tri izjave vezane uz prekomjernu uporabu lijekova (O1, O11, O12), pet izjava o štetnosti svih lijekova (H2, H4, H5, H8, H9) i konačno četiri izjave koje ističu prednosti lijekova (B3, B6, B7, B10).

U tablici je naveden broj izjava za pojedini dio upitnika te najmanji i najveći mogući postignuti broj bodova.

Tablica 1. Raspodjela dodijeljenog broja mogućih bodova

DIO UPITNIKA	BROJ IZJAVA	MINIMALAN BROJ BODOVA	MAKSIMALAN BROJ BODOVA
1. Specifični dio - Nužnost	N1, N3, N5, N6, N8	5	25
1. Specifični dio - Zabrinutost	C2, C4, C7, C9, C10	5	25
2. Opći dio – Štetnost	H2, H4, H5, H8, H9	5	25
2. Opći dio – Dobrobit	B3, B6, B7, B10	4	20
2. Opći dio - Prekomjerna uporaba	O1, O11, O12	3	15

3.4. Statistička analiza

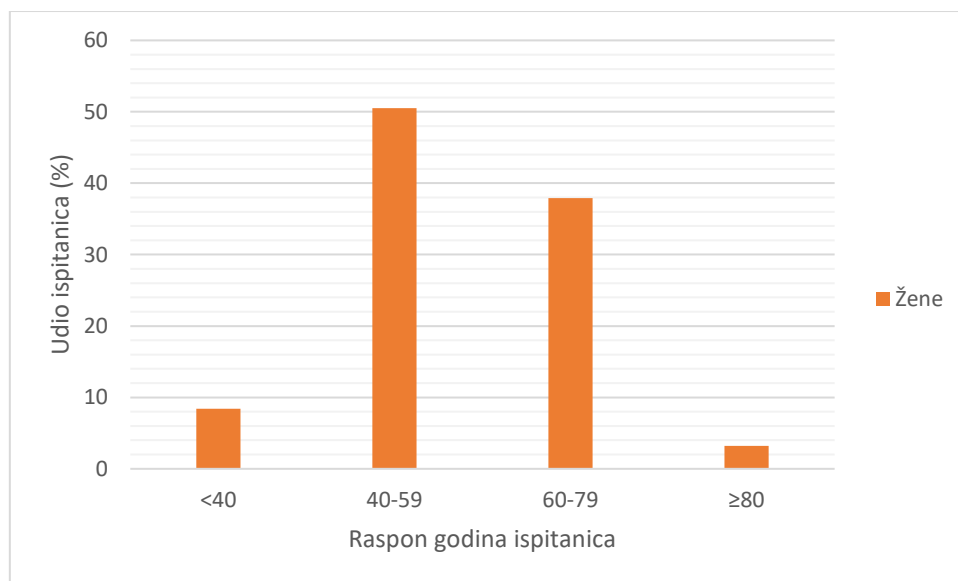
Podatci prikupljeni u ovom istraživanju statistički su obrađeni u programu Microsoft Office Excel 2016. Deskriptivna statistika korištena je u svrhu opisa sociodemografskih i kliničkih podataka. Rezultati su prikazani kao srednja vrijednost i standardna devijacija, odnosno medijan i raspon. Učestalost zastupljenosti pojedinog odgovora u BMQ upitniku izražena je postotnom vrijednošću.

4. REZULTATI I RASPRAVA

4.1. Ispitanici

4.1.1. Opće karakteristike ispitanika

U ovom istraživanju sudjelovalo je 319 pacijentica prosječne životne dobi $56,78 \pm 12,75$ pri čemu su više od polovine činile premenopauzalne žene (55,67%), dok je u trenutku dijagnoze 42,0% ispitanica već bilo u menopauzi, a njih 1,33% nije znalo svoj menopauzalni status. Medijan dobi iznosio je 57 godina, u rasponu od 27 do 91 godinu, no najveći udio ispitanica nalazio se u dobnoj skupini između 40 i 60 godina što odgovara podacima studije Moon i suradnika iz 2017. godine o ulozi kliničkih i psihosocijalnih faktora na adherenciju pri AEL. Podatak da su sudionice istraživanja bile isključivo žene (100,0%) ukazuje na činjenicu da je upravo spol najveći čimbenik rizika oboljenja od karcinoma dojke. Raspon godina pacijentica koje su sudjelovale u istraživanju prikazan je na Slici 2.



Slika 2. Prikaz raspodjele ispitanika prema dobi i spolu

Od ukupnog broja pacijentica koje su sudjelovale u istraživanju, 66,0% ih je navelo da uz AET imaju dodatnu propisanu terapiju, nešto veći udio (69,59%) uzimao je dodatke prehrani. Na ispitivanom uzorku pacijentica, uz AET, dodatno je bilo propisano 557 receptnih lijekova sa prosječnom vrijednošću $1,85 \pm 2,22$ lijeka po bolesniku, u rasponu od 1 do 12. Tamoksifen, kao zlatni standard u liječenju hormonski ovisnog raka dojke, bio je najčešće korištena terapijska opcija u odnosu na ostale endokrine lijekove. Očekivano, najzastupljeniji dodatak prehrani bio je vitamin D obzirom na negativan učinak ovih lijekova na kosti te moguću pojavu ili pogoršanje postojeće osteoporoze.

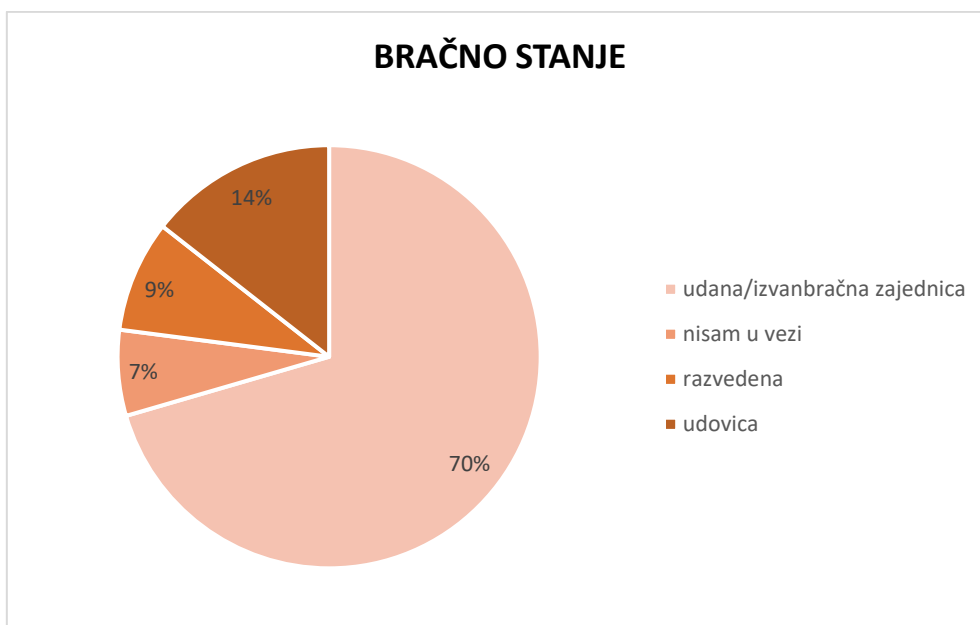
Kada se promatraju antropometrijske karakteristike, ispitanice su se razlikovale prema indeksu tjelesne mase (ITM). Podjednak broj žena može se svrstati u skupinu adekvatne tjelesne mase i skupinu povećane tjelesne mase, odnosno pretilosti. Prosječan ITM bio je na granici normalnog i povišenog te je iznosio $25,48 \pm 4,95$ što je razumljivo, uzme li se u obzir činjenica da je preko 50% pacijentica kao nuspojavu AET navelo povećanje tjelesne mase. Važno je pacijenticama u postmenopauzi naglasiti negativan utjecaj povećanja tjelesne mase na prognozu bolesti zbog stvaranja estrogena u masnom tkivu te ih pravilno savjetovati o dobrobitima redovite tjelovježbe, pravilne prehrane i suplementacije.

Tablica 2. Prikaz kliničkih karakteristika ispitanica

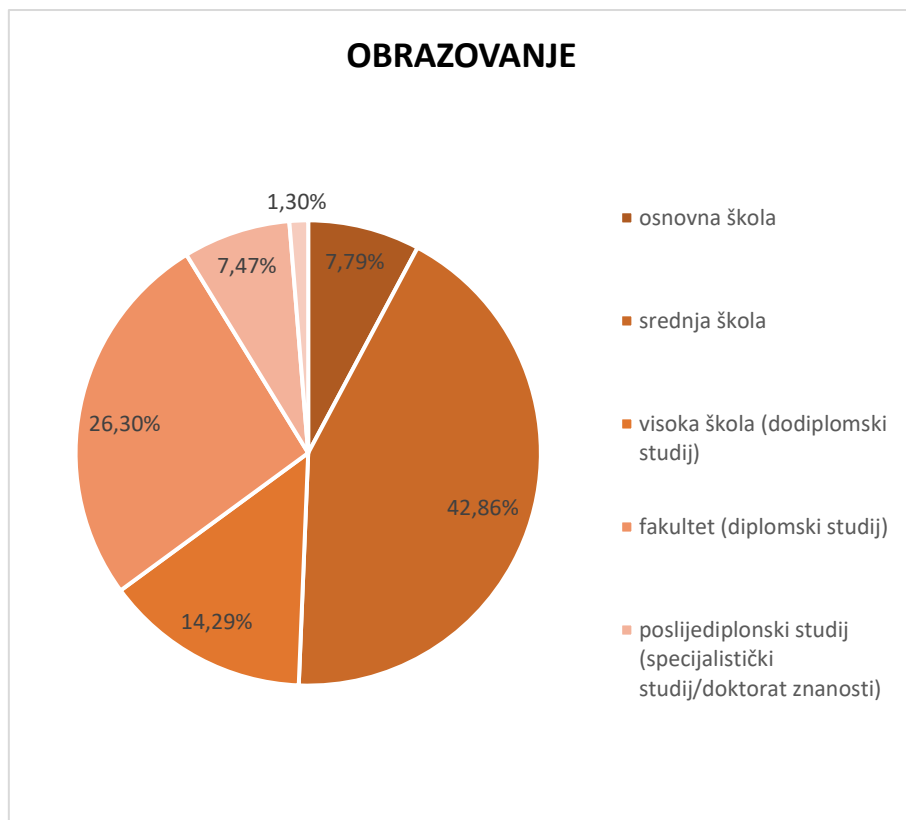
KLINIČKE KARAKTERISTIKE	%
ITM (kg/m²)	
Pothranjenost <18.5	3,3
Normalna tjelesna masa 18.5 - 24.9	46,4
Prekomjerna tjelesna masa 25.0 - 29.9	33,3
Pretilost ≥ 30	17,0
Broj lijekova	
1-4	50,5
5-8	10,4
9-12	1,6
Zahvaćenost dojki	
Jedna	89,3
Obje	9,3
Nepoznato	1,0
Zahvaćenost limfnih čvorova	

Pozitivno	40,2
Negativno	54,8
Nepoznato	5,0
Provedeno liječenje	
Operacija	96,3
Kemoterapija	61,3
Zračenje	70,7
Ostalo	5,7
Vrsta operacije	
Lumpektomija	43,3
Mastektomija	40,0
Obostrana mastektomija	13,7
Ostalo	3,0
Endokrina terapija	
Tamoksifen	43,1
Anastrozol	25,4
Letrozol	24,8
Eksemestan	5,0

