



Sveučilište u Zagrebu

FARMACEUTSKO - BIOKEMIJSKI FAKULTET

Jelena Bošković

**USTRAJNOST PACIJENATA S KRONIČNIM  
BOLESTIMA PRI TERAPIJI LIJEKOVIMA U  
GRADU ZAGREBU**

DOKTORSKI RAD

Zagreb, 2020.



Sveučilište u Zagrebu

FARMACEUTSKO - BIOKEMIJSKI FAKULTET

# **USTRAJNOST PACIJENATA S KRONIČNIM BOLESTIMA PRI TERAPIJI LIJEKOVIMA U GRADU ZAGREBU**

DOKTORSKI RAD

Mentor:

Prof.dr.sc. Josip Čulig

Zagreb, 2020.



University of Zagreb

FACULTY OF PHARMACY AND MEDICAL BIOCHEMISTRY

Jelena Bošković

# **PATIENTS MEDICATION ADHERENCE IN CHRONIC DISEASES IN CITY OF ZAGREB**

DOCTORAL DISSERTATION

Supervisor:  
Professor Josip Čulig

Zagreb, 2020.

Tema ove doktorske disertacije prihvaćena je pod nazivom „Ustrajnost pacijenata s kroničnim bolestima pri terapiji lijekovima u Gradu Zagrebu“.

S obzirom na to da se od odobrenja teme do danas promijenila terminologija koja se koristi za ovaj pojam, u ovoj doktorskoj disertaciji umjesto pojma „ustrajnost“ koristi se pojam „adherencija“.

## **ZAHVALE**

Ovaj doktorski rad izrađen je u okviru Referentnog centra za farmakoepidemiologiju Nastavnog zavoda za javno zdravstvo dr. Andrija Štampar pod vodstvom prof. dr. sc. Josipa Čuliga kojem od srca zahvaljujem na vođenju, nesebičnoj suradnji i povjerenju.

Zahvaljujem na suradnji i pomoći pri izradu doktorskog rada dr.sc. Marcelu Leppéeu i dr.sc. Aleksandru Momiroviću.

Zahvaljujem Danijeli Jonjić, ljekarnicima - voditeljima upitnika, ljekarnicima - volonterima te osoblju privatne ljekarne Šimac na pomoći u prikupljanja podataka.

Osobne zahvale upućujem mojoj obitelji, osobito Josipu i Kati na lekturi i tehničkoj pripremi teksta.

## SAŽETAK

Veliki problem u terapiji kroničnih bolesti predstavlja niski stupanj adherencije. Pretpostavka je da je stvarna adherencija u farmakoterapiji kroničnih bolesti u Hrvatskoj manja od 50 % te ovisi o nizu čimbenika: dobi, obrazovanju, vrsti bolesti, politerapiji, nerazumijevanju svrhe terapije i uputa koje bi pacijenti trebali dobiti od liječnika i/ili ljekarnika. Ljekarnik i pacijent imaju različiti pristup značaju problema adherencije pri dugotrajnoj terapiji. Ciljevi istraživanja su: ustanoviti stupanj adherencije pacijenata s kroničnim bolestima u Gradu Zagrebu; istražiti povezanost sociodemografskih i kliničkih čimbenika s adherencijom pacijenata; utvrditi razloge nedovoljne adherencije te istražiti stavove javnih ljekarnika i pacijenata o adherenciji u farmakoterapiji. U ovom istraživanju adherencija je mjerena dvjema metodama za mjerenje ustrajnosti: metodom upitnika i metodom pretraživanja ljekarničkih elektroničkih baza podataka s izračunavanjem omjera posjedovanja lijeka prema propisanoj dozi (MPR). Pri mjerenju ustrajnosti metodom upitnika korištena je skala za mjerenje ustrajnosti pacijenata u terapiji svih kroničnih bolesti (Čuligova skala) koja je razvijena za potrebe ovog istraživanja, a čiji je Cronbach koeficijent 0,89. Ovom metodom identificirani su glavni razlozi za neadherenciju pacijenata u terapiji kroničnih bolesti, kao i glavne odrednice neadherencije. Adherencija pacijenata (n=635) izmjerena metodom upitnika bila je 41,7 %, a metodom izračunavanja MPR-a (n=150) 37 %. Ustanovljeno je da na adherenciju veći utjecaj od sociodemografskih karakteristika ima stav prema liječenju te odnos s liječnikom, a glavni razlog za neadherencije je zaboravnost. Ovo istraživanje je pokazalo da pacijenti ne prepoznaju savjetodavnu ulogu ljekarnika u terapiji kroničnih bolesti..

*Ključne riječi: adherencija, farmakoterapija, kronične bolesti, upitnik, ljekarničke baze podataka,*

*MPR*

## **SUMMARY**

### **OBJECTIVE:**

The objective of this study was to examine the rate of medication adherence to long term therapies in the city of Zagreb, as well as to identify the factors associated with poor adherence to long term pharmacotherapy and the main reasons for nonadherence. In addition, we wanted to determine the relationships between pharmacist, patient and patient's family physician and how these relationships impact patient's adherence.

### **METHODS:**

Measurement of adherence using questionnaire: Cross-sectional study using Čulig scale. This scale, with very good internal consistency, (Cronbach  $\alpha= 0,89$ ) is suitable for measurement of adherence of all chronic diseases and was originally developed for the purpose of this research.

Patients who were diagnosed with a chronic disease had to fill in a self-reported questionnaire containing questions about a pharmacist and a general practitioner's involvement in their therapy, the information about frequency of non-taking medication and reasons for non-adherence. This scale also contained questions about patients' beliefs about their capabilities to take medication as prescribed, their attitude about the benefit of the therapy as well as questions regarding feelings related to depression or psychological stress.

Pharmacists were asked to fill in a questionnaire containing the same questions regarding patient-pharmacist relationship as the questionnaire for the patients. 635 patients and 87 pharmacists completed the questionnaire.

Measurement of adherence using electronic pharmacy database: prospective study using pharmacy records for 150 patients taking medication for chronic diseases. MPR was calculated based on the data for a 6-month-period. Patients with  $MPR \leq 80$  were considered non-adherent.

### **RESULTS:**

635 patients completed the questionnaire. The rate of adherence was 41,7%. There is no correlation between age, gender, education, type of disease and number of medicines the patient is taking.

However, the employment status, living alone and physical disability affected adherence rate. Anxiety, depressive syndrome and psychosocial stress have a negative impact on adherence. The majority of study subjects stated forgetfulness as the main reason for skipping drug dosing (n=381; 60.0%), followed by not being at home (n=288; 45.4%), and being short of the drug (having used it all) (n=282; 44.4%). There was no statistically significant difference among age groups with regards to the major reasons for medication non-adherence. Non-adherent patients experienced more side effects than the adherent. When adherence was measured using pharmacy data claims and calculating MRP, the records of 150 patients were analyzed. The rate of adherence (calculated as  $MRP \geq 80\%$ ) was slightly lower (37 %) than found in the study where adherence was based on patient's self-report.

#### CONCLUSION:

Poor medication adherence is an important issue in the pharmacotherapy of chronic diseases. The adherence to long term therapies in Croatia is low but it is comparable to that in the other countries (as per WHO, in developed countries adherence is around 50%). Patient's beliefs and relationship with a physician have a greater impact on the medication adherence than sociodemographic factors. The patient-physician relationship has a greater impact on patient medication adherence than pharmacist-patient relationship. Patient and pharmacist have a different perception of the pharmacist's role in counselling about proper use of drugs and importance to adherence in long term therapy treatment. Pharmacists are not recognized by patients as important players in the health care system. We believe that ,by changing the present practice of patient's counseling (giving more advice regarding proper use of medicine and management of adverse events as well as explaining the importance of adherence in long term therapies) ,we can improve patient's adherence to long term therapies and subsequently therapy effectiveness.

Both pharmacist and physicians should put more efforts in establishing a better communication with patients in order to identify non-adherent individuals and encourage them to be adherent in their therapy.

*KEYWORDS: adherence, chronic diseases, pharmacotherapy, questionnaire, electronic pharmacy records, MPR*



SADRŽAJ	
1. UVOD	2
1.1. Uvod u problematiku terminologije na području adherencije u terapiji	4
1.2. Povijesni razvoj terminologije vezane za adherenciju u farmakoterapiji	4
1.3. Definicija pojma adherencija	6
1.4. Metode mjerenja adherencije	11
1.5. Adherencija kao multidimenzionalni fenomen	21
1.6. Prediktori slabe adherencije	26
1.7. Posljedice slabe adherencije u farmakoterapiji	27
1.8. Barijere za dobru adherenciju	29
1.9. Poboljšanje adherencije povećava sigurnost pacijenata	30
1.10. Intervencije za poboljšanje adherencije	32
1.11. Uloga ljekarnika u poboljšanju adherencije	35
1.12. Uloga liječnika obiteljske medicine u poboljšanju adherencije	37
2. HIPOTEZE I CILJEVI ISTRAŽIVANJA	38
2.1. Hipoteze	39
2.2. Ciljevi	39
3. MATERIJALI I METODOLOGIJA	40
3.1. Mjerenje adherencije putem upitnika	41
3.2. Mjerenje adherencije putem ljekarničkih zapisa	48
3.3. Statistička analiza	49
4. REZULTATI	51
4.1. Rezultati mjerenja adherencije primjenom čuligove skale (upitnik za pacijente)	52
4.2. Odnos ljekarnika prema pacijentu (upitnik za ljekarnike)	88
4.3. Mjerenje adherencije koristeći ljekarničke baze podataka	94
5. RASPRAVA	97
6. ZAKLJUČCI	117
7. LITERATURA	121
8. PRILOZI	149
Prilog 1 - Upitnik za pacijente	150
Prilog 2 - Upitnik za ljekarnike	155
Prilog 3 - Članak	159
Prilog 4 - Članak	170
9. ŽIVOTOPIS	180
10. POPIS RADOVA	182
11. TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA	185

## **1. UVOD**

*„Drugs don't work in patients who don't take them.“ C. Everett Koop, M. D.*

Istraživanje novih lijekova, njihovo patentiranje i primjena važni su događaji koji bitno unapređuju medicinu, ali za uspješnu medicinsku praksu ključno je pitanje uzimaju li pacijenti lijekove doista onako kako je propisano receptom? Haynes, američki stručnjak na području lijekova, još je krajem postavio tezu da je za uspješno liječenje važniji pacijentov odnos prema propisanoj terapiji od same primjene novih lijekova (Haynes, 1979 (kako je navedeno u Vrijens i sur., 2012)).

Uspješnost liječenja ne ovisi samo o efikasnosti i prikladnosti korištenog lijeka, nego i o adherenciji pacijenta u uzimanju propisanih lijekova. Adherencija u farmakoterapiji izuzetno je važna za ostvarivanje maksimalnih terapijskih koristi. I najbolji terapijski režim može postati neučinkovit zbog slabe adherencije (Brown i Bussell, 2011).

Optimalni zdravstveni ishodi zahtijevaju kako učinkovite terapije tako i adherenciju prilikom uzimanja istih. Kad god terapija uključuje ispravno uzimanje lijekova, redovite liječničke preglede ili samokontrolu ostalih navika koje utječu na početak, tijek ili prognozu bolesti, uspjeh liječenja određen je adherencijom. Ipak, istraživanja konzistentno pokazuju da je stupanj adherenciji često daleko od optimalnog (Bloom, 2001; Menditto i sur., 2018).

Često pacijenti prekinu uzimati propisanu im terapiju tijekom prve godine uzimanja (Kulkarni i sur., 2006). Kod istovremenog korištenja antihipertenziva i lijekova za snižavanje masnoća u krvi, adherencija u uzimanju oba lijeka je jako slaba te je samo 1 od 3 pacijenta adherentan u uzimanju ovih lijekova u prvih 6 mjeseci (Chapman i sur., 2005).

Samo je 26 % starijih pacijenata koji su uzimali statine s ciljem smanjivanja rizika od koronarne bolesti srca bilo adherentno u terapiji i pet godina nakon početka uzimanja ovih lijekova. Adherencija pacijenta u uzimanju statina s vremenom se smanjuje, a najveći se pad javlja u prvih 6 mjeseci korištenja (Benner i sur., 2002).

Terapija kroničnih bolesti obično podrazumijeva dugotrajno uzimanje lijekova. Iako su lijekovi za liječenje kroničnih bolesti učinkoviti, njihov potpuni učinak se često ne može ostvariti jer otprilike 50 % pacijenata ne uzima lijekove na način na koji su propisani (Brown i Bussell, 2011).

## **1.1. UVOD U PROBLEMATIKU TERMINOLOGIJE NA PODRUČJU ADHERENCIJE U TERAPIJI**

Trenutno se u literaturi koristi preko deset različitih pojmova koji opisuju ponašanje pacijenta vezano za uzimanje lijekova.

Da bi se opisali različiti aspekti traženja medicinske skrbi, podizanja lijeka u ljekarni i ispravnog uzimanja lijekova koriste se pojmovi kao što su npr. *compliance* (eng.) - suradljivost; *adherence* (eng.) - adherencija; *persistence* (eng.) - ustrajnost, upornost i *concordance* (eng.) - suglasnost. Iako se ovi pojmovi ponekad koriste kao sinonimi, oni predstavljaju različite poglede na odnos između pacijenta i pružatelja zdravstvene skrbi.

Većina termina nema izravni i jasni prijevod na mnoge europske jezike što dovodi do nejasnoća i nesporazuma te onemogućava usporedbu rezultata znanstvenih istraživanja i njihovu implementaciju u praksi.

## **1.2. POVIJESNI RAZVOJ TERMINOLOGIJE VEZANE ZA ADHERENCIJU U FARMAKOTERAPIJI**

Još je Hipokrat (400 godina prije Krista) primijetio da neki pacijenti ne uzimaju propisane lijekove, a kasnije se žale da im terapija nije pomogla. Robert Koch je prvi u novijem dobu, 1882., utvrdio da su pacijenti s tuberkulozom bili „*vicious consumptives* - nepažljivi i/ili neodgovorni“ (Lerner, 1997).

Početak 1970-tih na McMaster University Medical Centeru započelo se s istraživanjima na području suradljivosti pacijenata u uzimanju propisane terapije na temelju kojih su 1976. Sackett i Haynes napisali prvu knjigu iz ovog područja pod nazivom *Compliance with Therapeutic Regimens* (Sackett i Haynes, 1976). Prvo istraživanje je bilo potaknuto potencijalnim kliničkim posljedicama pacijentove neadherencije i njihovim utjecajem na rezultate kliničkih istraživanja. Istraživanje je provedeno iz biomedicinske (farmakometričke) perspektive koristeći pragmatične metode kako bi odgovorilo na empirijska pitanja o odstupanjima ambulantnih pacijenata u uzimanju propisane terapije te je bilo usmjereno na kvantitativnu ocjenu stupnja podudarnosti između režima doziranja lijeka propisanog na receptu i provedbe istog u praksi (Moulding, 1961).

Pojam *patient compliance* uveden je 1975. kao službeni pojam Medical Subject Headinga (MeSH) u US National Library of Medicine (Blackwell, 1992; Blackwell, 1998).

Pojam *pharmionics* uveden je 1987., a definiran je kao disciplina koja proučava kako ambulantni pacijenti uzimaju propisane lijekove (Lee i Maibach, 2006; Urquhart, 2004; Urquhart i Vrijens, 2005 (kako je navedeno u Vrijens i sur., 2012)). U ranijim istraživanjima pacijentova uloga u ovoj problematici bila je zanemarena, ali u kasnijim se istraživanjima ispitalo na koji se način recept generira, koja je pacijentova perspektiva u izboru terapije i na koji se način terapija provodi u svakodnevnom životu (Blackwell, 1996).

U međuvremenu se pojam *compliance* sve više zamjenjuje s pojmom *adherence* (Sabaté, 2003; Hess, 2009; Lask, 1998) pri čemu pojam *adherence* predstavlja ideju dogovora između propisivača i pacijenta i nema konotacije pacijentove pasivne poslušnosti liječnikovih uputa (O'Brien i sur., 1992; Price, 2008; Tilson, 2004; Ward-Collins, 1998). Prelazak s pojma *compliance* na pojam *adherence* predstavlja ključnu promjenu u razumijevanju odnosa između pacijenata i zdravstvenih djelatnika (Bernardini, 2004; Levensky, 2006; Lutfey i Wishner, 1999). Ova promjena dovela je do toga da su radne skupine Royal Pharmaceutical Society of Great Britain 1995. definirale još jedan pojam - *concordance* (Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, 1997).

Pojam *concordance* prepoznaje potrebu suradnje između pacijenta i zdravstvenog djelatnika pri definiranju terapijskog režima. Terapijski režim treba biti obostrano dogovoren uz uvažavanje različitih stavova pacijenta i pružatelja zdravstvene skrbi (Bokhour, 2008; Chatterjee, 2006; Dickinson, 1999; Mandal, 2006; Marinker, 1998 (kako je navedeno u Vrijens i sur., 2012); Mullen, 1997; Rier i Indyk, 2006; Segal, 2007). Godine 1997. American Heart Association je objavilo izvješće (Miller, 1997) u kojem se *adherence* definira kao bihevioralni proces na koji značajan utjecaj ima okolina u kojoj pacijent živi, uključujući sustav zdravstvene zaštite (Elliott i sur., 2008; Elliott, 2009). Ovo je izvješće sadržavalo pretpostavku da zadovoljavajuća adherencija ovisi o pacijentovom znanju, motivaciji, sposobnosti i sredstvima potrebnim da bi mogao pratiti preporuke zdravstvenih profesionalaca. Godine 2005. prepoznavanjem nenamjernih i namjernih aspekata neadherencije u farmakoterapiji napravljen je značajan korak u konačnom definiranju pojma *adherence* (Lehane i McCarthy, 2007; Mitchell, 2007; Nordqvist i sur., 2006; Shearer i Evans, 2001; Stevenson, 2001). Konačno, termin *medication adherence* uveden je kao MeSH termin 2009. godine (Vrijens i sur., 2012). Pojmovi *compliance* i *adherence* su mjerljivi parametri koji pružaju podatke kada je i kolika doza lijeka uzeta.

Pojmovi *concordance*, *cooperation*, *agreement* i *therapeutic alliance* podrazumijevaju dogovor između pružatelja zdravstvene skrbi i pacijenta o planu provođenja farmakoterapije pri čemu oboje snose odgovornost vezanu za ispravnu primjenu lijeka (Chisholm-Burns i Spivey, 2008;

Kampman i Lehtinen, 1999; Kyngas i sur., 2000; Leventhal i sur., 1997; Madden, 1990; Weiden i Rao, 2005).

Pojmovi *medication adherence* i *patient compliance* su široko korišteni pojmovi i oba su indeksirana u *Index Medicus of the US National Library of Medicine*. Međutim, njihove definicije nisu zadovoljavajuće s obzirom na to da se koriste kao sinonimi i nedosljedno definiraju varijacije vezane za traženja medicinske intervencije, podizanja propisanog lijeka u ljekarni i odstupanja u uzimanju lijeka u odnosu na propisani način uzimanja (Vrijens i sur., 2012).

### 1.3. DEFINICIJA POJMA ADHERENCIJA

Konceptualni temelj nove, transparente terminologije vezane za definiranje pojma adherencije leži u tri različita elementa čime se radi jasna razlika između:

1. procesa koji se provode u praksi (*Adherence to medication* – adherencija u farmakoterapiji i *Management of adherence* - upravljanje adherencijom u farmakoterapiji) i
2. znanstvene discipline koja se bavi proučavanjem tih procesa (*Adherence to medications*) (Vrijens i sur., 2012).

Općenito gledajući, pitanje adherencije pacijenta u terapiji doima se jednostavnim, međutim u svojim je temeljnim sastavnicama kompleksno. Problematika vezana za to što pacijent radi s lijekovima koji su mu propisani postala je područje istraživanja poznato kao *pharmionics* i predstavlja jednu od poddisciplina biofarmaceutске znanosti. *Pharmionics* spada u *Adherence related sciences*, a bavi se kvantitativnom ocjenom triju mjerljivih komponenata adherencije u terapiji (početka primjene terapije, provedbe i prekida uzimanja terapije) i njihovog utjecaja na djelovanje lijeka (Vrijens i sur., 2012). Pitanje *pharmionicsa* uvijek se javlja u situacijama kada su pacijentu propisani lijekovi, a za njihovu je nabavu i uzimanje odgovoran on sam bez izravnog nadzora zdravstvenih djelatnika. Suprotno od toga, postoje određene situacije kao što je npr. bolničko liječenje, kada je odgovornost za primjenu lijeka potpuno u rukama zdravstvenih djelatnika. Iako zdravstveni djelatnici mogu pogriješiti i griješe (npr. pogreška u dozi lijeka, vremenu davanja, primjena krivog lijeka), incidencija takvih pogrešaka je daleko niža od pogrešaka koje počinu pacijenti. Pogreške u davanju lijeka koje počinu zdravstveni djelatnici su posebna tema jer unatoč tomu što je incidencija takvih pogrešaka niska, njihov značaj je daleko veći s obzirom na to da su te pogreške počinjene na ljudima koji su iz nekog

razloga hospitalizirani te su, kao takvi, mnogo osjetljiviji na pogreške nego ambulanti pacijenti.

Negdje između uzimanja lijekova od strane pacijenta i davanja lijekova pacijentima od strane zdravstvenih djelatnika nailazimo na pojam „terapija pod izravnim nadzorom“ koji podrazumijeva da su pacijenti zamoljeni, a u nekim slučajevima i zakonom prisiljeni, da dođu u kliniku uzeti svoju terapiju pod izravnim nadzorom zdravstvenih djelatnika (Osterberg i Blaschke, 2005).