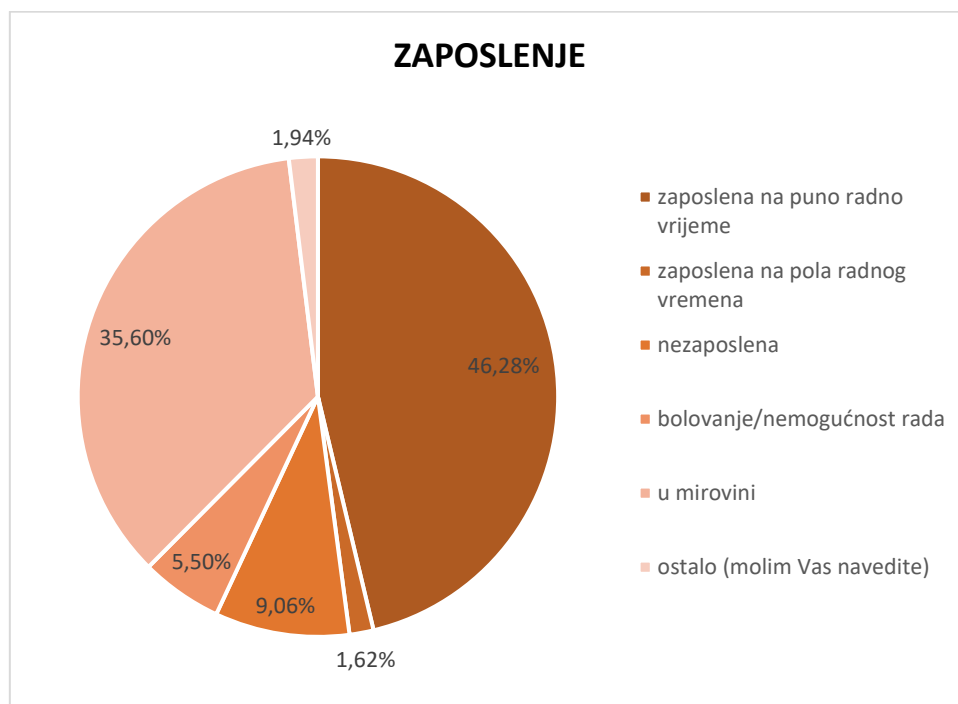
Promatramo li sociodemografske karakteristike ispitanica, većinu su činile žene koje su živjele u zajednici s partnerom; bračnoj ili izvanbračnoj, zaposlene na puno radno vrijeme i sa završenom srednjom stručnom spremom. U našem ispitivanom uzorku 48,06% visoko je obrazovanih žena, a 70,26% ih se izjasnilo da su udane ili u izvanbračnoj zajednici. Navedeni podatci poklapaju se s multicentričnim istraživanjem provedenim u Ujedinjenom Kraljevstvu gdje je 55,8% ispitanica završilo studij te ih 74,3% živi u nekom obliku zajednice (Thorneloe i sur., 2019). Unatoč činjenici da je čak 35,6% ispitanica bilo na bolovanju u trenutku popunjavanja upitnika, gotovo 80,0% ispitanica izjavilo je da su sposobne raditi kod kuće te da im taj posao pruža zadovoljstvo.



Slika 3. Dijagram zastupljenosti ispitanica obzirom na bračno stanje



Slika 4. Dijagram zastupljenosti ispitanica obzirom na obrazovanje



Slika 5. Dijagram zastupljenosti ispitanica obzirom na status zaposlenosti

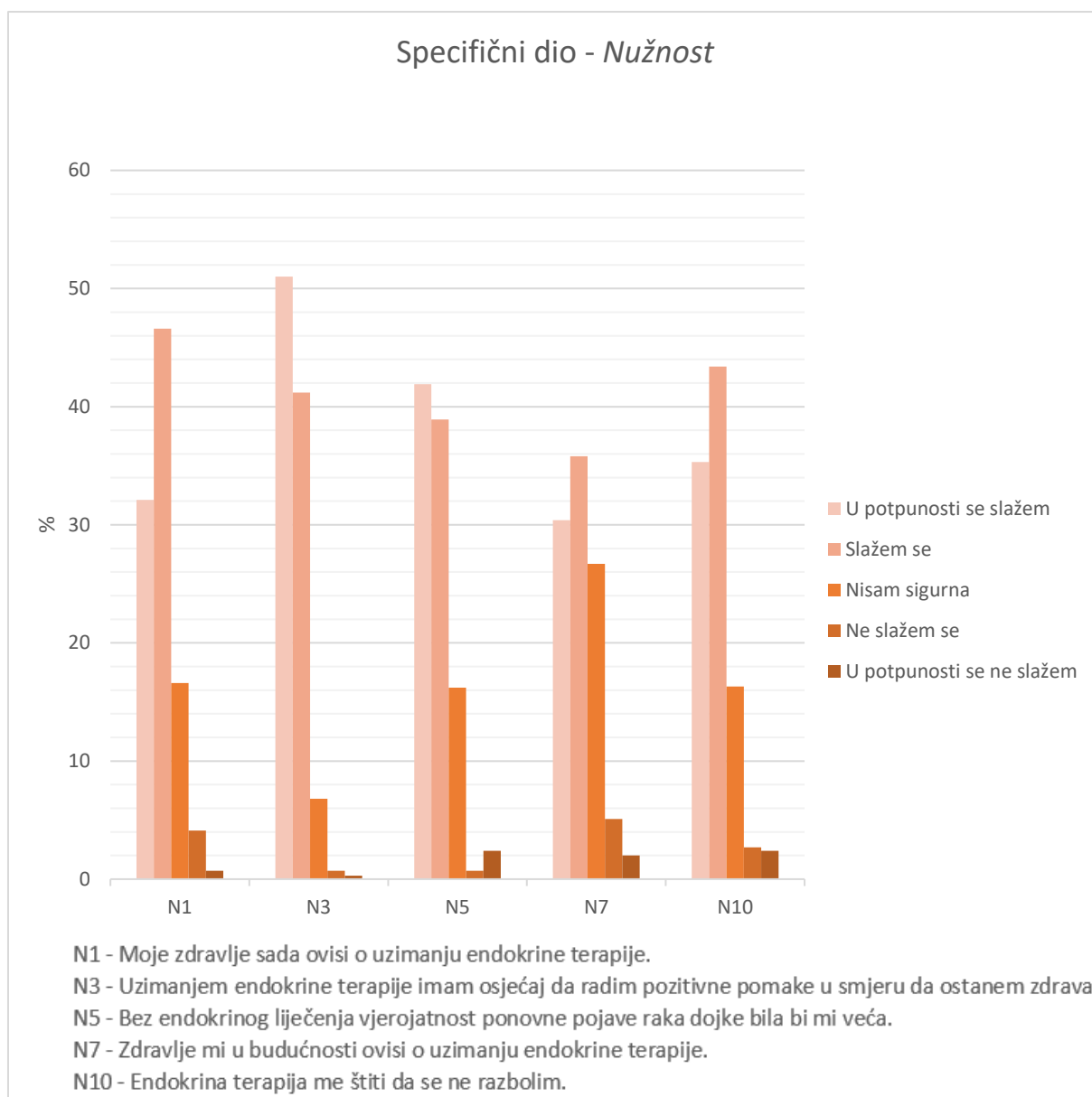
4.2. Analiza BMQ

Mnoge studije pokazale su slabiju učinkovitost lijekova u kliničkoj praksi nego što se očekivalo nakon rezultata provedenih randomiziranih kliničkih ispitivanja. Brojni su čimbenici koji utječu na način korištenja lijekova, a od posebne važnosti ističu se osobni poput znanja, stavova, motivacije i očekivanja (Isacsson i Bingefors, 2002). Postojeća literatura pokazala je da stav pacijenata o farmakoterapiji ovisi o dobi i obrazovanju bolesnika, prethodnim zdravstvenim iskustvima, razumijevanju vlastite bolesti te sklonosti pozitivnom odnosno negativnom načinu razmišljanja (Kaptein i sur., 2020). Kao što je ranije spomenuto, u svrhu procjene stavova i uvjerenja pacijenata o lijekovima razvijen je BMQ upitnik koji ujedno predstavlja koristan alat za predviđanje, ali i poboljšanje adherencije. Prvi dio upitnika je specifičan te se odnosi na pacijentova uvjerenja o lijekovima koje trenutno uzima radi svog stanja, dok je drugi dio općeniti i procjenjuje kakvi su stavovi pacijenata o svim lijekovima (AlHewiti, 2014). Dosadašnja istraživanja provedena na pacijentima koji su patili od raznih kroničnih bolesti, utvrdila su da se ključna uvjerenja pacijenata o lijekovima mogu svrstati u dvije kategorije: nužnost i zabrinutost. Okvir „Nužnost – Zabrinutost“ (*eng. Necessity - Concerns Framework, NCF*) predstavlja važan model za kliničare pomoću kojeg mogu spoznati temeljna uvjerenja koja utječu na osobnu prosudbu pacijenata o liječenju (Horne i sur., 2013). Potreba za uzimanjem lijeka radi poboljšanja zdravlja predstavlja uvjerenje o nužnosti, dok skeptičnost i nepovjerenje u lijekove predstavljaju stupanj zabrinutosti. Snažnija uvjerenja o nužnosti povezuju se s boljom adherencijom, dok suprotno vrijedi za zabrinutost. Kada se promatraju pacijenti na endokrinoj terapiji, pokazano je da osobe uvjerenije u važnost uzimanja AET ujedno bolje podnose tu terapiju te se više pridržavaju propisanih uputa (Sutton i sur., 2020). BMQ upitnik već je korišten u brojnim istraživanjima ovog tipa koja su pretežno bila usmjerena na ispitivanje utjecaja psihosocijalnih faktora na adherenciju. Rezultati našeg istraživanja uspoređeni su sa literaturnim podacima objavljenim u studijama većinom razvijenih zemalja svijeta.

Specifični i opći dio analizirani su zasebno. Slike (6.-10.) prikazuju zastupljenost pojedine izjave za svaki dio upitnika posebno.

4.2.1. Specifični dio upitnika

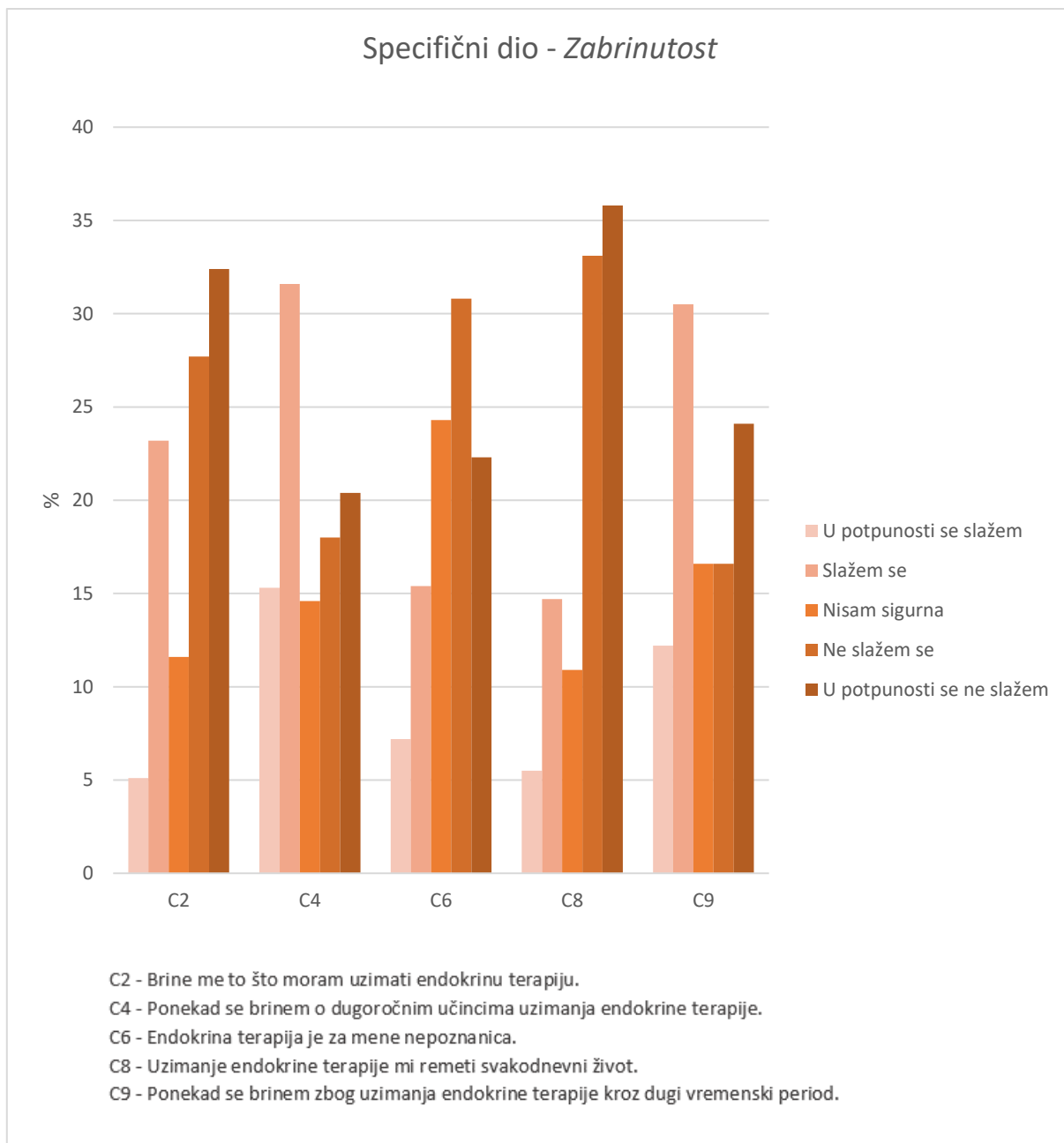
Smatra se, da iako uvjerenja pacijenata o lijekovima općenito utječu na početno pridržavanje uzimanja lijekova prema uputama, adherentno ponašanje snažnije je povezano s osobnim mišljenjem o specifično propisanoj terapiji. Također se smatra da na odluke o pridržavanju posebno utječe procjena koristi i rizika u kojoj su osobna uvjerenja o nužnosti lijeka za poboljšanje zdravlja u ravnoteži sa zabrinutošću oko potencijalnih štetnih učinaka uzimanja (Horne i Weinman, 1999). Uvjerenja o nužnosti i zabrinutosti zbog uporabe određenog lijeka bolji su pokazatelji adherencije nego klinički i demografski čimbenici (Weinman i sur., 2005). Specifična uvjerenja o lijekovima koriste se za analizu specifičnih skupina pacijenata i njihovih uvjerenja o lijekovima koji su im propisani za specifično stanje, dok su opća uvjerenja šireg koncepta te podrazumijevaju generalna uvjerenja o svim lijekovima (Horne i Weinman, 1999). Analizom specifičnog dijela ovog upitnika dobiva se uvid u način razmišljanja i stavove pacijentica koji su trenutno na AET što ima za cilj bolje razumjeti strahove s kojima su suočene prilikom započinjanja endokrine terapije te izazove koje moraju nadvladati kako ne bi odustale od uzimanja terapije nakon određenog perioda liječenja