Ambulantni pacijenti najčešće rade tri vrste pogrešaka vezanih za uzimanje lijeka:

1. neprihvatanje: odlučuju da neće uzimati propisanu terapiju te nikada i ne preuzmu lijekove u ljekarni ili ako i preuzmu lijek u ljekarni uzmu samo nekoliko doza ili nijednu.
2. slabo provođenje terapije: započinju uzimati lijek, ali slabo slijede režim koji su dogovorili s propisivačem te kasne s uzimanjem lijeka ili preskaču pojedine doze. Ponekad nekoliko dana zaredom preskoče uzimanje lijeka, što se naziva *drug holiday*, a može dovesti do prolaznog prekida u djelovanju lijeka.
3. prerani prekid uzimanja propisane terapije: potpuno prestaju uzimati lijek u nekom trenutku nakon čega više uopće ne uzimaju lijek ili uzmu samo jednu ili nekoliko doza te se smatra da su potpuno prestali uzimati lijek (Haynes, 2002).

Pojam *pharmionics* uključuje nekoliko ključnih termina:

*Adherence* je krovni pojam koji obuhvaća sve tri glavne pogreške: neprihvatanje, slabo izvršavanje propisanog režima i rano prestajanje uzimanja lijeka. Iako je ovim pojmom obuhvaćeno široko područje, zaostaje u kritičkom pogledu jer kada kažemo da je netko slabo adherentan ne znamo da li taj pacijent nikada nije prihvatio plan liječenja, da li ga je slabo izvršavao ili je (bez obzira na kvalitetu izvršavanja) prestao s uzimanjem lijeka prije nego što je to propisivač planirao. Zbog toga su pojmovi *acceptance* (prihvatanje), *execution* (izvršavanje, provođenje terapije) i *continuation* (nastavljanje uzimanja terapije) postali tri glavna parametra koji daju kvalitativni značaj *pharmionics* podacima o tomu što pacijenti rade s lijekovima koji su im propisani (Urquhart i Vrijens, 2006).

Sudionici WHO Adherence meetinga u lipnju 2001. definirali su adherenciju (*adherence*) kao stupanj do kojeg pacijent slijedi upute liječnika. Međutim, ta definicija nije bila dobra iz dva razloga:

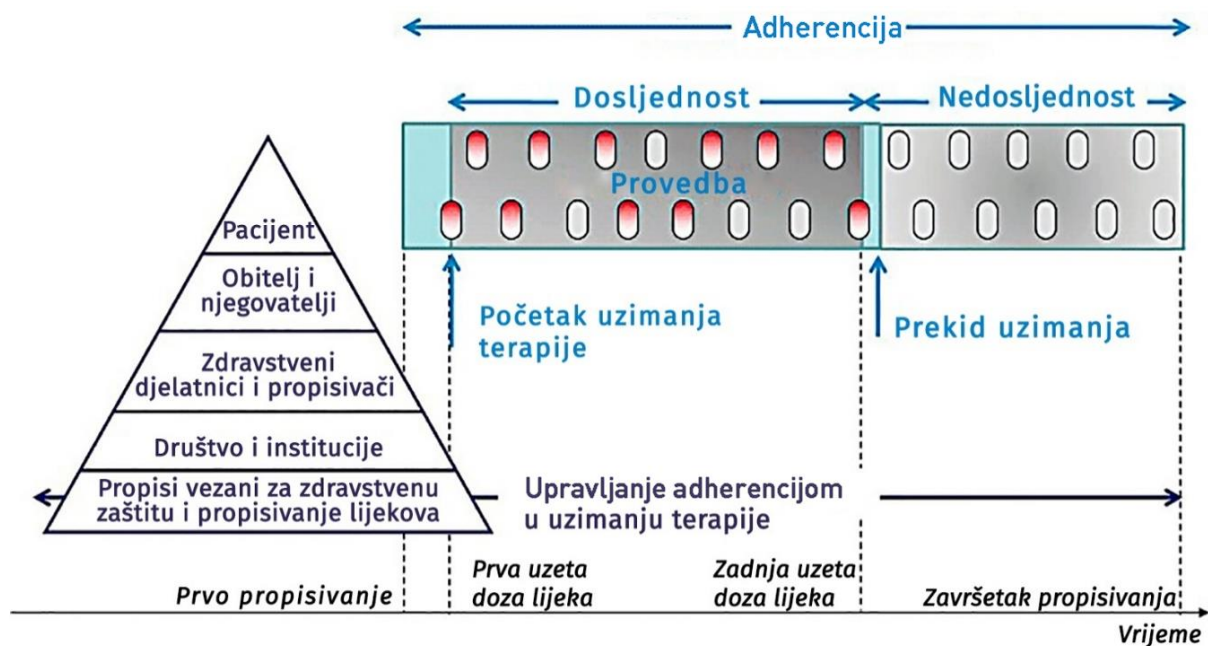
1. nije dobro opisivala opseg intervencija potrebnih u liječenju kroničnih bolesti i
2. „upute liječnika“ implicirale su pasivnu ulogu pacijenta u procesu liječenja.

Zbog toga je kasnije kao konačna definicija prihvaćena ona nastala spajanjem Haynesove definicije iz 1979. i Randove iz 1993., prema kojoj se adherencija definira kao stupanj do kojeg pacijentovo ponašanje - uzimanje lijekova, pridržavanje dijete i/ili promjene načina života, odgovaraju onomu što se dogovorio s liječnikom (Sabaté, 2003).

Ova definicija prepoznaje aktivnu ulogu pacijenta. Adherencija u farmakoterapiji podrazumijeva da je propisani lijek odmah preuzet u ljekarni te da se lijekovi uzimaju onako kako je propisano u smislu doze, intervala doziranja i vremena trajanja liječenja. Pojam *adherence* podrazumijeva suradnju pacijenta i pružatelja zdravstvene skrbi vezano za pacijentovu zdravstvenu skrb i odluke vezane za zdravlje. Iako je *adherence* općenito prihvaćen pojam u zdravstvenoj zajednici, umjesto njega koristi se i pojam *compliance*. *Patient compliance* nije sinonim za *patient adherence*.

*Compliance* sugerira da pacijent pasivno slijedi liječnikove naputke i da terapijski plan nije zasnovan na suradnji između pacijenta i pružatelja zdravstvene skrbi. Ovakav paternalistički odnos ne potiče pacijenta da preuzme aktivnu ulogu u svojoj zdravstvenoj skrbi te ograničava odgovornost za neostvarivanje optimalnih terapijskih ishoda samo na pružatelja zdravstvene skrbi (Kripalani i sur., 2007).

Adherencija se može raščlaniti na tri komponente: početak uzimanja terapije (*initiation*), provedba (*implementation*) i prekid uzimanja (*discontinuation*) (slika 1.).



**Slika 1. Proces adherencije (svijetloplavo) i proces upravljanja adherencijom (tamnoplavo) (preuzeto i prilagođeno prema Vrijens i sur., 2012)**



Početak uzimanja terapije predstavlja početak procesa točnije trenutak kada je pacijent uzeo prvu dozu propisanog lijeka. Proces se dalje nastavlja provedbom propisane terapije koja je definirana kao opseg u kojem stvarno pacijentovo uzimanje propisanog lijeka, od početka uzimanja terapije do trenutka zadnje uzete doze lijeka, odgovara propisanoj terapijskom režimu. Prekid uzimanja lijeka označava kraj terapije, tj. trenutak kad je propuštena doza koja je sljedeća trebala biti uzeta i poslije toga niti jedna doza tog lijeka nije uzeta.

Prema tomu, neadherencija u terapiji se može javiti u sljedećim situacijama ili njihovim kombinacijama: kasni početak uzimanja terapije ili izostanak početka uzimanja propisane terapije te suboptimalna provedba terapije ili rani prekid uzimanja lijeka (Vrijens i sur., 2012).

Također postoje dva tipa neadherentnog ponašanja:

1. nenamjerno - koje se događa zbog zaboravnosti, nemogućnosti praćenja uputa zbog slabog razumijevanja istih, kompliciranosti režima ili fizičkih problema.
2. namjerno - koje se još naziva i „pametno“ jer pacijent sam odlučuje da neće uzimati lijek kako je dogovoreno i to ili zbog nuspojava koje su se javile ili zbog spoznaja o rizicima i dobrobitima. Pacijent u stvari važe između „za“ i „protiv“ uzimanja određenog lijeka, a odluke donosi na temelju samo onih činjenica kojih je on svjestan ili na koje je fokusiran. Razlozi za neadherenciju više se temelje na pacijentovim uvjerenjima i informacijama kojima raspolaže, a manje na demografskim i kliničkim varijablama (Wroe, 2002).

Neovisno o tomu da li je neadherencija namjerna ili nenamjerna, neadherencija u uzimanju lijekova uključuje sljedeće oblike ponašanja:

- nerealiziranje inicijalno propisanog recepta
- nerealiziranje ponavljanja recepta
- propuštanje doze ili više doza lijeka
- uzimanje više doza lijeka nego što je propisano
- prerani prekid uzimanja propisanih lijekova
- uzimanja lijeka s nedozvoljenom hranom, tekućinama i drugim lijekovima
- uzimanje lijeka u krivo vrijeme
- uzimanje oštećenih lijekova
- neadekvatno skladištenje lijekova
- neadekvatno korištenje medicinskih proizvoda (npr. inhalera) (Haynes i sur., 2002).

Zbog visoke incidencije ranog prestanka uzimanja lijekova uveden je pojam *persistence* (upornost/dosljednost/ustrajnost), koji se za svakog pacijenta definira kao vremenski period između početka uzimanja terapije i posljednje doze koja neposredno prethodi prekidu uzimanja terapije (Vrijens i sur., 2012). Upornost/dosljednost/ustrajnost (*persistence*) definirana je kao sposobnost pacijenta da ustraje u uzimanju lijekova tijekom cijelog propisanog vremena trajanja terapije. U slučaju kroničnih bolesti terapija može trajati mjesecima, godinama ili čak doživotno i zbog toga je jako važno prilikom inicijalnog propisivanja terapije raspraviti s pacijentom važnost redovitog i ispravnog uzimanja lijeka tijekom cijelog planiranog perioda trajanja terapije. Osoba se smatra nedosljednom ako se nikada ne ostvari izdavanje lijeka po propisanom receptu ili ako prestane s uzimanjem lijeka prije planiranog kraja terapije. Zapanjujuće je visoka incidencija kratke dosljednosti i kod lijekova koji bi se trebali uzimati doživotno kao što su npr. antihipertenzivi i lijekovi za snižavanje masnoća u krvi (Haynes i sur. 2002).

Osim komplicirane terminologije vezane za područje adherencije u terapiji, postojale su i kontroverze o tomu može li se uzimanje 80 % lijekova na način kako je to dogovoreno s liječnikom uzeti kao vrijednost koja razdvaja adherentno od neadherentnog ponašanja. U većini studija smatra se da je pacijent neadherentan onda kada uzima 80 % ili manje propisanih lijekova (Haynes i sur., 1980; Carro i sur., 2004; Hansen i sur., 2005), dok se npr. kod terapije antiviruscima adherentnim smatraju pacijenti koji su uzimali  $\geq 95$  % lijekova na način koji su dogovorili s liječnikom (Paterson i sur., 2000).

Upravljanje adherencijom (*Management of adherence*) predstavlja proces praćenja i podržavanja pacijentove adherencije u farmakoterapiji koje provodi zdravstveni sustav, pružatelji zdravstvene skrbi ili udruga pacijenata ili se provodi putem njihovih društvenih mreža. Svrha procesa upravljanja adherencijom je postići da pacijenti koriste propisane lijekove na optimalan način s ciljem povećanja potencijala za ostvarenje terapijskih dobrobiti i smanjenja rizika za nastanak štetnih događaja.

Znanosti vezane za adherenciju (*Adherence related sciences*) uključuju discipline koje pokušavaju razumjeti i objasniti uzroke i posljedice razlike između stvarnog i propisanog uzimanja lijekova. Složenost, kao i bogatstvo, ovog područja rezultat je uključenosti različitih profesija, uključujući, ali ne ograničavajući se samo na medicinu, farmaciju, sestinstvo, bihevioralne znanosti, sociologiju, farmakometriku, biostatistiku i zdravstvenu ekonomiku (Vrijens i sur., 2012).

#### 1.4. METODE MJERENJA ADHERENCIJE

Adherencija u terapiji prati se još od Hipokratovog vremena, kada se učinak različitih sredstava bilježio uz napomenu da li ih je pacijent koristio ili ne. Čak se i danas izvještajima samih pacijenata o uzimanju lijekova može jednostavno i prilično učinkovito izmjeriti pridržavanje dogovora o uzimanju propisane terapije (Haynes i sur., 1980; Walsh i sur., 2002). Točna procjena adherentnog ponašanja je važna za učinkovito i uspješno planiranje terapije koja bi osigurala izravnu povezanost poboljšanje zdravstvenog stanja s propisanim terapijskim režimom. Osim toga, eventualne odluke o mijenjanju preporuka, vrste terapije i/ili načina komunikacije, s ciljem da se osigura pacijentova suradnja, ovise o valjanom i pouzdanom mjerenju sposobnosti za dobru adherenciju.

Stopa adherencije za pojedinog pacijenta obično se izražava kao postotak propisanih doza lijeka koje je pacijent uzeo tijekom određenog perioda. Neki istraživači su dalje razradili definiciju adherencije tako da su uključili podatke o uzetim dozama lijeka (uzimanje propisanog broja tableta svaki dan) i o vremenu uzimanja lijeka (Haynes i sur., 2002; Chapman i sur., 2005; Jackevicius i sur., 2002).

Metode koje su dostupne za mjerenje pridržavanja propisane terapije mogu se u osnovi podijeliti na izravne (tablica 1.) i neizravne (tablica 2.).

Svaka metoda ima svoje prednosti i mane i nijedna od njih se ne smatra zlatnim standardom (Haynes i sur., 1980; Walsh i sur., 2002).

##### IZRAVNE METODE MJERENJA ADHERENCIJE

Izravne metode su skupe, opterećuju pružatelja zdravstvene usluge i podložne su iskrivljavanju rezultata od strane pacijenta.

**Tablica 1. Izravne metode mjerenje adherencije (Preuzeto i prilagođeno prema Osterberg i Blaschke, 2005)**

IZRAVNE METODE		
Vrsta metode	Prednosti	Nedostaci
Izravno nadziranje terapije	Točnost/preciznost	Nepraktičnost za rutinsku primjenu
		Pacijent može sakriti tabletu u ustima i kasnije je ispljunuti
Mjerenje razine lijeka ili metabolita u krvi	Objektivnost	Visoki troškovi
		Varijacije u metabolizmu i „adherencija bijele kute“ mogu dovesti do krivog dojma o adherenciji
Mjerenje bioloških markera u krvi	Objektivnost	Visoki troškovi zbog cijene kvantitativnih analiza i prikupljanja tjelesnih tekućina

Izravne metode obuhvaćaju izravno praćenje terapije, mjerenje koncentracije lijeka ili njegovog metabolita u krvi ili u urinu i detekciju ili mjerenje biološkog markera koji je dodan u formulaciju lijeka.

Mjerenje koncentracije lijeka u plazmi ima velike interpretativne poteškoće bez obzira na objektivnost. Glavna poteškoća proizlazi iz činjenice da većini lijekova koji su danas u upotrebi poluživot u plazmi iznosi 12 sati ili čak manje, što ograničava ovu metodu iz dva razloga:

1. Prvi razlog proizlazi iz osnovnog principa farmakokinetike po kojem koncentracija lijeka u plazmi u trenutku mjerenja odražava doziranje lijeka tijekom proteklog perioda koji je 3 do 4 puta veći od vremena poluživota tj. 36 do 48 sati ili manje za većinu lijekova.
2. Drugi razlog je taj što se vremenski interval od 36 do 48 sati prije vađenja krvi podudara sa specifičnim razdobljem uzimanja lijekova većine pacijenata, u kojem se pacijenti koji inače nisu redoviti u uzimanju lijekova, 2 do 3 dana prije ugovorenog pregleda kod liječnika trude uzimati lijekove na način na koji su se dogovorili s liječnikom (Urquhart i Vrijens, 2006). Ova pojava poznata je pod nazivom „adherencija bijele kute“, a definirana je kao poboljšana adherencija pacijenta u uzimanju propisanih lijekova u razdoblju prije i poslije liječničkog pregleda (Cramer i sur., 1990). „Adherencija bijele kute“ može pogrešno sugerirati da je pacijent adherentniji nego što je zaista istina. Takvo ponašanje pacijenta u razdoblju prije liječničkog pregleda može negativno utjecati na odluke provoditelja zdravstvene skrbi, planiranje terapijskog režima i posljedično na ishode bolesti. Tako npr. zbog „adherencije bijele kute“, na liječničkom pregledu mogu biti utvrđene visoke serumske razine lijeka ili metabolita što može utjecati na to da liječnik pogrešno zaključi kako pacijent uzima propisani lijek. Ukoliko se uz to pacijent žali na stalnu prisutnost simptoma bolesti, liječnik koji je pogrešno naveden na zaključak da pacijent uzima propisane lijekove, može bespotrebno promijeniti propisanu terapiju (Koumoutsos i sur., 2007) i na taj način negativno utjecati i na kontrolu bolesti i na nuspojave lijekova.

Međutim, za neke lijekove ovakvo je mjerenje dobar pokazatelj i često korištena metoda u procjeni adherencije. Naprimjer, serumska koncentracija antiepileptika kao što su fenitoin ili valproatna kiselina odražava adherenciju terapiji ovim lijekovima, dok subterapijske razine u serumu ukazuju ili na nedovoljnu adherenciju ili na suboptimalno doziranje (Osterberg i Blaschke, 2005).

Metode koje uključuju biokemijsko mjerenje bioloških markera u krvi baziraju se na dodavanju netoksičnog biološkog markera lijeku. Njegova prisutnost u krvi ili u urinu predstavlja dokaz da je pacijent nedavno uzeo dozu lijeka za koji se mjeri adherencija.

Nedostatak ove metode za procjenu adherencije je taj što rezultati mogu biti pogrešni jer su podložni utjecaju različitih individualnih faktora, uključujući prehranu, apsorpciju i stupanj izlučivanja (Vitolins i sur., 2000).

#### NEIZRAVNE METODE MJERENJA ADHERENCIJE

**Tablica 2. Neizravne metode mjerenja adherencije (Preuzeto i prilagođeno prema Osterberg i Blaschke, 2005)**

NEIZRAVNE METODE		
Vrsta metode	Prednosti	Nedostaci
Upitnik za pacijenta, intervju - izvještavanje od strane pacijenta	Mali troškovi, jednostavnost	Osjetljivost na pogreške koje se obično s vremenom povećavaju
		Mogućnost „iskrivljavanja“ rezultata od strane pacijenta
Brojanje tableta	Objektivna, kvantitativna, lako provodiva	Pacijentov utjecaj - može lako utjecati na rezultat
Ljekarničke baze podataka	Objektivna, podaci se lako dobivaju	Realiziranje recepta u ljekarni ne podrazumijeva i korištenje lijeka
		Potreban je zatvoreni sistem propisivanja i realiziranja recepta
Procjena kliničkog odgovora na terapiju	Jednostavna, lako provodiva metoda	Drugi čimbenici osim same adherencije u terapiji mogu utjecati na klinički odgovor
Elektronski uređaji za nadzor nad uzimanjem terapije (eMEM)	Precizna, prati obrazac uzimanja lijeka	Visoka cijena, zahtijeva ponovne posjete te očitavanje / preuzimanje podataka s bočice lijeka
Mjerenje fizioloških markera	Lako provodiva metoda	Markeri mogu biti nemjerljivi zbog utjecaja drugih čimbenika (ubrzani metabolizam, slaba apsorpcija itd.)
Pacijentov dnevnik uzimanja lijekova	Korisna kao podsjetnik za pacijente	Nepouzdana jer pacijent može prikazati krive rezultate
Upitnik za roditelja/skrbnika/učitelja (u slučaju da je riječ o djetetu)	Jednostavna i objektivna	Podložna iskrivljenim informacijama

Neizravne metode mjerenja adherencije uključuju komunikaciju s pacijentom vezano za eventualne poteškoće u korištenju propisanog lijeka, procjenu kliničkog odgovora, brojanje preostalih tableta u pakiranju lijeka, praćenje izdavanja lijeka u ljekarnama po propisanom receptu (ljekarničke baze podataka), prikupljanje upitnika koje ispunjava pacijent, korištenje elektroničkih spremnika za lijekove (elektronski nadzor uzimanja lijekova), mjerenje fizioloških markera, procjenu adherencije korištenjem pacijentovog dnevnika u koji je

zapisivao informacije o uzimanju lijekova i svom zdravstvenom stanju te procjenu adherencije djece intervjuirajući njihove roditelje i/ili profesore.

Intervjuiranje pacijenta (usmeno ili putem upitnika), dnevnici pacijenta i procjena kliničkog odgovora su jednostavne, ali osjetljive metode jer pacijent može biti sklon pogrešnom predstavljanju situacije što dovodi do preuveličavanja njegove adherencije (Hawthornov efekt - sklonost pacijenta preuveličavanju adherencije zbog spoznaje da ga se promatra (Fairman i Motheral, 2000)).