Slika 6. Dijagram zastupljenosti odgovora u pojedinoj izjavi iz Specifičnog dijela – Nužnost

Cilj tvrdnji zastupljenih u ovom dijelu upitnika bio je saznati do koje mjere ispitanice vjeruju u potrebu za endokrinom terapijom. Prema rezultatima anketnog upitnika, primijećeno je da većina pacijentica snažno vjeruje u tvrdnje kako im AET pomaže u očuvanja zdravlja, odnosno smatraju da im je ta terapija zaista potrebna. Neznatan udio ispitanica izrazio je neslaganje s navedenim izjavama. Originalni upitnik (Horne i Weinman, 1999) modificiran je za potrebe ispitivanja uvjerenja u pacijentica koje boluju od karcinoma dojke te je izjava „Moj život bi bio nemoguć bez ovih lijekova.“ zamijenjena s „Uzimanjem endokrine terapije imam osjećaj da radim pozitivne pomake u smjeru da ostanem zdrava.“ obzirom da se AET ne uzima radi smanjivanja nuspojava bolesti nego za sprječavanje recidiva bolesti (Brett i sur., 2017) te se

upravo najveći udio pacijentica (92,2%) složio ili u potpunosti složio s tom izjavom. Ovakvi rezultati odstupaju od rezultata studije koju su proveli Thorneloe i suradnici te uvidjeli da vrlo nizak udio njihovih ispitanica percipira tamoksifen kao potreban; od ukupnog broja uključenih u studiju, njih 19,4% vjerovalo je da im zdravlje trenutno ovisi o uzimanju tamoksifena, dok ih je samo 18,2% smatralo da bi se njihovo stanje bez navedenog lijeka znatno pogoršalo. Unatoč sličnim sociodemografskim karakteristikama s našim ispitanicama, postoji bitna razlika u kliničkom podatku zbog kojeg je moguće došlo do ovakvog odstupanja. Naime, u spomenutoj studiji sudjelovale su žene koje još nisu preboljele rak dojke, no prema NICE smjernicama imale su visoku vjerojatnost za razvitak bolesti u budućnosti. Iz tog razloga preporučena im je preventivna terapija tamoksifenom u trajanju od pet godina te su ispitana njihova uvjerenja nakon određenog perioda uzimanja terapije. Razumljivo je da pacijentice iz spomenute studije nisu u jednakoj mjeri svjesne važnosti AET kao naše ispitanice jer nisu prošle kroz cijeli proces liječenja. Nedavnim istraživanjem u Sjedinjenim Američkim Državama dokazana je pozitivna korelacija između prethodne kemoterapije i uvjerenja o nužnosti. Pacijentice koje su primale kemoterapiju pokazale su znatno pozitivnija uvjerenja o nužnosti AET od onih koje nisu bile liječene kemoterapijom što potencijalno može značiti da ozbiljnije percipiraju vlastitu bolest, a to posljedično može poboljšati njihovo razumijevanje nužnosti preporučene terapije (Sutton i sur., 2020)(Sutton i sur., 2020). Jednako tako, smatra se da stupanj obrazovanja utječe na specifična uvjerenja o nužnosti i zabrinutosti uporabe lijekova te da će manje educirane osobe zbog slabije zdravstvene pismenosti poslušati dane savjete i upute pružatelja zdravstvene skrbi, dok su educiranije osobe sklonije kritičkom pristupu i propitivanju donesenih odluka (Rademakers i Heijmans, 2018; AlHewiti, 2014). Sutton i suradnici također su pokazali da su snažnija uvjerenja o nužnosti uzimanja AET povezana s razinom obrazovanja nižom od fakultetske. Većina ispitanica tog istraživanja (85,8%) imala je barem fakultetsko obrazovanje u odnosu na naše ispitanice (48,6%) te je pokazala slabija uvjerenja o nužnosti (Sutton i sur., 2020).



**Slika 7. Dijagram zastupljenosti odgovora u pojedinoj izjavi iz Specifičnog dijela –
Zabrinutost**

Iako pacijentice snažno vjeruju u potrebu za AET, istovremeno su do određene mjere zabrinute oko neželjenih učinaka endokrine terapije, stoga su stavovi o ovim tvrdnjama bili podijeljeniji u odnosu na uvjerenja o nužnosti. Iz priloženog dijagrama (Slika 6) vidljivo je kako se niti jedna tvrdnja ne ističe, no ipak prevladava neslaganje s navedenim izjavama. Najveću zabrinutost pacijentice su pokazale zbog mogućih problema u budućnosti (tvrdnje C4 i C9), odnosno potencijalnih negativnih učinaka uzimanja endokrine terapije kroz dugi vremenski period. Gotovo polovina od ukupnog broja ispitanica (46,9%) izjavila je da ponekad brine o

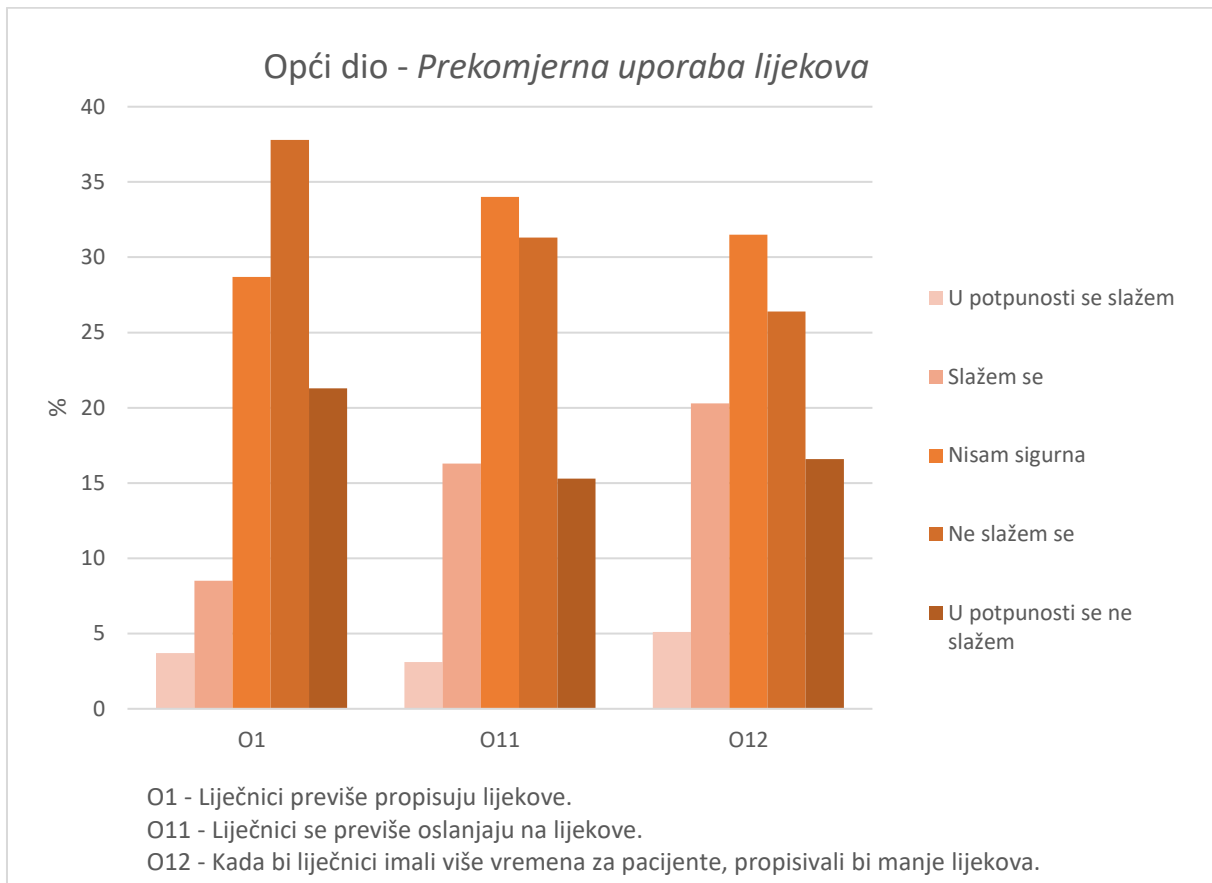
dugoročnim učincima endokrine terapije. Relativno visoka prevalencija zabrinutosti među pacijenticama povezana je s povećanim rizikom od ranijeg prekida primjene AET te ukazuje na značaj isticanja činjenice da potencijalne koristi od endokrine terapije obično daleko nadmašuju rizike opasnih nuspojava (Walker i sur., 2016). Uzevši u obzir da značajan udio ispitanica nije siguran (24,3%) o načinu djelovanja endokrine terapije ili je smatra nepoznanicom (22,8%), postoji potreba za edukacijom o prednostima i nedostacima te utjecaju dugotrajne AET na kvalitetu života, kao i za provjerom razumijevanja indikacije i mehanizma djelovanja te terapije. Ipak, čak 69,0% ispitanica ne slaže se s izjavom da im uzimanje endokrine terapije remeti svakodnevni život, stoga se da zaključiti kako narušena kvaliteta života uzrokovana nuspojavama terapije nije glavni čimbenik adherencije, već pridržavanje endokrinom terapiji proizlazi iz pacijentovih postojećih stavova i uvjerenja. Pacijentice su, unatoč čestim nuspojavama koje utječu na kvalitetu njihova života, jasno pokazale želju i potrebu za uzimanjem propisane endokrine terapije, prepoznajući da se radi o sljedećoj nužnoj fazi njihova liječenja koja im nudi zaštitu od povratka raka dojke.