Nedostatak korištenja kliničkog odgovora kao mjere adherencije je taj što promatrani klinički ishod ne treba biti samo posljedica adherencije odnosno neadherencije u terapiji, već može biti rezultat utjecaja mnogih drugih čimbenika.

Jedan od pristupa je i intervjuiranje pružatelja zdravstvene skrbi i/ili pacijenta za njihovu subjektivnu procjenu adherencije. Pružatelj zdravstvene skrbi u svojoj ocjeni kako pacijent provodi njegove preporuke obično preuveličava pacijentovu adherenciju u odnosu na realno stanje (Gross i sur., 2002; Sidorkiewicz i sur., 2016). Slične nedostatke nalazimo i kod analize pacijentovih subjektivnih procjena vlastite adherencije. Pacijenti koji kažu da nisu slijedili savjete vezane za terapiju imaju tendenciju opisivati svoje ponašanje vjerodostojno (Urquhart i Vrijens, 2006), međutim oni pacijenti koji poriču svoje propuste u praćenju liječnikovih preporuka opisuju svoje ponašanje netočno (Spector i sur., 1986).

U subjektivne metode mjerenja adherencije spadaju i standardizirani upitnici koje ispunjavaju pacijenti (Morisky i sur., 1986, Anghel i sur., 2019).

Validirane i jednostavne skale za samoprocjenu su pogodna metoda za procjenu adherencije s obzirom na to da su jeftine, jednostavne za provedbu, neposredne i prikladne za prikupljanje informacija o stavovima i uvjerenjima vezanim za uzimanje lijekova. Ograničenje ovih skala je mogućnost da pacijent nedovoljno razumije postavljena pitanja, kao i strah pacijenta vezano za objavljivanje podataka o uzimanju lijekova (Čulig i Leppée, 2014).

## SKALE ZA MJERENJE ADHERENCIJE

U literaturi su opisane mnoge validirane skale za mjerenje adherencije, međutim ne postoji zlatni standard i niti jedna skala se ne može koristiti u svakom scenariju. Čimbenici koje treba uzeti u obzir prilikom odabira prikladne skale su: vrijeme potrebno za primjenu skale, interna konzistentnost, sposobnost detektiranja barijere za adherenciju, primjenjivost kod osoba s nižim stupnjem obrazovanja, osjetljivost (npr. vjerojatnost detektiranja neadherencije ako je prisutna),

specifičnost (vjerojatnost nedetektiranja neadherencije ako nije prisutna), kao i bolesti za koje je skala validirana (Lavsa i sur., 2011).

### **Medication Adherence Questionnaire (MAQ)**

*Medication Adherence Questionnaire* (MAQ) koju je razvio Morisky sa suradnicima je najpoznatija i najčešće korištena, a ujedno i prva objavljena skala za mjerenje adherencije. Temeljena je na uvjerenju da pacijent propušta uzeti lijek zbog zaboravnost ili nepažnje te da prestaje uzimati lijek onda kada se osjeća bolje ili kada mu se stanje pogorša. Kako pacijenti općenito žele na pitanja odgovoriti s „da“, pitanja su formulirana na način da se odgovaranjem s „da“ identificira neadherentno ponašanje (Morisky i sur., 1986).

Prednosti ove skale su sljedeće: kratka je, pitanja su lako razumljiva i jednostavna za bodovanje i tumačenje rezultata te je primjenjiva za različite grupe lijekova. Nedostatak je što njome nije moguće ocijeniti pacijentovu sposobnost ispravnog korištenja propisane terapije (Čulig i Leppée, 2014).

Originalna Moriskyjeva skala ima samo četiri pitanja, a njena validnost i pouzdanost prvotno su utvrđene kod pacijenata s dijagnosticiranom hipertenzijom. U toj skupini pacijenata utvrđeno je da je interna konzistencija skale relativno visoka ( $\alpha = 0,61$ ), a osjetljivost i specifičnost su 0,81 odnosno 0,44. Kasnije je validirana i kod pacijenata s infekcijom virusom humane imunodeficijencije, dislipidemijom, Parkinsonovom bolesti, šećernom bolešću tipa 2, depresijom, srčanim zatajenjem i koronarnom arterijskom bolesti (Morisky i sur., 1986).

Naknadno je razvijena i modificirana Moriskyjeva skala s ciljem boljeg razjašnjavanja uvjeta koji utječu na adherenciju pacijenata s hipertenzijom. Ova skala koja sadrži osam pitanja ima bolju osjetljivost i specifičnost od originalne Moriskyjeve skale. Koeficijent pouzdanosti unutarnje konzistencije za pacijente s hipertenzijom iznosi 0,83 (Morisky i sur., 2008). Ova skala je za sada validirana za pacijente: s hipertenzijom (Morisky i sur., 2008), s psihijatrijskim bolestima (De Las Cuevas i sur., 2014), na terapiji varfarinom (Wang i sur., 2012), koji su preboljeli infarkt miokarda (Yan i sur., 2014), sa šećernom bolešću (Sakthong i sur., 2009), s HIV-om (Södergård i sur., 2006) i s Parkinsonovom bolešću (Fabbrini i sur., 2013).

### **Self-efficacy for Appropriate Medication Use Scale (SEAMS)**

*Self-efficacy*, definirana kao pouzdanost kojom se može pretpostaviti hoće li osoba uspješno provoditi specifične aktivnosti potrebne za postizanje željenih ishoda, važan je prediktor adherencije u uzimanju lijekova.

*Self-efficacy for Appropriate Medication Use Scale (SEAMS)* je skala koju je razvio stručni multidisciplinarni tim s iskustvom na području adherencije u farmakoterapiji i zdravstvenoj pismenosti. Skala se sastoji od 13 pitanja te ima dobru unutarnju konzistentnost i pouzdanost ( $\alpha = 0,89$  odnosno  $0,88$ ) i kod niskoobrazovanih i kod visokoobrazovanih pacijenata, a validirana je u pacijenata s kroničnim bolestima kao što su hipertenzija, hiperkolesterolemija i šećerna bolest.

SEAMS je pouzdani i valjani alat koji omogućuje vrijednu procjenu sposobnosti pacijenta za uspješno provođenje farmakoterapije kroničnih bolesti i prepreka za adherenciju, te je prikladan za primjenu kod slabije pismenih pacijenata budući da su odgovori koncipirani kao skala tipa Likertove s tri odgovora (1 - nisam uvjeren, 2 - donekle uvjeren, 3 - vrlo uvjeren).

Zbog nemogućnosti brzog bodovanja ima ograničenu primjenu kod ambulantnih pacijenata, ali je primjenjiva u klinikama (u uvjetima u kojima postoji vrijeme za primjenu, bodovanje upitnika i razmatranje rezultata) (Risser i sur., 2007; Lavsa i sur., 2011).

### **Brief Medication Questionnaire (BMQ)**

*Brief Medication Questionnaire (BMQ)* je upitnik čije su karakteristike kratkoća, osjetljivost i prikladnost za utvrđivanje različitih vrsta neadherencije. Sastoji se od tri grupe pitanja, a to su: grupa pitanja koja se odnosi na terapijski režim („*Regimen Screen*“), grupa pitanja koja se odnosi na uvjerenje („*Belief Screen*“) i ona koja se odnosi na pamćenje terapijskog režima („*Recall Screen*“).

„*Regimen screen*“ se sastoji od pet pitanja kojima se detektira povremena i ponavljajuća neadherencija; „*Belief Screen*“ se sastoji od dva pitanja kojima se procjenjuje pacijentovo vjerovanje u učinkovitosti lijeka i strah zbog neželjenih djelovanja lijeka, dok se u „*Recall Screen*“ dvama pitanjima identificiraju poteškoće u pamćenju dogovorenog terapijskog režima.

Što se tiče osjetljivosti i specifičnosti, BMQ predstavlja poboljšanje u odnosu na postojeće skale te omogućuje procjenu barijera za adherenciju. Ovom skalom se lako mogu procijeniti tri glavne domene (terapijski režim, uvjerenje i pamćenje terapijskog režima), međutim teško je provesti bodovanje (tumačenje rezultata) za ambulantne pacijente. Osim toga, BMQ zahtijeva da pacijenti detaljno navedu sve lijekove koje koriste i način korištenja. Ova skala bi mogla biti korisna u kliničkim uvjetima s predviđenim vremenom za pregled i analizu svih terapijskih režima i adherencije u farmakoterapiji. Skala je validirana za pacijente s astmom, dijabetesom



te kod pacijenata s psihijatrijskim i srčanim bolestima (Horne i sur., 1998, Lavsa i sur., 2011, Anghel i sur., 2019).

### **The Hill-Bone Compliance Scale**

*The Hill-Bone Compliance Scale* predstavlja jednostavnu metodu pomoću koje zdravstveni djelatnici mogu odrediti stupanj pacijentove suradljivosti. Skala se sastoji od 14 pitanja organiziranih u tri skupine: devet pitanja je usmjereno na ocjenu adherencije u uzimanju antihipertenzivnih lijekova, tri se pitanja odnose na pravilan unos soli, a dva na redovitost u odlasku na liječničke preglede.

Odgovori na pitanja su koncipirani u obliku Likertove skale s četiri odgovora. U istraživanjima u crnačkoj populaciji utvrđena je visoka pouzdanost interne konzistencije ( $\alpha = 0,74$ ) skale koja se sastoji od svih 14 pitanja, dok je u istraživanjima s podskalom od 9 pitanja koja se odnose na adherenciju u farmakoterapiji, provedenima među populacijom starijih domova, utvrđena pouzdanost interne konzistencije  $\alpha = 0,68$ . Podskala koja se odnosi na adherenciju u farmakoterapiji validirana je također kod pacijenata s upalnom bolesti crijeva.

*The Hill-Bone Compliance Scale* je slična MAQ-u što se tiče određivanja barijera u adherenciji kao što su zaboravnost i nuspojave. Nedostatak ove skale je nemogućnost generalizacije među različitim populacijama pacijenata. Skala je primjenjiva kod kardiovaskularnih pacijenata (Kim i sur., 2000; Krousel-Wood i sur., 2005; Lavsa i sur., 2011).

### **The Medication Adherence Rating Scale (MARS)**

*The Medication Adherence Rating Scale* je kreirana za procjenu adherencije kod psihijatrijskih pacijenata. Skala se sastoji od 10 pitanja sa da/ne odgovorima. Prvotno je validirana kod pacijenata sa shizofrenijom te je utvrđena pouzdanost interne konzistencije  $\alpha = 0,75$ . Kasnijom validacijom provedenom kod pacijenata sa shizofrenijom, shizoaktivnim i deluzijskim poremećajima, utvrđena je pouzdanost interne konzistencije  $\alpha = 0,60$ . Nema podataka o osjetljivosti i specifičnosti ove skale. Korištena je i kod pacijenata s bipolarnim poremećajem. Prilikom razvijanja MARS-a korištena su pitanja iz MAQ-a i drugih uobičajeno korištenih upitnika za određivanje adherencije kod psihijatrijskih bolesnika.