4.2.2. Opći dio upitnika

Drugu skupinu pitanja čine tvrdnje vezane uz općenito mišljenje o lijekovima. Dok je vjerojatnije da će specifična uvjerenja biti jače povezana s pridržavanjem propisanog liječenja za vlastito specifično stanje, opća uvjerenja uglavnom odražavaju očekivanja od novog liječenja (Horne, 1999). Jedna studija provedena u Švedskoj pokazala je da su opća uvjerenja o lijekovima povezana s raznim faktorima, primjerice trenutnim zdravstvenim stanjem (zdravije osobe bile su pozitivnije naspram bolesnih po pitanju uzimanja lijekova), obrazovanjem (bolje medicinsko znanje značilo je snažnija pozitivna uvjerenja o lijekovima) te primanjima (veća plaća također je utjecala na pozitivniji stav). Ista studija otkrila je također da su osobe koje su bile u bliskom kontaktu s vlastitim ljekarnikom pokazale pozitivnija uvjerenja prema lijekovima u odnosu na one koji su bili u kontaktu s drugim zdravstvenim djelatnicima (Isacson i Bingefors, 2002). Stjecanje boljeg znanja o lijekovima tijekom vremena dokazano mijenja uvjerenja o rizicima njihove uporabe. To je pokazano u studiji među populacijom starijih pacijenata koji su konzumirali benzodiazepine te su dobivali pisane informacije o rizicima propisanih psihofarmaka (Martin i sur, 2013). Obrazac ponašanja vezan uz uzimanje lijekova u snažnoj je korelaciji s općim uvjerenjima o lijekovima. Ljudi koji već imaju propisanu terapiju ili oni koji češće kupuju bezreceptne lijekove, pokazuju pozitivnija uvjerenja o dobrobiti

lijekova općenito te je manje vjerojatno da će pokazati negativna uvjerenja o prekomjernoj uporabi i štetnim učincima lijekova (Sundell i Jonsson, 2016).

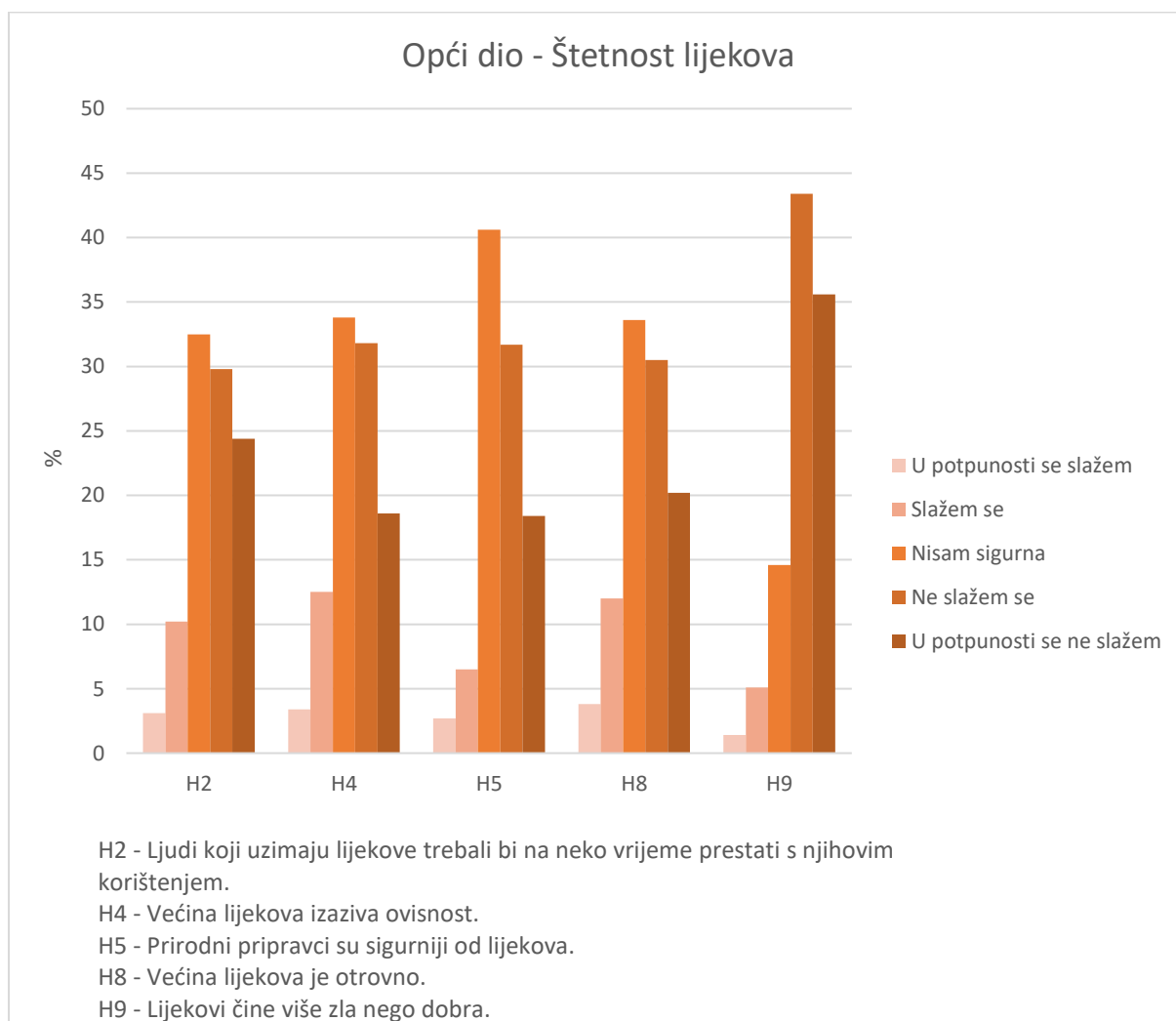
Ovaj dio upitnika sastoji se od tri podskale s ukupno 12 izjava koje procjenjuju stavove pacijenata o angažiranosti liječnika u procesu liječenja te percepciju pacijenata o štetnosti odnosno dobrobiti lijekova.



**Slika 8. Dijagram zastupljenosti odgovora u pojedinoj izjavi iz Općeg dijela –
Prekomjerna uporaba**

Iznenaduje podatak da većina pacijentica (59,1%) smatra kako im njihovi liječnici ne propisuju dovoljno lijekova s obzirom da dosadašnja istraživanja pokazuju kako pacijenti imaju uglavnom negativan stav o lijekovima percipirajući ih kao štetne tvari koje liječnici prekomjerno propisuju (Horne i sur., 1999). Kroz razgovor tijekom anketiranja moglo se saznati da prevladava stav o potrebi za uvođenjem dodatne terapije što ukazuje na učestalu zastupljenost ovog terapijskog problema među našom skupinom pacijentica. Upravo su dvije studije provedene u Njemačkoj i Kini pokazale negativnu korelaciju između uvjerenja o prekomjernoj uporabi lijekova i adherencije kod pacijenata na kroničnoj terapiji. Nižu razinu adherencije pokazali su pacijenti koji su smatrali da liječnici previše propisuju lijekove te da bi

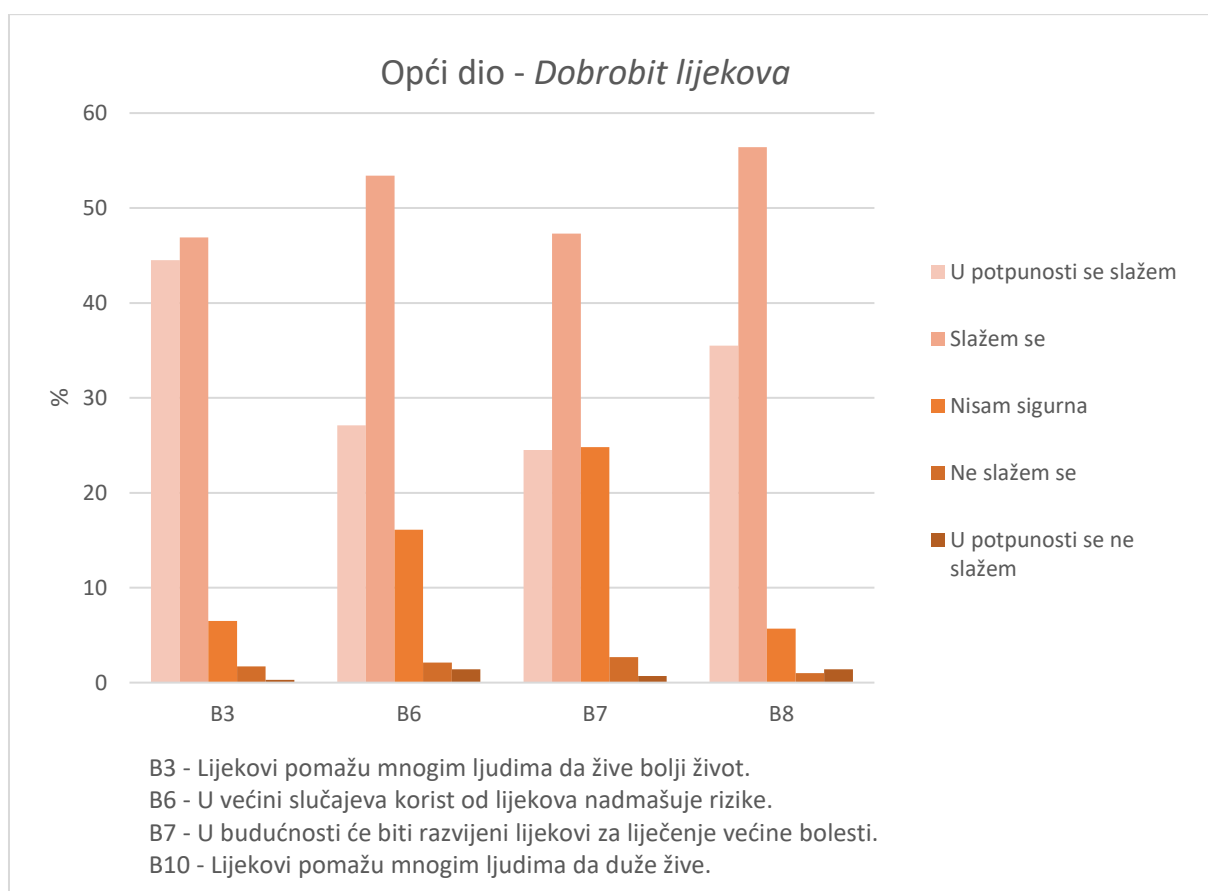
to činili u manjoj mjeri kada bi odvajali više vremena za pacijente (Shahin i sur., 2020). Suprotno tome, naše ispitanice zauzele su stav o nedovoljnom propisivanju lijekova te su rezultati istraživanja pokazali visoku razinu adherencije. Za tvrdnje o načinu rada liječnika pacijentice u ovom istraživanju nisu pokazale tako snažna uvjerenja. Više od 30% ispitanica nije bilo sigurno oslanjaju li se liječnici tijekom procesa liječenja previše na lijekove ili bi trebali pronaći više vremena i posvetiti se pacijentima. Takvo razmišljanje ukazuje na potrebu za boljom komunikacijom liječnika i pacijentica.



Slika 9. Dijagram zastupljenosti odgovora u pojedinoj izjavi iz Općeg dijela – Štetnost

Studije vezane uz percepciju javnosti o farmaceutskim proizvodima pokazuju da su mnogi ljudi sumnjičavi kada se radi o lijekovima te se njihova učinkovitost većinom uzima zdravo za gotovo, dok se češće naglašavaju neželjeni štetni učinci. Takva stajališta povezuju se s manjkom povjerenja u znanost i liječnike te porastom zanimanja za alternativnu medicinu.

Prirodni pripravci smatraju se sigurnijima jer se štetni učinci lijekova vezuju uz njihovo kemijsko (neprirodno) podrijetlo. Jedna studija provedena na mlađoj populaciji u Londonu pokazala je da su prirodni pripravci manje učinkoviti i slabije se upotrebljavaju, međutim puno su manje rizični. Izbjegavanje štete predviđa spremnost na korištenje prirodnog lijeka, dok težnja za korisnim učincima povećava sklonost k uzimanju farmaceutskih lijekova (Green i sur., 2013). U općem dijelu upitnika koji proučava uvjerenja o štetnosti lijekova vidljivo je da pacijentice ne percipiraju lijekove kao otrove, no podvojeno je mišljenje jesu li prirodni pripravci sigurniji od lijekova. Ukupno 50,2% pacijentica ne slaže se ili se u potpunosti ne slaže s tom izjavom, dok 40,6% nije sigurno oko tog pitanja. Slična je zastupljenost odgovora na tvrdnju „Većina lijekova izaziva ovisnost” gdje 33,8% ispitanica nije sigurno, a 50,3% ih se ne slaže odnosno u potpunosti ne slaže s navedenom izjavom. Ovakvi stavovi znače da postoji potreba za edukacijskom intervencijom kako bi se riješile nedoumice pacijentica oko sigurnosnog profila ovih lijekova. Unatoč svjesnosti da su lijekovi do određene mjere štetni, pacijentice ipak ne smatraju da rizici njihove uporabe nadvladavaju dobrobiti te se ističe uvjerenje da lijekovi ne čine više zla nego dobra.



Slika 10. Dijagram zastupljenosti odgovora u pojedinoj izjavi iz Općeg dijela – Dobrobit

Lijekovi su nam poznati od davnina i slove za jedan od najvećih dostignuća moderne medicine (Britten, 1994). Spremnost da se koristi određena vrsta lijeka (prirodni, konvencionalni, personalizirani) povezana je s osobnom procjenom koristi i rizika te se povećava sa snažnijim uvjerenjima o dobrobiti lijekova, a slabijim uvjerenjima o štetnosti (Green i sur., 2013). Opća uvjerenja o dobrobiti lijekova u pozitivnoj su korelaciji s adherencijom (Wei i sur., 2017) Gotovo sve naše ispitanice imaju potpuno ili djelomično pozitivan stav o lijekovima, izuzev 2-3% njih koje dijele drugačije mišljenje. U općem dijelu ističu se tvrdnje B3 i B10 kod kojih se gotovo sve pacijentice (>90%) slažu ili u potpunosti slažu da lijekovi pomažu ljudima da žive bolji život. Velik broj ih, također, smatra da u većini slučajeva korist od lijekova nadmašuje rizike što ukazuje da su sudionice ovog istraživanja pozitivnog stava prema lijekovima te svoje zdravlje doživljavaju ozbiljno. Iako mediji lijekove često predstavljaju kao nužno zlo te šalju dojam da u javnosti vlada negativan stav o lijekovima, stvarnost je ipak nešto optimističnija. Studija provedena među općom populacijom u Švedskoj pokazala je da je puno više onih koji vjeruju da lijekovi pomažu (60,2%) u odnosu na one koji smatraju da su lijekovi potrebni usprkos činjenici da čine više zla nego dobra (37,6%) ili one koji lijekove vide kao opasnost za svoje zdravlje (2,2%) (Isacson i Bingefors, 2002). Slične studije utvrdile su da žene općenito češće koriste lijekove te ujedno posjeduju snažnija uvjerenja o dobrobiti lijekova, ali i ostalih medicinskih usluga (Zhou i sur., 2016; Galdas i sur., 2004). Ta spoznaja vidljiva je i u našem istraživanju kojeg su činile isključivo pripadnice ženskog spola zbog čega su moguće rezultati pokazali pretežito pozitivan stav ispitanica prema djelovanju lijekova.

5. ZAKLJUČAK

S obzirom na cilj istraživanja koji je bio ispitati stavove i uvjerenja pacijentica o njihovoj endokrinoj terapiji, ali i lijekovima općenito, zaključeno je sljedeće:

- Većina naših ispitanica uspjela je zadržati pozitivno razmišljanje o uspjehu liječenja vjerujući da AET predstavlja dodatnu zaštitu u borbi protiv raka dojke, čemu svjedoče rezultati BMQ upitnika kojima je pokazano da pacijentice posjeduju snažna uvjerenja o nužnosti AET te važnosti svakodnevnog uzimanja spomenute terapije.
- Utvrđeno je da pacijentice nisu značajno zabrinute zbog uzimanja AET, no postoji strah od dugoročnih posljedica primjene iste. Također, među pacijenticama prevladava mišljenje da endokrina terapija ne remeti njihov svakodnevni život što upućuje na činjenicu da je strah od povratka bolesti jači nego strah od nuspojava te da pacijentice ozbiljno shvaćaju vlastito stanje, kao i posljedice neuzimanja propisane kronične terapije.
- Nadalje, zaključujemo da naše ispitanice imaju snažno pozitivna uvjerenja o djelotvornosti lijekova koje primjenjuju, kao i potrebu za većom količinom propisane terapije u prevenciji hormon ovisnog karcinoma dojke.
- Uočeno je da pacijentice oboljele od hormonski ovisnog raka dojke trebaju veću posvećenost liječnika, ljekarnika te ostalog multidisciplinarnog tima u pružanju savjeta kako se nositi sa zahtjevnim situacijama s kojima su suočene prilikom dijagnoze, tijekom liječenja i pri započinjanju preventivne terapije.

6. LITERATURA

- Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. (2018) Imunost na tumore. U: *Stanična i molekularna imunologija*, 8.izd. (Batinić D, Lukinović-Škudar V), Zagreb, Medicinska naklada, 383-397.
- Akram, M., Iqbal, M., Daniyal, M., Khan, A.U. (2017) Awareness and current knowledge of breast cancer. *Biological research*. **50**(1).
- AlHewiti, A. (2014) Adherence to Long-Term Therapies and Beliefs about Medications. *International Journal of Family Medicine*. **2014**, 1–8.
- American Cancer Society (2017) *Breast Cancer Facts & Figures 2017-2018*. str. 1
- American Cancer Society (2021) *Breast Cancer Facts & Figures 2021* str. 9
- Augereau, P., Patsouris, A., Bourbouloux, E., Gourmelon, C., Abadie Lacourtoisie, S., Berton Rigaud, D., Soulié, P., Frenel, J.S., Campone, M. (2017) Hormonoresistance in advanced breast cancer: A new revolution in endocrine therapy. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*. **9**(5), 335–346.
- Beus, M.; Rajić, Z. *Endokrina terapija hormonski ovisnog karcinoma dojke*.
- Borreani, C., Alfieri, S., Infante, G., Miceli, R., Mariani, P., Bosisio, M., Vernieri, C., Bianchi, G. v., Capri, G. (2021) Aromatase Inhibitors in Postmenopausal Women with Hormone Receptor-Positive Breast Cancer: Profiles of Psychological Symptoms and Quality of Life in Different Patient Clusters. *Oncology (Switzerland)*. **99**(2), 84–95.
- Brett, J., Hulbert-Williams, N.J., Fenlon, D., Boulton, M., Walter, F.M., Donnelly, P., Lavery, B., Morgan, A., Morris, C., Horne, R., Watson, E. (2017) Psychometric properties of the Beliefs about Medicine Questionnaire–adjuvant endocrine therapy (BMQ-AET) for women taking AETs following early-stage breast cancer. *Health Psychology Open*. **4**(2).
- Britt, K.L., Cuzick, J., Phillips, K.A. (2020) Key steps for effective breast cancer prevention. *Nature Reviews Cancer*. **20**(8), 417–436.
- Britten, N. *Original papers Patients' ideas about medicines: a qualitative study in a general practice population*.
- Brown, M.T., Bussell, J.K. (2011) Medication adherence: WHO cares? *Mayo Clinic Proceedings*. **86**(4), 304–314.

Burstein, H.J., Lacchetti, C., Anderson, ; Holly, Buchholz, T.A., Davidson, N.E., Gelmon, K.A., Giordano, S.H., Hudis, C.A., Alexander, ;, Solky, J., Stearns, V., Winer, E.P., Griggs, J.J. (2018) Adjuvant Endocrine Therapy for Women With Hormone Receptor-Positive Breast Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Focused Update. *J Clin Oncol.* **37**, 423–438.

Cardoso, F., Kyriakides, S., Ohno, S., Penault-Llorca, F., Poortmans, P., Rubio, I.T., Zackrisson, S., Senkus, E. (2019) Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology.* **30**(8), 1194–1220.

Cipolle, R.J., Strand, L.M., Morley, P.C. *Pharmaceutical Care Practice: The Patient-Centered Approach to Medication Management Services, 3e* □ Chapter 4. *Patient-Centeredness in Pharmaceutical Care.*

Dunn, J., Gotay, C. (2013) Adherence Rates and Correlates in Long-term Hormonal Therapy. *Vitamins and Hormones.* **93**, 353–375.

ECIS (2020). Dostupno na: <https://ecis.jrc.ec.europa.eu> Pristupljeno : 7.12.2021.

Farmer, K.C. (1999) *Contemporary Issues Methods for Measuring and Monitoring Medication Regimen Adherence in Clinical Trials and Clinical Practice.*

Francis, P.A. (2019) Adjuvant endocrine therapy for premenopausal women: risk stratification, type and duration. *Breast.* **48**, S85–S88.

Garber, M.C., Nau, D.P., Erickson, S.R., Aikens, J.E., Lawrence, J.B. (2004) The concordance of self-report with other measures of medication adherence: A summary of the literature. *Medical Care.* **42**(7), 649–652.

Garcia-Marcos, P.W., Brand, P.L.P., Kaptein, A.A., Klok, T. (2016) Is the MARS questionnaire a reliable measure of medication adherence in childhood asthma? *Journal of Asthma.* **53**(10), 1085–1089.

Green, D.W., Horne, R., Shephard, E.A. (2013) Public perceptions of the risks, benefits and use of natural remedies, pharmaceutical medicines and personalised medicines. *Complementary Therapies in Medicine.* **21**(5), 487–491.

Grunfeld, E.A., Hunter, M.S., Sikka, P., Mittal, S. (2005) Adherence beliefs among breast cancer patients taking tamoxifen. *Patient Education and Counseling.* **59**(1), 97–102.

- Hackett, J., Thorneloe, R., Side, L., Wolf, M., Horne, R., Cuzick, J., Smith, S.G. (2018) Uptake of breast cancer preventive therapy in the UK: results from a multicentre prospective survey and qualitative interviews. *Breast Cancer Research and Treatment*. **170**(3), 633–640.
- Hagen, K.B., Aas, T., Kvaløy, J.T., Sjøland, H., Lind, R. (2019) Adherence to adjuvant endocrine therapy in postmenopausal breast cancer patients: A 5-year prospective study. *Breast*. **44**, 52–58.
- Haynes, R.B., Ackloo, E., Sahota, N., McDonald, H.P., Yao, X. (2008) Interventions for enhancing medication adherence. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. (2).
- Health at a Glance: Europe 2020 : State of Health in the EU Cycle. Dostupno na: https://www.oecd-ilibrary.org/social-issues-migration-health/health-at-a-glance-europe-2020_82129230-en Pristupljeno : 7.12.2021.
- Hershman, D.L., Kushi, L.H., Shao, T., Buono, D., Kershenbaum, A., Tsai, W.Y., Fehrenbacher, L., Lin Gomez, S., Miles, S., Neugut, A.I. (2010) Early discontinuation and nonadherence to adjuvant hormonal therapy in a cohort of 8,769 early-stage breast cancer patients. *Journal of Clinical Oncology*. **28**(27), 4120–4128.
- Horne, R. (1999) Patients' beliefs about treatment: The hidden determinant of treatment outcome? *Journal of Psychosomatic Research*. **47**(6), 491–495.
- Horne, R., Chapman, S.C.E., Parham, R., Freemantle, N., Forbes, A., Cooper, V. (2013) Understanding patients' adherence-related Beliefs about Medicines prescribed for long-term conditions: A meta-analytic review of the Necessity-Concerns Framework. *PLoS ONE*. **8**(12).
- Horne, R., Weinman, J. (1999) Patients' beliefs about prescribed medicines and their role in adherence to treatment in chronic physical illness. *Journal of Psychosomatic Research* **47**(6) 555-567
- Horne, R., Weinman, J., Hankins, M. (1999) The beliefs about medicines questionnaire: The development and evaluation of a new method for assessing the cognitive representation of medication. *Psychology & Health*. **14**(1), 1–24.
- Huiart, L., Ferdynus, C., Giorgi, R. (2013) A meta-regression analysis of the available data on adherence to adjuvant hormonal therapy in breast cancer: Summarizing the data for clinicians. *Breast Cancer Research and Treatment*. **138**(1), 325–328.