Korištenjem ove skale ispituje se adherentno ponašanje i stavovi prema lijekovima, a tumačenje rezultata je relativno jednostavno. Nedostatak je taj što je prikladna samo za pacijente s kroničnim psihičkim bolestima (Thompson i sur., 2000; Lavsa i sur., 2011).

## **Adherence to Refills and Medications Scale (ARMS)**

*Adherence to Refills and Medications Scale* (ARMS) je valjana i pouzdana skala za procjenu adherencije u farmakoterapiji kroničnih bolesti s dobrim karakteristikama za primjenu i kod slabije pismenih pacijenata.

Skala se sastoji od 12 pitanja te je utvrđena visoka pouzdanost unutarnje konzistencije i kod sveukupne populacije ( $\alpha = 0,814$ ) i kod nedovoljno pismenih ( $\alpha = 0,792$ ) i pismenih pacijenata ( $\alpha = 0,828$ ). Skala se u osnovi može podijeliti na dvije podskale: jednu koja se odnosi na ispravno uzimanje lijekova i drugu koja se odnosi na pravodobno ponovno podizanje lijekova u ljekarni. ARMS značajno korelira s dijelom Moriskyjeve skale vezano za adherenciju u farmakoterapiji, a u većoj je korelaciji s mjerama adherencije u ponovnom preuzimanju lijekova od Moriskyjeve skale.

Pacijenti koji su imali malu sumu bodova u ovoj skali (što upućuje na bolju adherenciju) imali su značajno veću vjerojatnost za dobro kontrolirani dijastolički tlak ( $p < 0.05$ ) i obično su imali bolje kontrolirani sistolički tlak.

Analizom Lexile utvrđeno je da je ovaj instrument razumljiv i osobama niske razine pismenosti (niže od osmog stupnja) (Kripalani i sur., 2009).

## **OBJEKTIVNE METODE**

Iako se možda u početku čini da objektivne metode predstavljaju napredak u odnosu na subjektivne pristupe, svaka od njih ima nedostatke u procjeni adherencije. Najčešće korištena metoda za mjerenje adherencije, osim komunikacije s pacijentom, je brojanje preostalih terapijskih jedinica (npr. tableta, kapsula) koje se može obavljati tijekom kontrolnih pregleda. Iako jednostavnost i empirijska priroda čine ovu metodu privlačnom zdravstvenim profesionalcima u kliničkim ispitivanjima, ipak je podložna brojnim problemima (npr. pacijent može jednostavno izvaditi određeni broj tableta kako bi izgledalo da se potpuno pridržavao terapijskog režima (Matsui i sur., 1994).

Također, korištenjem ove metode ne dobivaju se važne informacije o drugim aspektima uzimanja terapije kao npr. vrijeme uzimanja lijeka te obrazac propuštenih doza (npr. *drug holiday* - preskakanje uzimanja propisane terapije tijekom tri ili više uzastopnih dana). Pogreške su relativno česte i obično daju preuveličanu sliku adherencije.

## **Electronic Medication Event Monitoring (eMEM)**

Prije četrdeset godina u metodologiji mjerenja adherencije došlo je do značajnog pomaka kada je u kliničke studije uvedeno korištenje elektronskih uređaja koje se zove *electronic Medication Event Monitoring* (eMEM). Osnova ove metode je mikro-prekidačima povezan mikročip koji je uklopljen u pakiranje lijeka. Mikro-prekidači detektiraju kada je došlo do manevra koji je potreban da bi se izvukla doza lijeka iz pakiranja. Ovi manevri zovu se „*medication events*“. Mikročipovi registriraju vrijeme događanja svakog „*medication eventa*“ i pohranjuju tu informaciju u memoriju. Kasnije se podaci iz memorije pakiranja prebace u računalo koje analizira dobivene podatke pod pretpostavkom da svaki „*medication event*“ znači i da je pacijent uzeo propisanu dozu lijeka u zabilježeno vrijeme (pacijent može otvoriti bočicu / spremnik s lijekom, ali uzeti pogrešnu dozu ili prikazati pogrešan rezultat na način da samo prebaci lijek na drugo mjesto (Storm i Kimmel, 2006)).

Ova metoda daje precizan i detaljan uvid u pacijentovo ponašanje vezano za uzimanje lijekova, ali je ona ipak neizravna metoda jer ne dokumentira da li je pacijent primjenio točan lijek ili točnu dozu lijeka (Osterberg i Blaschke, 2005). Nažalost, visoka cijena ovog uređaja, kao i činjenica da zdravstvena osiguranja ne pokrivaju troškove uređaja, još uvijek sprječava njegovu širu upotrebu. U svakom slučaju, ovo je najprecizniji pristup i potvrđeno je da daje značajne informacije o adherenciji u situacijama u kojima je važno točno procijeniti adherenciju kao što su klinička ispitivanja (Spilker, 1991; Paterson i sur., 2002), čime je unaprijeđeno znanje o ponašanju pacijenata vezano za uzimanje propisane terapije (Urquhart, 1997).

## **Ljekarničke baze podataka**

Ljekarničke baze podataka mogu se koristiti kako bi se utvrdilo kada su propisani lijekovi prvi put preuzeti u ljekarni, kao i kada su preuzimana sljedeća pakiranja i da li je došlo do prijevremenog prekidanja terapije. Zdravstveni sustav koji koristi elektronske baze podataka o pacijentima može poslužiti ljekarniku ili istraživaču kao izvor već gotovih podataka o postotku preuzimanja propisanih lijekova u ljekarni ili kao potvrda procjene dobivene komunikacijom sa samim pacijentom, bilo izravno bilo putem upitnika. Ovo je lako dostupna, precizna i pouzdana metoda za mjerenje u tzv. zatvorenim sustavima, pogotovo ako se praćenje ponovi nekoliko puta tijekom dužeg vremenskog perioda (Steiner i Prochazka, 1997; Lau i sur., 1997; Christensen i sur., 1997), a jedna od njenih najvećih prednosti je što je izbjegnuto „Hawthornov efekt“ (Fairman i Motheral, 2000). Nedostatak ove metode je, osim činjenice da preuzimanje lijeka u ljekarni ne podrazumijeva nužno i njegovo korištenje, nepotpunost informacija

dobivenih putem ove metode ukoliko pacijent ne treba lijekove preuzimati uvijek u istoj ljekarni. Ova metoda zahtijeva postojanje centralnog elektronskog sustava koji povezuje propisivača i mjesto gdje se lijek izdaje (gdje ga pacijent preuzima) (Forbes i sur., 2018; Anghel i sur., 2019).

Metode za mjerenje adherencije u terapiji koristeći ljekarničke baze podataka su:

1. „*Medication Possession Ratio (MPR)*“ je uveden kao uniformna metodologija za procjenu adherencije pacijenata u farmakoterapiji na temelju podataka dobivenih iz ljekarničkih baza podataka, a definira se omjerom ukupnog broja dana za koje je pacijent preuzeo lijekove u ljekarni i zbroja dana koji su prošli od jednog podizanja lijekova u ljekarni do sljedećeg podizanja (Peterson i sur., 2007). Ova mjera izražava postotak vremena tijekom kojeg pacijent posjeduje lijek.
2. „*Continuous measure of medication gaps (CMG)*“ ukazuje na postotak vremena tijekom kojeg pacijent nije imao lijek. Ova veličina se izračunava kao omjer zbroja dana u razmacima između dva podizanja lijeka u ljekarni i vremena između prvog i posljednjeg podizanja (Peterson i sur., 2007). Razmak između dva podizanja lijeka je broj dana između datuma kada je predviđeno da će pacijent potrošiti lijek koji je dobio prilikom posljednjeg podizanja lijeka u ljekarni i datuma kada je sljedeće podizanje lijeka realizirano. Također, prilikom računanja razmaka podrazumijeva se da je lijek korišten kako je prvotno propisan sve dok nije potrošen. Međutim, ova pretpostavka ne mora biti točna s obzirom na to da se kod pacijenta kod kojeg je doza smanjena nakon što je preuzeo lijek, produžuje period tijekom kojeg koristi količinu lijeka podignutu u jednom podizanju i u stvari ne postoji razmak između dva podizanja lijeka (Fairman i Motheral, 2000). Razmaci između uzimanja mogu imati i pozitivnu i negativnu vrijednost. Negativna je kada se radi o ranijem podizanju lijeka, a pozitivna o kašnjenju u podizanju lijeka (Peterson i sur., 2007). U svom istraživanju Fairman je našla da su ranija podizanja antidepresiva povezana s povećanjem doze, dok su kasnija podizanja povezana sa smanjenjem doze (Fairman i Motheral, 2000).
3. „*Proportion of days covered (PDC)*“ predstavlja broj dana u određenom periodu tijekom kojih je pacijent imao dostupnu terapiju. Nazivnik prilikom izračunavanja PDC-a je obično neki klinički značajni vremenski raspon (npr. 90 dana), a u brojniku nije samo jednostavni zbroj dana za koje je pacijent podignuo lijekove u ljekarni (uzimajući u obzir broj podignutih pakiranja lijeka, broj tableta u pakiranju i propisani način uzimanja

lijeka), već su podizanja lijeka u ljekarni evaluirana pomoću skupa pravila kako bi se izbjegla pogreška dupliranja dana pokrivenosti terapijom. Iz tog razloga PDC je veličina čija se vrijednost uvijek kreće od 0 do 1 (Peterson i sur., 2007).

Ukratko, mjerenje adherencije pruža nam korisne informacije, koje ne možemo dobiti samo proučavanjem ishoda, ali i dalje ostaje samo kao procjena pacijentovog stvarnog ponašanja. Svaka od dostupnih metoda ima određene nedostatke koji ograničavaju njezinu točnost, pouzdanost ili praktičnu primjenu. Neke metode za mjerenje adherencije su skupe (npr. MEMS), a neke su ovisne o informacijskoj tehnologiji (npr. ljekarničke baze podataka) čija se dostupnost razlikuje ovisno o zemljama. S izuzetkom metoda kao što je MEMS, većina metoda više funkcionira kao indikator adherencije nego kao precizno mjerenje. Stoga izbor metode predstavlja kompromis u kojem je preciznost i široka primjenjivost uravnotežena s praktičnim, etičkim i financijskim ograničenjima. Pri izboru „najbolje“ metode za procjenu adherencije trebaju se uzeti u obzir svi navedeni čimbenici. Najvažnije je da metode koje se koriste moraju zadovoljiti osnovne psihometrijske standarde pouzdanosti i opravdanosti (Nunally i Bernstein, 1994).

Kao što je već rečeno, niti jedna pojedinačna metoda mjerenja adherencije nije optimalna. Iako određene metode treba preferirati u specifičnim okolnostima istraživanja ili kliničkih ispitivanja, kombiniranje metoda povećava točnost mjerenja adherencije (Spilker, 1991; Liu i sur., 2001; Turner i Hecht, 2001).