Humphries, B., Collins, S., Guillaumie, L., Lemieux, J., Dionne, A., Provencher, L., Moisan, J., Lauzier, S. (2018) Women's Beliefs on Early Adherence to Adjuvant Endocrine Therapy for Breast Cancer: A Theory-Based Qualitative Study to Guide the Development of Community Pharmacist Interventions. *Pharmacy*. **6**(2), 53.

Isacson, D., Bingefors, K. (2002) Attitudes towards drugs – a survey in the general population. *Pharm World Sci* 2002.**24**(3): 104-110

Jimmy, B., Jose, J. (2011) Patient medication adherence: Measures in daily practice. *Oman Medical Journal*. **26**(3), 155–159.

Kaptein, A.A., Schoones, J.W., van der Meer, P.B., Matsuda, A., Murray, M., Heimans, L., Kroep, J.R. (2020) Psychosocial determinants of adherence with oral anticancer treatment: “we don't need no education.”

Karbownik, M.S., Jankowska-Polańska, B., Horne, R., Górski, K.M., Kowalczyk, E., Szemraj, J. (2020) Adaptation and validation of the Polish version of the Beliefs about Medicines Questionnaire among cardiovascular patients and medical students. *PLoS ONE*. **15**(4).

Kimmick, G., Edmond, S.N., Bosworth, H.B., Peppercorn, J., Marcom, P.K., Blackwell, K., Keefe, F.J., Shelby, R.A. (2015) Medication taking behaviors among breast cancer patients on adjuvant endocrine therapy HHS Public Access. *Breast*. **24**(5), 630–636.

Klok, T., Kaptein, A.A., Duiverman, E.J., Brand, P.L. (2012) High inhaled corticosteroids adherence in childhood asthma: The role of medication beliefs. *European Respiratory Journal*. **40**(5), 1149–1155.

Krauss, K., Stickeler, E. (2020) Endocrine Therapy in Early Breast Cancer. *Breast Care*. **15**(4), 337–346.

Lam, W.Y., Fresco, P. (2015) Medication Adherence Measures: An Overview. *BioMed Research International*. **2015**.

Lambert, L.K., Balneaves, L.G., Howard, A.F., Chia, S.K., Gotay, C.C. (2018) Understanding adjuvant endocrine therapy persistence in breast Cancer survivors. *BMC Cancer*. **18**(1).

Lin, C., Clark, R., Tu, P., Bosworth, H.B., Zullig, L.L. (2017) Breast cancer oral anti-cancer medication adherence: a systematic review of psychosocial motivators and barriers. *Breast Cancer Research and Treatment*. **165**(2), 247–260.

- Lumachi, F. (2015) Current medical treatment of estrogen receptor-positive breast cancer. *World Journal of Biological Chemistry*. **6**(3), 231.
- Marschner, N., Trarbach, T., Rauh, J., Meyer, D., Müller-Hagen, S., Harde, J., Dille, S., Kruggel, L., Jänicke, M. (2019) Quality of life in pre- and postmenopausal patients with early breast cancer: a comprehensive analysis from the prospective MaLife project. *Breast Cancer Research and Treatment*.
- Martin P., Tamblyn R., Ahmed S., Tannenbaum C. (2013) A drug education tool developed for older adults changes knowledge, beliefs and risk perceptions about inappropriate benzodiazepine prescriptions in the elderly. *Patient Education And Counseling* **92**(1) 81-83
- Moon, Z., Moss-Morris, R., Hunter, M.S., Carlisle, S., Hughes, L.D. (2017) Barriers and facilitators of adjuvant hormone therapy adherence and persistence in women with breast cancer: A systematic review. *Patient Preference and Adherence*. **11**, 305–322.
- Moon, Z., Moss-Morris, R., Hunter, M.S., Hughes, L.D. (2017) More than just side-effects: The role of clinical and psychosocial factors in non-adherence to tamoxifen. *British Journal of Health Psychology*. **22**(4), 998–1018.
- Nestoriuc, Y., von Blanckenburg, P., Schuricht, F., Barsky, A.J., Hadji, P., Albert, U.S., Rief, W. (2016) Is it best to expect the worst? Influence of patients' side-effect expectations on endocrine treatment outcome in a 2-year prospective clinical cohort study. *Annals of Oncology*. **27**(10), 1909–1915.
- Pan, H., Gray, R., Braybrooke, J., Davies, C., Taylor, C., McGale, P., Peto, R., Pritchard, K.I., Bergh, J., Dowsett, M., Hayes, D.F. (2017) 20-Year Risks of Breast-Cancer Recurrence after Stopping Endocrine Therapy at 5 Years. *New England Journal of Medicine*. **377**(19), 1836–1846.
- Pellegrini, I., Sarradon-Eck, A., Soussan, P. ben, Lacour, A.C., Largillier, R., Tallet, A., Tarpin, C., Julian-Reynier, C. (2010) Women's perceptions and experience of adjuvant tamoxifen therapy account for their adherence: Breast cancer patients' point of view. *Psycho-Oncology*. **19**(5), 472–479.
- Plavetić, N.D., Silovski, T., VuCRO, A.T., Pavlović, M., Vazdar, L., Herceg, D., Simetić, L., Čabo, F.G., Jakopović, M., Horvatić-Herceg, G., Pedišić, I., Herceg, T., Šeparović, R., Vrbanec, D. (2018) Guidelines for usage of diagnostic procedures prior to initiation of antineoplastic treatment - Croatian society for medical oncology clinical recommendations

part II. Breast cancer, gynaecological malignancies (ovarial cancer, uterine cancer, cervical cancer), lung cancer, malignant melanoma, sarkomas, central nervous system tumors, head and neck cancer. *Liječnicki Vjesnik*. **140**(3–4), 92–105.

Pondé, N.F., Zardavas, D., Piccart, M. (2019) Progress in adjuvant systemic therapy for breast cancer. *Nature Reviews Clinical Oncology*. **16**(1), 27–44.

Pritchard, K.I. Endocrine therapy: is the first generation of targeted drugs the last?

Rademakers, J., Heijmans, M. Beyond Reading and Understanding: Health Literacy as the Capacity to Act.

Sabaté, Eduardo., World Health Organization. (2003) *Adherence to long-term therapies : evidence for action*. World Health Organization.

Salgado, T., Marques, A., Geraldés, L., Benrimoj, S., Horne, R., Fernandez-Llimos, F. (2013) Adaptação transcultural do Beliefs about Medicines Questionnaire para o Português. *Sao Paulo Medical Journal*. **131**(2), 88–94.

Shahin, W., Kennedy, G.A., Stupans, I. (2020) The Consequences of General Medication Beliefs Measured by the Beliefs about Medicine Questionnaire on Medication Adherence: A Systematic Review. *Pharmacy*. **8**(3), 147.

Strasser-Weippl, K., Badovinac-Crnjevic, T., Fan, L., Goss, P.E. (2013) Extended adjuvant endocrine therapy in hormone-receptor positive breast cancer. *Breast*. **22**(S2).

Sun, Y.-S., Zhao, Z., Yang, Z.-N., Xu, F., Lu, H.-J., Zhu, Z.-Y., Shi, W., Jiang, J., Yao, P.-P., Zhu, H.-P. (2017) Risk Factors and Preventions of Breast Cancer. *International journal of biological sciences*. **13**(11), 1387–1397.

Sundell, K.A., J€e, A.K. Beliefs about medicines are strongly associated with medicine-use patterns among the general population.

Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., Bray, F. (2021) Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. **71**(3).

Sutton, A.L., Salgado, T.M., He, J., Hurtado-de-Mendoza, A., Sheppard, V.B. (2020) Sociodemographic, clinical, psychosocial, and healthcare-related factors associated with

beliefs about adjuvant endocrine therapy among breast cancer survivors. *Supportive Care in Cancer*. **28**(9), 4147–4154.

Tan, E.H., Wong, A.L.A., Tan, C.C., Wong, P., Tan, S.H., Ang, L.E.Y., Lim, S.E., Chong, W.Q., Ho, J., Lee, S.C., Tai, B.C. (2021) Beliefs about medicines and adherence in women with breast cancer on adjuvant endocrine therapy. *Journal of Health Psychology*.

Thorneloe, R.J., Horne, R., Side, L., Wolf, M.S., Smith, S.G., Adamson, V., Ainsworth, S., Akerlund, M., Baker, I., Barwell, J., Beesley, J., Brock, L., Butcher, C., Carpenter, J., Clark, M., Cocks, S., Conteh, V., Coulding, M., Darby, S., Duckworth, A., Evans, G., Fensom, C., Fletcher, J., Foster, K., Grieg, S., Gullaksen, E., Gurasashvili, J., Hardstaff, L., Hart, R., Hoare, K., Hoffman, J., Holcombe, C., Horton, L., Howell, A., Islam, F., Jenkinson, E., Jewers, K., Joshi, M., Kirkby, A., Kneeshaw, P., Knife, N., Kokan, J., Li, J., Lunt, N., Macmillan, D., Makinson, K., Mallidis, E., Manyangadze, S., Masvaure, C., Mistry, R., Ngumo, A., Ooi, J., Patel, A., Pope, V., Price, L., Rabson, F., Richardson, L., Ridgway, S., Riley, K., Roberts, L., Ryan-Smith, J., Salih, V., Scott, N., Shere, M., Sloan, A., Solanky, N., Taylor, A., Thekkinkattil, D., Thomas, H., Thorat, M., Townley, B., Vaidya, J.S., Wagstaff, L., Walsh, S., Waring, L., Watterson, D., Westley, C., Wilkinson, L., Willis, N., Wiseman, J. (2019) Beliefs About Medication and Uptake of Preventive Therapy in Women at Increased Risk of Breast Cancer: Results From a Multicenter Prospective Study. *Clinical Breast Cancer*. **19**(1), e116–e126.

Touchette, D.R., Sharp, L.K. (2019) Medication adherence: Scope of the problem, ways to measure, ways to improve, and the role of the pharmacist. *JACCP Journal of the American College of Clinical Pharmacy*. **2**(1), 63–68.

Tsang, J.Y.S., Tse, G.M. (2019) *Molecular Classification of Breast Cancer*.

Usherwood, T. (2017) Encouraging adherence to long-term medication. *Australian Prescriber*. **40**(4), 147–150.

Viale, G. (2012) The current state of breast cancer classification. *Annals of Oncology*. **23**(SUPPL. 10).

Waks, A.G., Winer, E.P. (2019) Breast Cancer Treatment: A Review. *JAMA*. **321**(3), 288–300.

- Walker, H.E., Rosenberg, S.M., Stanton, A.L., Petrie, K.J., Partridge, A.H. (2016) Perceptions, Attributions, and Emotions Toward Endocrine Therapy in Young Women with Breast Cancer. *Journal of Adolescent and Young Adult Oncology*. **5**(1), 16–23.
- Wang, L.F., Eaglehouse, Y.L., Poppenberg, J.T., Brufsky, J.W., Geramita, E.M., Zhai, S., Kelliann, ·, Davis, K., Bethany, ·, Gibbs, B., Metz, J., van Londen, · G J (2021) Effects of a personal trainer-led exercise intervention on physical activity, physical function, and quality of life of breast cancer survivors. *Breast Cancer*. **28**, 737–745.
- Wei, L., Champman, S., Li, Xiaomei, Li, Xin, Li, S., Chen, R., Bo, N., Chater, A., Horne, R. (2017) Beliefs about medicines and non-adherence in patients with stroke, diabetes mellitus and rheumatoid arthritis: A cross-sectional study in China. *BMJ Open*. **7**(10).
- Weinman, J., Elliott, R., Horne, R. (2005) *Concordance, Adherence and Compliance in Medicine Taking*.
- What Is Cancer? - National Cancer Institute. Dostupno na: <https://www.cancer.gov/about-cancer/understanding/what-is-cancer> Pristupljeno : 17.12.2021.
- Winn, A.N., Dusetzina, S.B. (2016) The association between trajectories of endocrine therapy adherence and mortality among women with breast cancer. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. **25**(8), 953–959.
- Zhang, Y., Sun, Y., Li, D., Liu, X., Fang, C., Yang, C., Luo, T., Lu, H., Li, H., Zhang, H., Liang, Q., Wu, J., Huang, L., Xu, R., Ren, L., Chen, Q. (2021) Acupuncture for Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Patient-Reported Outcomes. *Frontiers in Oncology*. **11**.
- Zhou, J., Xiang, Y.T., Li, Q., Zhu, X., Li, W., Ungvari, G.S., Ng, C.H., Ongur, D., Wang, X. (2016) Gender differences in attitudes towards antipsychotic medications in patients with schizophrenia. *Psychiatry Research*. **245**, 276–281.
- Ziller, V., Kyvernitakis, I., Knöll, D., Storch, A., Hars, O., Hadji, P. (2013) Influence of a patient information program on adherence and persistence with an aromatase inhibitor in breast cancer treatment - the COMPAS study. *BMC Cancer*. **13**(1), 407.

7. SAŽETAK/SUMMARY

Gotovo tri četvrtine malignih karcinoma dojke čine upravo ER+ tumori koji primarno pogađaju postmenopauzalne žene. Po završetku lokalne terapije i kemoterapije - adjuvantno, indicirana je primjena ciljane endokrine (antihormonske) terapije. AET obuhvaća aromatazne inhibitore (anastrozol, letrozol i eksemestan) te SERM (tamoksifen) koji se uzimaju oralno u trajanju od najmanje pet godina što dokazano smanjuje rizik od recidiva i produljuje trajanje života. S obzirom na svjesnost velike učinkovitosti AET i činjenice da niska razina adherencije može značajno sniziti njeno blagotvorno djelovanje, od izrazite je važnosti prepoznati čimbenike neadherencije, osobito one na koje se može utjecati. Proučavanje psihosocijalnih faktora, poput uvjerenja o lijekovima, potencijalno bi moglo identificirati pacijente s većim rizikom nepridržavanja ili ranijeg odustajanja od AET. Stjecanje istinskog razumijevanja važnih elemenata koji doprinose uvjerenju pacijentica o korištenju AET, ali i lijekova općenito, omogućit će uvid u to kako na najbolji mogući način podržati žene da ustraju u uzimanju svoje dugotrajne AET.

Cilj ovog diplomskog rada bio je ispitati uvjerenja i stavove pacijentica koje su bolovale od hormonski ovisnog karcinoma dojke o njihovoj farmakoterapiji te uvidjeti postoji li opravdani strah od primjene AET ili je on pak posljedica neinformiranosti. Sudionice ovog istraživanja bile su isključivo žene koje su bolovale od hormonski ovisnog karcinoma dojke stadija I-III te koje su započele AEL barem tri mjeseca prije ispunjavanja upitnika. Uključeno je 319 pacijentica prosječne životne dobi 57 godina. Rezultati BMQ upitnika pokazali su da većina pacijentica zauzima pozitivan stav o AET, smatrajući da im endokrina terapija pomaže i štiti ih od ponovnog povratka bolesti. Unatoč blagoj zabrinutosti zbog uzimanja endokrine terapije, potrebe pacijentica za AET i prisutni strah od povratka bolesti nadilaze njihov strah od uzimanja endokrine terapije te potencijalnih nuspojava. Ispitanice su također pokazale pozitivna uvjerenja o lijekovima općenito, prevladava mišljenje kako su lijekovi djelotvorni, sigurni i omogućuju bolji život te da korist njihova uzimanja nadvladava moguće rizike.

Istraživanje ovog tipa prvi je puta provedeno na populaciji pacijenata oboljelih od hormonski ovisnog karcinoma dojke u Hrvatskoj te doprinosi boljem razumijevanju utjecaja promjenjivih čimbenika, kao što su uvjerenja o lijekovima, na adherenciju. Sukladno tome, buduća bi se istraživanja trebala usredotočiti na razvoj strategija za poboljšanje kvalitete života i adherencije kod pacijenata/ica na AET, uzimajući u obzir njihove psihosocijalne karakteristike.

Almost three quarters of malignant breast cancers are ER+ tumors that primarily affect postmenopausal women. After completion of local therapy and chemotherapy the adjuvant use of targeted endocrine (antihormonal) therapy is indicated. AET comprises aromatase inhibitors (anastrozole, letrozole and exemestane) and SERM (tamoxifen) taken orally for at least five years which has been shown to reduce the risk of recurrence and prolong life expectancy. Given the awareness of the high effectiveness of AET and the fact that low levels of adherence can significantly reduce its beneficial effects, it is extremely important to identify factors of non – adherence, especially modifiable ones. Studying psychosocial factors, such as beliefs about medicines may potentially identify patients at greater risk of poor adherence or premature discontinuation from AET. Acquiring a genuine understanding of important elements that contribute to patients' beliefs on AET, but also medications in general, would provide insight into how in best way support women to persevere in taking their long – term AET.

The aim of this thesis was to examine beliefs and attitudes of patients who suffered from hormone - dependent breast cancer on their pharmacotherapy and to evaluate whether fear of taking AET is justified or exists due to lack of information. Participants in this study were women who suffered from stage I – III hormone - dependent cancer and who started AET at least three months before completing the questionnaire. This research included 319 patients whose average age was 57. Results of BMQ questionnaire have shown that majority of patients have positive attitude on AET, believing that endocrine therapy helps and protects them from recurrence of the disease. Despite mild concerns about taking endocrine therapy, patients' needs for AET and the present fear of disease recurrence outweigh their fear of taking endocrine therapy and potential side effects. Respondents also expressed positive beliefs about medications in general, there is a prevailing opinion that medications are effective, safe and that enable a better life, as well as the benefit of taking them outweighs possible risks.

This type of study was conducted for the first time on population of patients with hormone - dependent breast cancer in Croatia and contributes towards better understanding the impact of modifiable factors, such as beliefs about medicines, on adherence. Accordingly, future research should focus on developing strategies to improve quality of life and adherence in patients taking AET, considering their psychosocial characteristics.

8. PRILOZI

8.1. Informirani pristanak

INFORMIRANI PRISTANAK

Identifikacijski broj mjesta istraživanja

--	--

Identifikacijski broj ispitanice

--	--	--	--	--

Naslov istraživanja:

„Adherencija pri adjuvantnom endokrinom liječenju žena koje su bolovale od raka dojke u Hrvatskoj: presječno ispitivanje“

Ispitivači:

izv.prof. dr. sc. Iva Mucalo (Centar za primijenjenu farmaciju Farmaceutsko-biokemijski fakultet) doc.dr.sc. Natalija Dedić Plavetić (Klinika za onkologiju, KBC Zagreb)

dr.sc Tajana Silovski (Klinika za onkologiju, KBC Zagreb)

Kandidatkinja na doktorskom radu:

Ana Dugonjić Okroša, mag. pharm.

Centar za primijenjenu farmaciju, Farmaceutsko-biokemijski fakultet, Sveučilište u Zagrebu

Potvrđujem da sam pročitala *Informacije za ispitanice* ovog istraživanja. Imala sam dovoljno vremena razmisliti o pročitanim informacijama, te sam dobila zadovoljavajuće odgovore na sva postavljena pitanja.

Potvrđujem da sam u potpunosti informirana o:

- (1) Vrsti istraživanja;
- (2) Svrsi istraživanja;
- (3) Mogućim koristima istraživanja;
- (4) Mogućim rizicima istraživanja
- (5) Naknadama;
- (6) Tajnosti podataka;

- (7) Publiciranju rezultata;
- (8) Sudjelovanju u istraživanju i izlasku;
- (9) Osobama za kontakt.

Razumijem da je sudjelovanje u ovom istraživanju dobrovoljno i da mogu odustati od sudjelovanja u bilo kojem trenutku bez davanja objašnjenja i da mi neće biti zakinuta prava u sustavu zdravstvenog osiguranja.

Vlastoručnim potpisom potvrđujem dobrovoljno sudjelovanje u istraživanju.

(ime i prezime ispitanice)

(potpis ispitanice)

(datum)

(ime i prezime osobe koja vodi
razgovor u vezi Informiranog
pristanka)

(potpis osobe koja vodi
razgovor u vezi Inform. pristanka)

(datum)

8.2. Obrazac za prikupljanje sociodemografskih podataka

SOCIODEMOGRAFSKI PODACI

Molimo Vas navedite svoje podatke ili označite odgovore koji se odnose na Vas upisivanjem znaka **X u odgovarajući kvadratić.**

1. Godina rođenja _____
2. Visina (cm) _____
3. Težina (kg) _____
4. Bračno stanje _____

- udana/izvanbračna zajednica
 - nisam u vezi
 - razvedena
 - udovica
 - ostalo (molim Vas navedite) -
-

5. Obrazovanje

- osnovna škola
 - srednja škola
 - visoka škola (dodiplomski studij)
 - fakultet (diplomski studij)
 - poslijediplomski studij (specijalistički studij/doktorat znanosti)
 - ostalo (molim Vas navedite) -
-

6. Zaposlenje

- zaposlena na puno radno vrijeme
 - zaposlena na pola radnog vremena
 - nezaposlena
 - bolovanje/nemogućnost rada
 - u mirovini
 - ostalo (molim Vas navedite) -
-

8.3. Obrazac za prikupljanje medikacijske povijesti

KLINIČKI PODACI

Molimo Vas navedite svoje podatke ili označite odgovore koji se odnose na Vas upisivanjem znaka X u odgovarajući kvadratić.

7. Jeste li u trenutku dijagnoze raka dojke bili u menopauzi

- da
 - ne
 - ne znam
 - ostalo (molim Vas navedite) -
-

8. Prije koliko godina Vam je dijagnosticiran rak dojke?

- prije manje od 1 godine
- prije više od 1, ali manje od 2 godine
- prije više od 2, ali manje od 3 godine
- prije više od 3, ali manje od 4 godine
- prije više od 4, ali manje od 5 godina
- prije više od 5, ali manje od 6 godina
- drugo (navedite godinu kada Vam je dijagnosticiran rak dojke) _____

9. Koji je bio stadij Vaše bolesti (raka dojke) u trenutku dijagnoze ?

- stadij 0 ("in situ")
 - stadij 1
 - stadij 2
 - stadij 3
 - stadij 4
 - ne znam
 - ostalo (molim Vas navedite)
-

10. Kakva je bila zahvaćenost dojki bolešću?

- jedna dojke
- obje dojke
- ne znam

11. Jesu li bili zahvaćeni i limfni čvorovi?

- da
- ne
- ne znam

12. Provedeno liječenje (označite koje ste liječenje primili)

- nisam se liječila
 - operacija/kirurško liječenje
 - kemoterapija
 - zračenje
 - ne znam
 - ostalo (molim Vas navedite)
-

13. Vrsta operacije (molim Vas označite jednu ili više tvrdnji koje se odnose na Vaše kirurško liječenje)

- nije bilo operacije

- uklanjanje kvržice na dojci (lumpektomija)
 - odstranjenje jedne dojke (mastektomija)
 - odstranjenje obje dojke (obostrana mastektomija)
 - odstranjenje pazušnih (aksilarnih) limfnih čvorova
 - ne znam
 - ostalo (molim Vas navedite)
-

14. Koliko dugo traje Vaše endokrino (antiestrogensko) liječenje

- ne znam
- između 6 mjeseci i jedne godine
- 1-2 godine
- 2-3 godine
- 3-4 godine
- 4-5 godina
- više od 5 godina (navedite koliko godina traje Vaše liječenje) _____

15. Koju endokrinu terapiju u obliku tableta trenutno uzimate?

- ne znam
- ne uzimam terapiju
- tamoksifen (Nolvadex)
- anastrozol (Anastris, Anastrozol JGL, Anastrozol Pliva, Anastrozol Sandoz, Aremed, Arimidex, Armotraz, Astralis, Ivel, Strazolan)
- eksemestan (Aromasin, Eksemestan JGL)
- letrozol (Avomit, Femara, Lametta, Letrilan, Letrofar, Letrozol JGL, Letrozol Sandoz, Lezelan, Lortanda, Siletris)
- ostalo (molim Vas navedite koju terapiju uzimate) _____