Pristup koji kombinira više metoda kao što su izvještavanje od strane pacijenta, u mjeri u kojoj je to izvedivo, i odgovarajuće objektivne metode, u ovom trenutku predstavlja najbolji način procjenjivanja ponašanja pacijenata vezano za adherenciju u terapiji.

## **1.5. ADHERENCIJA KAO MULTIDIMENZIONALNI FENOMEN**

Adherencija je multidimenzionalni fenomen određen uzajamnim djelovanjem pet skupina čimbenika, koji se u literaturi nazivaju još „dimenzijama adherencije“, od kojih čimbenici vezani za pacijenta predstavljaju samo jednu od odrednica. Uvriježeno mišljenje da su isključivo pacijenti odgovorni za pravilno provođenje njihove terapije je pogrešno i odražava nerazumijevanje utjecaja drugih čimbenika na ljudsko ponašanje te na sposobnost adherencije u propisanoj terapiji (Sabaté, 2003).

Pet skupina čimbenika koji određuju adherenciju pacijenata su:

1. socioekonomski čimbenici

2. čimbenici vezani za zdravstveni tim i zdravstveni sustav
3. čimbenici vezani za pacijentovo stanje
4. čimbenici vezani za terapiju
5. čimbenici vezani za pacijenta.

## SOCIOEKONOMSKI ČIMBENICI

Iako se socioekonomski status ne smatra konzistentno neovisnim pokazateljem adherencije, u zemljama u razvoju loš socioekonomski status može staviti pacijenta u poziciju postavljanja i biranja prioriteta.

Neki od čimbenika za koje se navodi da imaju značajan učinak na adherenciju, osim slabog socioekonomskog statusa, su: siromaštvo, nepismenost, nizak stupanj obrazovanja, nezaposlenost, nedostatak učinkovite socijalne podrške, nestabilni životni uvjeti, velika udaljenost od centra pružanja zdravstvene zaštite, visoki troškovi prijevoza, visoki troškovi liječenja, promjena uvjeta okoliša, kulturološke razlike odnosno uvjerenja vezana za bolest i terapiju te obiteljski problemi (Sabaté, 2003).

Rasa se često navodi kao pokazatelj adherencije neovisno o tomu žive li pripadnici pojedine rase u zemlji svog porijekla ili negdje drugdje, kao emigranti. U Sjedinjenim Američkim Državama Afroamerikanci izražavaju daleko više sumnje u sposobnost uzimanja inhibitora proteaze i adherenciju u terapiji te u kompetencije liječnika nego što je to slučaj kod bijelog stanovništva (Siegel i sur., 2000). Istraživanje koje je provedeno na populaciji starijih osoba crne rase pokazalo je da oni manje prate upute liječnika nego što je to slučaj sa starijim osobama bijele rase. Nije jasno što je razlog slabije adherencije pripadnika crne rase te su daljnja istraživanja na ovu temu potrebna, pogotovo imajući na umu koje su posljedice slabe adherencije u terapiji kroničnih bolesti (Gerber i sur., 2010).

Dob također utječe na adherencije, ali ne tako dosljedno. Utjecaj dobi na adherenciju treba evaluirati posebno za svako medicinsko stanje te ako je moguće po karakteristikama pacijenata i razvojnim dobnim skupinama pacijenata (npr. djeca ovisna o roditeljima, adolescenti, odrasli i stariji pacijenti).

Adherencija u terapiji djece i adolescenata kreće se između 43 % i 100 %, a prosječno u razvijenim zemljama iznosi 58 % (Burkhart i Dunbar-Jacob, 2002). Neka istraživanja sugeriraju da su adolescenti manje adherentni od mlađe djece (Burkhart i Dunbar-Jacob, 2001). Adherencija beba i male djece u provođenju terapijskog režima uvjetovana je najvećim dijelom

sposobnošću roditelja ili staratelja da razumiju i provedu preporučeni terapijski režim. Odrastanjem, djeca dobivaju kognitivnu sposobnost za uzimanje terapije, ali i dalje trebaju roditeljski nadzor.

Kako djeca školske dobi manje vremena provode kod kuće, a više s vršnjacima, povećava se utjecaj njihovog društvenog okruženja i vršnjaka na njihovo ponašanje. Također, povećanje broja samohranih i prezaposlenih roditelja dovodi do prebacivanja odgovornosti za uzimanje terapije s roditelja na dijete što vodi k slabijoj adherenciji. Istraživanja pokazuju da djeca, kao i odrasli, preuveličavaju svoju adherenciju u terapiji kad ocjenjuju svoje pridržavanje propisane terapije (Burkhart i Dunbar-Jacob, 2001).

Iako su adolescenti sposobni biti samostalni u provođenju propisane terapije, oni se suočavaju sa samopoštovanjem, doživljavanjem vlastitog tijela, definiranjem svoje društvene uloge i problemima vezanim za odnose s vršnjacima. Niska adherencija adolescentske populacije može biti odraz njihove pobune protiv terapijskog režima koji predstavlja svojevrsnu kontrolu u njihovom životu. Većina istraživanja pokazuje da su djeca i adolescenti koji su rano počeli preuzimati odgovornost za provođenje propisanog terapijskog režima manje adherentna te da je njihova bolest slabije kontrolirana. U ohrabrivanju adolescenata u adherenciji u terapiji važna je i neprekidna uključenost roditelja, kao i minimiziranje konflikata između roditelja i adolescenta. Edukacijski napori usmjereni na stavove adolescenta prema njihovoj bolesti i liječenju bolesti pokazali su se korisnijim od usmjerenosti na stjecanje znanja (Sabaté, 2003).

Na svijetu danas živi otprilike 703 milijuna osoba starijih od 65 godina, a predviđa se da će se ovaj broj udvostučiti do 2050. Udio stanovnika starijih od 65 godina u ukupnom stanovništvu 1990. iznosio je 6 %, dok danas ta populacija predstavlja 9 % svjetskog stanovništva (United Nation, 2019). Time su postali najbrže rastući segment stanovništva u mnogim zemljama.

Ovakva demografska promjena dovela je povećane prevalencije kroničnih oboljenja (npr. Alzheimerova bolest, Parkinsonova bolest, šećerna bolest, dijabetes, kongestivno srčano oboljenje, glaukom, osteoporoza i dr.) koje su posebno česte u starijoj životnoj dobi, a osim toga mnoge starije osobe boluju od više kroničnih bolesti, što zahtijeva kompleksnu i dugotrajnu terapiju.

Adherencija u terapiji je neophodna za dobro zdravstveno stanje starije populacije. Nepridržavanje terapijskih preporuka u starijoj populaciji dokazano povećava vjerojatnost od terapijskog neuspjeha, komplikacija bolesti i povećanja učestalosti nuspojava što rezultira

povećanim brojem hospitalizacija koje dovode do povećanih troškova zdravstvene zaštite, rane funkcionalne nesposobnosti i prerane smrti (Chan i sur., 2001.) .

#### ČIMBENICI VEZANI ZA ZDRAVSTVENI TIM I ZDRAVSTVENI SUSTAV

Relativno je malo istraživanja provedeno o učincima zdravstvenog tima i zdravstvenog sustava na adherenciju pacijenata u terapiji.

Dok dobar odnos između pružatelja zdravstvene zaštite i pacijenta može poboljšati adherenciju pacijenata u terapiji (Rose i sur., 2000), postoje mnogi čimbenici vezani za zdravstveni tim i zdravstveni sustav koji imaju negativan učinak. Neki od njih su: loše razvijena zdravstvena zaštita s neodgovarajućim ili nepostojećim nadoknadama troškova, slab sustav distribucije lijekova, nedostatak znanja i obučenosti pružatelja zdravstvene zaštite o liječenju kroničnih bolesti, prezaposlenost pružatelja zdravstvene skrbi, kratko trajanje konzultacija, ograničenost sustava u educiranju pacijenata, nemogućnost uspostavljanja sustava podrške pacijentima unutar njihove zajednice te nedostatak znanja o adherenciji u terapiji i djelotvornim metodama za poboljšanje iste (Sabaté, 2003).

#### ČIMBENICI VEZANI ZA ZDRAVSTVENO STANJE

Čimbenici vezani za zdravstveno stanje predstavljaju posebnu skupinu problema vezanih za samu bolest s kojom se pacijent suočava. Neke od značajnih odrednica adherencije koje spadaju u ovu skupinu su: poteškoće vezane za ozbiljnost simptoma, stupanj nesposobnosti (fizičke, psihološke, socijalne i radne), stupanj progresije i ozbiljnosti bolesti te dostupnost djelotvorne terapije. Njihov značaj ovisi o tome kako oni utječu na pacijentovu percepciju rizika, provođenje terapije i na važnost koju pacijent daje adherenciju u terapiji. Komorbiditeti, kao što su depresija (u dijabetesu i HIV-u/AIDS-u) (Ciechanowski i sur., 2000) te zloupotreba droga i alkohola, važni su čimbenici koji utječu na adherenciju.

#### ČIMBENICI VEZANI ZA TERAPIJU

Mnogi su čimbenici koji utječu na adherenciju vezani za terapiju. Najznačajniji su oni vezani za složenost terapijskog režima, trajanje terapije, prijašnje terapijske neuspjehe, česte promjene terapije, brze nastupe povoljnih učinaka terapije, neželjena djelovanja lijekova te dostupnost medicinske pomoći za uklanjanje istih.

Posebne značajke same bolesti i terapije nisu važnije od ostalih faktora koji utječu na adherenciju u terapiji, već samo mijenjaju njihov značaj. Intervencije za poboljšanje



adherencije treba prilagoditi potrebama pojedinca kako bi se ostvario maksimalni učinak (Holman i sur., 1997).

## ČIMBENICI VEZANI ZA PACIJENTA

Čimbenici koji utječu na adherenciju, a vezani su za pacijenta uključuju: pacijentovo znanje, stavove, vjerovanja, percepciju i očekivanja.

Pacijentovo znanje i uvjerenje o bolesti, motivacija za liječenje bolesti, vjerovanje u vlastite mogućnosti da se svojim ponašanjem aktivno uključi u liječenje bolesti te očekivanja o ishodu terapije, u međusobnoj su povezanosti za koju se još uvijek točno ne zna kako utječe na ponašanje koje određuje adherenciju u terapiji.

Neki od čimbenika vezanih za pacijenta za koje se pokazalo da utječu na adherenciju su: zaboravnost, psihosocijalni stres, zabrinutost zbog mogućih nuspojava, slaba motivacija, nedovoljno znanje i sposobnost za kontrolu simptoma bolesti i provođenja terapije, nedostatak osjećaja da je terapija potrebna, nepostojanje osjećaja da je terapija djelotvorna, negativni stavovi o uspješnosti terapije, nerazumijevanje i neprihvatanje bolesti, nepovjerenje u dijagnozu, slaba percepcija zdravstvenih rizika vezanih za bolest, nerazumijevanje uputa za provođenje terapije, mala očekivanja od terapije, rijetki odlasci liječniku na kontrolne preglede ili savjetovanje, beznadnost i negativni osjećaji, nezadovoljstvo pružateljem zdravstvene skrbi, strah od ovisnosti o lijekovima, zabrinutost zbog složenosti terapije i osjećaj stigmatizacije zbog bolesti.