16. Koliko doza trenutno propisanog endokrinog lijeka ste propustili uzeti u zadnjih mjesec dana (zadnjih 30 dana)?

17. Jeste li tijekom endokrinog liječenja mijenjali lijek?

- ne
- da (molim Vas navedite koji ste lijek uzimali prije) _____

18. Dobivate li lijek za potiskivanje funkcije jajnika u obliku injekcija ili implantata?

- ne znam
- da (zaokružite lijek koji dobivate ako znate njegovo ime)
 - a) triptorelin (Decapeptyl)
 - b) leuprorelin (Eligard, Lerin (implantat), Lutrate Depo)
 - c) goserelin (Reseligo, Zoladex (implantat))
- ne

- operacijom su mi jajnici odstranjeni

19. Bolujete li od još nekih drugih bolesti?

- ne
- da (molimo Vas da navedete od kojih drugih bolesti bolujete i jesu li te bolesti pod zadovoljavajućom kontrolom)

20. Uzimate li, uz svoju endokrinu terapiju, još neke druge lijekove na recept?

- ne
- da (molimo Vas navedite koje još lijekove uzimate, dozu i kada ih uzimate)

21. Uzimate li dodatke prehrani?

- ne
- da (molimo Vas navedite koje dodatke prehrani uzimate, jačinu i kada ih uzimate)

8.4. BMQ – hrvatska verzija

UPITNIK UVJERENJA O ENDOKRINIM LIJEKOVIMA

Beliefs About Medicines Questionnaire (BMQ-S11) © Prof Rob Horne

- Željeli bismo Vas pitati o Vašim osobnim stavovima o lijekovima koji su Vam propisani
- Ovo su tvrdnje koje neki ljudi imaju o svojim lijekovima.
- Molimo Vas da **zaokružite** jedan broj od 1 do 5 koliko se slažete ili ne slažete s pojedinim tvrdnjama

Nema točnih ili netočnih odgovora.

Zanima nas Vaše mišljenje

	Uvjerjenja o ENDOKRINIM LIJEKOVIMA	u potpunosti se NE slažem	NE slažem se	nisam sigurna	slažem se	potpunosti se slažem
BS1	Moje zdravlje sada ovisi o uzimanju endokrine terapije.	1	2	3	4	5
BS2	Brine me to što moram uzimati endokrinu terapiju.	1	2	3	4	5
BS3	Uzimanjem endokrine terapije imam osjećaj da radim pozitivne pomake u smjeru da ostanem zdrava.	1	2	3	4	5
BS4	Ponekad se brinem o dugoročnim učincima uzimanja endokrine terapije.	1	2	3	4	5
BS5	Bez endokrinog liječenja vjerojatnost ponovne pojave raka dojke bila bi mi veća.	1	2	3	4	5
BS6	Endokrina terapija je za mene nepoznanica.	1	2	3	4	5
BS7	Zdravlje mi u budućnosti ovisi o uzimanju endokrine terapije.	1	2	3	4	5

BS8	Uzimanje endokrine terapije mi remeti svakodnevni život.	1	2	3	4	5
BS9	Ponekad se brinem zbog uzimanja endokrine terapije kroz dugi vremenski period.	1	2	3	4	5
BS10	Endokrina terapija me štiti da se ne razbolim.	1	2	3	4	5

UPITNIK UVJERENJA O LIJEKOVIMA

Beliefs About Medicines GENERAL 12 1014 © Prof Rob Horne

- Željeli bismo Vas pitati o Vašim osobnim stavovima o lijekovima koji su Vam propisani
- Ovo su tvrdnje koje neki ljudi imaju o svojim lijekovima.
- Molimo Vas da **zaokružite** jedan broj od 1 do 5 koliko se slažete ili ne slažete s pojedinim tvrdnjama

Nema točnih ili netočnih odgovora.

Zanima nas Vaše mišljenje

	OPĆENITA uvjerenja o lijekovima	u potpunosti se NE slažem	NE slažem se	nisam sigurna	slažem se	U potpunosti se slažem
O1	Liječnici previše propisuju lijekove.	1	2	3	4	5
H1	Ljudi koji uzimaju lijekove trebali bi na neko vrijeme prekinuti s njihovim korištenjem.	1	2	3	4	5
B1	Lijekovi pomažu mnogim ljudima da žive bolji život.	1	2	3	4	5
H2	Većina lijekova izaziva ovisnost.	1	2	3	4	5
O2	Prirodni pripravci su sigurniji od lijekova.	1	2	3	4	5
B2	U većini slučajeva korist od lijekova nadmašuje rizike.	1	2	3	4	5
B3	U budućnosti će biti razvijeni lijekovi za liječenje većine bolesti.	1	2	3	4	5
H3	Većina lijekova je otrovno.	1	2	3	4	5

H4	Lijekovi čine više zla nego dobra.	1	2	3	4	5
B4	Lijekovi pomažu mnogim ljudima da duže žive.	1	2	3	4	5
O3	Liječnici se previše oslanjaju na lijekove.	1	2	3	4	5
O4	Kada bi liječnici imali više vremena za pacijente, propisivali bi manje lijekova.	1	2	3	4	5

Temeljna dokumentacijska kartica

Sveučilište u Zagrebu
Farmaceutsko-biokemijski fakultet
Centar za primijenjenu farmaciju
Klinička farmacija s farmakoterapijom
Domagojeva 2, 10000 Zagreb, Hrvatska

Diplomski rad

UVJERENJA O FARMAKOTERAPIJI U PACIJENTICA KOJE SU PREBOLJELE HORMONSKI OVISAN RAK DOJKE

Lorena Sikavica

SAŽETAK

Gotovo tri četvrtine malignih karcinoma dojke čine upravo ER+ tumori koji primarno pogađaju postmenopauzalne žene. Po završetku lokalne terapije i kemoterapije - adjuvantno, indicirana je primjena ciljane endokrine (antihormonske) terapije. AET obuhvaća aromatazne inhibitore (anastrozol, letrozol i eksemestan) te SERM (tamoksifen) koji se uzimaju oralno u trajanju od najmanje pet godina što dokazano smanjuje rizik od recidiva i produljuje trajanje života. S obzirom na svjesnost velike učinkovitosti AET i činjenice da niska razina adherencije može značajno sniziti njeno blagotvorno djelovanje, od izrazite je važnosti prepoznati čimbenike neadherencije, osobito one na koje se može utjecati. Proučavanje psihosocijalnih faktora, poput uvjerenja o lijekovima, potencijalno bi moglo identificirati pacijente s većim rizikom nepridržavanja ili ranijeg odustajanja od AET. Stjecanje istinskog razumijevanja važnih elemenata koji doprinose uvjerenju pacijentica o korištenju AET, ali i lijekova općenito, omogućit će uvid u to kako na najbolji mogući način podržati žene da ustraju u uzimanju svoje dugotrajne AET. Cilj ovog diplomskog rada bio je ispitati uvjerenja i stavove pacijentica koje su bolovale od hormonski ovisnog karcinoma dojke o njihovoj farmakoterapiji te uvidjeti postoji li opravdani strah od primjene AET ili je on pak posljedica neinformiranosti. Sudionice ovog istraživanja bile su isključivo žene koje su bolovale od hormonski ovisnog karcinoma dojke stadija I-III te koje su započele AEL barem tri mjeseca prije ispunjavanja upitnika. Uključeno je 319 pacijentica prosječne životne dobi 57 godina. Rezultati BMQ upitnika pokazali su da većina pacijentica zauzima pozitivan stav o AET, smatrajući da im endokrina terapija pomaže i štiti od ponovnog povratka bolesti. Unatoč blagoj zabrinutosti zbog uzimanja endokrine terapije, potrebe pacijentica za AET i prisutni strah od povratka bolesti nadilaze njihov strah od uzimanja endokrine terapije i potencijalnih nuspojava. Ispitanice su također pokazale pozitivna uvjerenja o lijekovima općenito, prevladava mišljenje kako su lijekovi djelotvorni, sigurni i omogućuju bolji život te da korist njihova uzimanja nadvladava moguće rizike. Istraživanje ovog tipa prvi je puta provedeno na populaciji pacijenata oboljelih od hormonski ovisnog karcinoma dojke u Hrvatskoj te doprinosi boljem razumijevanju utjecaja promjenjivih čimbenika, kao što su uvjerenja o lijekovima, na adherenciju. Sukladno tome, buduća bi se istraživanja trebala usredotočiti na razvoj strategija za poboljšanje kvalitete života i adherencije kod pacijenata/ica na AET, uzimajući u obzir njihove psihosocijalne karakteristike.

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

Rad sadrži: 55 stranica, 10 grafičkih prikaza, 2 tablice i 80 literaturnih navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: Hormonski ovisan rak dojke, uvjerenja, stavovi, endokrina terapija

Mentor: **Dr. sc. Iva Mucalo**, *izvanredna profesorica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Ocjenjivači: **Dr. sc. Iva Mucalo**, *izvanredna profesorica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Dr. sc. Lidija Bach Rojceky, *redovita profesorica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Dr. sc. Živka Juričić, *redovita profesorica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Rad prihvaćen: veljača 2022.

Basic documentation card

University of Zagreb
Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Clinical Pharmacy with Pharmacotherapy
Study: Pharmacy
Centre for Applied Pharmacy
Domagojeva 2, 10000 Zagreb, Croatia

Diploma thesis

BELIEFS ON PHARMACOTHERAPY IN PATIENTS WHO SUFFERED FROM HORMONE DEPENDENT BREAST CANCER

Lorena Sikavica

SUMMARY

Almost three quarters of malignant breast cancers are ER+ tumors that primarily affect postmenopausal women. After completion of local therapy and chemotherapy the adjuvant use of targeted endocrine (antihormonal) therapy is indicated. AET comprises aromatase inhibitors (anastrozole, letrozole and exemestane) and SERM (tamoxifen) taken orally for at least five years which has been shown to reduce the risk of recurrence and prolong life expectancy. Given the awareness of the high effectiveness of AET and the fact that low levels of adherence can significantly reduce its beneficial effects, it is extremely important to identify factors of non – adherence, especially modifiable ones. Studying psychosocial factors, such as beliefs about medicines may potentially identify patients at greater risk of poor adherence or premature discontinuation from AET. Acquiring a genuine understanding of important elements that contribute to patients' beliefs on AET, but also medications in general, would provide insight into how in best way support women to persevere in taking their long – term AET. The aim of this thesis was to examine beliefs and attitudes of patients who suffered from hormone - dependent breast cancer on their pharmacotherapy and to evaluate whether fear of taking AET is justified or exists due to lack of information. Participants in this study were women who suffered from stage I – III hormone - dependent cancer and who started AET at least three months before completing the questionnaire. This research included 319 patients whose average age was 57. Results of BMQ questionnaire have shown that majority of patients have positive attitude on AET, believing that endocrine therapy helps and protects them from disease recurrence. Despite mild concerns about taking endocrine therapy, patients' needs for AET and the present fear of disease recurrence outweigh their fear of taking endocrine therapy and potential side effects. Respondents also expressed positive beliefs about medications in general, there is a prevailing opinion that medications are effective, safe and that enable a better life, as well as the benefit of taking them outweighs possible risks. This type of study was conducted for the first time on population of patients with hormone - dependent breast cancer in Croatia and contributes towards better understanding the impact of modifiable factors, such as beliefs about medicines, on adherence. Accordingly, future research should focus on developing strategies to improve quality of life and adherence in patients taking AET, considering their psychosocial characteristics.

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

Thesis includes: 55 pages, 10 figures, 2 tables and 80 references. Original is in Croatian language.

Keywords: Hormone dependent breast cancer, beliefs, attitudes, endocrine therapy

Mentor: **Iva Mucalo, Ph.D.** Associate Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

Reviewers: **Iva Mucalo, Ph.D.** Associate Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Lidija Bach Rojecky, Ph.D. Full Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Živka Juričić, Ph.D. Full Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

The thesis was accepted: February, 2022.