Na percepciju pacijentove potrebe za lijekom utječu simptomi, očekivanja, dosadašnje iskustvo te znanje o bolesti (Horne, 1999).

Zabrinutost u vezi s lijekovima obično nastaje iz straha zbog nuspojava i poremećaja u načinu života te zbog apstraktne brige o dugoročnim učincima lijekova i mogućnosti razvoja ovisnosti o lijekovima. Sve je to povezano s negativnim stavom o lijekovima općenito, kao i sumnjom da liječnici propisuju previše lijekova (Horne i sur., 2001; Horne i Weinman, 1999) i još šire globalnim trendom sumnje o prisutnosti kemikalija u hrani ili okolišu (Gupta i Horne, 2001) te u znanost, medicinu i tehnologiju uopće (Petrie i Wessely, 2002).

Na pacijentovu motivaciju da bude adherentan u propisanoj terapiji utječe važnost koju on ili ona pridaje terapiji i stupanj vjerovanja da će biti sposoban uzimati lijekove na način na koji su mu propisani (Horne i sur., 2013).

## 1.6. PREDIKTORI SLABE ADHERENCIJE

Općenito govoreći, za tri skupine čimbenika utvrđeno je da mogu poslužiti kao prediktori problema u adherenciji u uzimanju lijekova, a to su: čimbenici vezani za karakteristike terapijskog režima (kompleksnost terapijskog režima, nuspojave), čimbenici vezani za osobine samog pacijenta (psihosocijalni problemi, znanje o bolesti i vjerovanje u korisnost terapije, zaboravnost, odnosno nerazumijevanje uputa za korištenje lijekova), kao i oni vezani za odnos između pružatelja zdravstvene skrbi i pacijenta.

Neki od pokazatelja koji upućuju na slabu adherenciju su:

- pacijent uopće ne realizira prvotno propisani recept u ljekarni
- pacijent ne realizira ponavljanja recepata za kronične bolesti očekivanom dinamikom
- pacijent uopće ne realizira ponavljanja recepata za kronične bolest.

Prediktori slabe adherencije u uzimanju terapije koristan su izvor liječnicima za identificiranje pacijenata kojima je najpotrebnija intervencija i pomoć kako bi poboljšali svoju adherenciju (Benner i sur., 2002; Golin i sur., 2002; DiMatteo i sur., 1993) (tablica 3.).

**Tablica 3. Glavni prediktori slabe adherencije prema studijama koje su se bavile istraživanjima prediktora (Preuzeto iz Osterberg i Blaschke, 2005)**

Prediktori slabe adherencije / neadherencije u terapiji	Studija
Prisutnost psiholoških problema (depresije)	van Servellen i sur., 2002; Ammassari i sur., 2002; Stilley i sur., 2004
Prisutnost kognitivnih poremećaja	Stilley i sur., 2004; Okuno i sur., 2001
Terapija asimptomatskog oboljenja	Sewitch i sur., 2003
Neadekvatno praćenje pacijenta i planiranje otpusta iz bolnice	Sewitch i sur., 2003; Lacro i sur., 2002
Neželjeno djelovanje lijeka	van Servellen i sur., 2002
Nepostojanje vjerovanja pacijenta u korist od terapije	Okuno i sur., 2001; Lacro i sur., 2002
Pacijentovo nepoznavanje bolesti	Lacro i sur., 2002; Perkins, 2002
Nedovoljno razvijen odnos između pacijenta i liječnika	Okuno i sur., 2001; Lacro i sur., 2002
Postojanje prepreka za uzimanje određene terapije	van Servellen i sur., 2002; Perkins, 2002
Propuštanje zakazanih posjeta liječniku	van Servellen i sur., 2002.; Farley i sur. 2003
Kompleksnost terapije	Ammassari i sur., 2002
Cijena lijeka, doplata za lijek ili oboje	Balkrishnan, 1998; Ellis i sur. 2004

Rasa, spol ili socioekonomski status nisu konzistentno korelirali sa stupnjem adherencije u istraživanjima (Balkrishnan, 1998; Stone i sur., 2001).

Kada je prisutan neki od prediktora iz tablice 3., liječnici bi trebali biti svjesni mogućnosti pacijentove slabe adherencije u terapiji. No, i pacijenti kod kojih nisu prisutni ovi indikatori propuštaju uzimati terapiju kako im je propisano. Zato na slabu adherenciju treba pomisliti uvijek kad pacijent ne reagira na propisanu terapiju. Najjednostavniji i najpraktičniji pristup bi bio da liječnik, ne osuđujući, pita pacijenta koliko često propušta uzeti lijek. Pacijenti uglavnom žele ugoditi liječniku tako da kažu ono što oni misle da liječnik želi čuti, zato bi za pacijenta bilo ohrabrujuće kad bi mu liječnik rekao: „Znam da je teško uzimati sve ove lijekove redovito. Koliko često ih preskočite uzeti?“. Ovaj je pristup puno ugodniji za pacijenta te olakšava identifikaciju slabe adherencije. Pacijenti koji priznaju da su neadherentni su uglavnom iskreni (Cramer i sur., 2003).

Prvi korak u rješavanju potencijalnog problema neadherencije u farmakoterapiji kroničnih bolesti je identifikacija osoba koje su pod rizikom da budu neadherentne. Kako bi pružatelji zdravstvene skrbi mogli imati utjecaj na adherenciju pacijenata, oni moraju razumjeti barijere za adherenciju, kao i metode i alate koji se mogu koristiti kako bi se te barijere prevladale. Međutim, prevladavanje jedne barijere ili primjena jedne intervencije ne može garantirati adherenciju u uzimanju lijekova. Studije su pokazale da niti jedna pojedinačna intervencija nije dovoljna da bi se osigurala adherencija (Hughes, 2004), već da je najučinkovitija kombinacija različitih pristupa prilagođenih potrebama pojedinca usmjerenih na prevladavanje specifičnih barijera i jačanje pozitivnog ponašanja (Krueger i sur., 2005).

## **1.7. POSLJEDICE SLABE ADHERENCIJE U FARMAKOTERAPIJI**

Adherencija je glavna odrednica uspješnosti terapije (Jimmy i Jose, 2011; World Health Organization 2002.; Cramer, 1998) jer slaba adherencija smanjuje optimalnu kliničku korist (Dunbar-Jacob i sur., 2002).

Neaderencija u propisanim režimima uzimanja lijekova može rezultirati povećanim korištenjem medicinskih resursa kao što su pregledi liječnika, laboratorijska dijagnostika, nepotrebno korištenje drugih terapija, intervencije hitne medicinske pomoći, hospitalizacija te smještaj u domove za starije i nemoćne osobe. Neaderencija također može rezultirati potpunim neuspjehom terapije. U kontekstu bolesti, za neaderenciju u uzimanju lijekova može se reći da ima epidemijske razmjere. Prema rezultatima meta-analize koja je obuhvatila 24 studije 1 - 10 % hospitalizacija odraslih osoba uzrokovano je neaderencijom u farmakoterapiji (Mongkhon i sur., 2018), a sumnja se da su problemi s neaderencijom u farmakoterapiji

doprinijeli pojavi nuspojava lijekova u više od 20 % slučajeva kod starijih ambulantnih pacijenta (Gurwitz i sur., 2003.).

Poboljšavanje adherencije u terapijskim režimima može učinit značajnu razliku. U jednoj studiji ustanovljeno je da su kod mnogih kroničnih bolesti kao što su: šećerna bolest, hipertenzija, hiperkolestolemija i kongestivno srčano zatajenje, veće stope adherencije povezane s nižim stopama hospitalizacija i smanjenjem ukupnih troškova liječenja (Sokol i sur., 2005).

Brojna istraživanja pokazala su da u razvijenim zemljama adherencija pacijenata u terapiji kroničnih bolesti iznosi samo oko 50 % (Vitolins i sur., 2001; Haynes, 2002). Smatra se da je veličina problema i utjecaj loše adherencije u zemljama u razvoju još i veći, s obzirom na nedostatak resursa u zdravstvenoj zaštiti i nejednakost u njenoj dostupnosti.

Kao primjer, u nekoliko istraživanja provedenih u Gambiji i na Sejšelima samo se 27 % odnosno 26 % pacijenta s hipertenzijom pridržavalo propisanog terapijskog režima (Bovet i sur., 2002; Graves, 2002; Van der Sande i sur., 2000).

Podaci iz istraživanja adherencije u liječenju depresije pokazuju da 68 % pacijenata prekine uzimati lijekove tijekom prvih 3 mjeseca (Bull i sur., 2002), dok od onih koji nastave uzimati, manje od 33 % ih uzima na način na koji su propisani (Boudreau i sur., 2002).

U Australiji 43 % pacijenta s astmom cijelo vrijeme uzima lijekove prema preporuci (Reid i sur., 2000).

U terapiji HIV infekcije potrebna je adherencija veća od 95% da bise postigla potpuna i dugotrajna viralna supresija. Ovisno o metodi kojom je adherencija mjerena, vrst lijeka i skupine ispitanika, adherencija u antiretroviralnoj terapiji je oko 70% (Machtinger i Bangsberg, 2005).

Ovakvi podaci predstavljaju ogroman izazov aktivnostima za unapređenje zdravstvenog stanja populacije. Iako izrazito zabrinjavajući, ovi pokazatelji daju samo nepotpunu sliku situacije. Da bi se mogao dokučiti stvarni opseg (ne)adherencije, nužno su potrebni podaci iz zemalja u razvoju i važnih podgrupa u populaciji kao što su adolescenti, djeca i marginalne skupine. Cjelovita slika veličine ovog problema jako je važna da bi se mogla razviti djelotvorna politika potpore aktivnostima usmjerenim na poboljšanje adherencije.

Postoji dvosmjerni međuovisni odnos između ekonomskog siromaštva i kroničnih bolesti. Siromašne se osobe diljem svijeta, unatoč regionalnim geografskim razlikama, razlikama u

kulturi itd., nalaze u istom obeshrabrujućem zatvorenom krugu: za dobro zdravlje potrebno je imati novac za hranu, dobre sanitarne uvjete, zdravstvenu zaštitu, ali da bi mogao zaraditi novac pojedinac treba biti zdrav.

Slaba adherencija potkopava napore za poboljšanje zdravlja u siromašnoj populaciji i rezultira uzaludnim trošenjem i nedovoljnim iskorištavanjem, već ionako ograničenih, terapijskih sredstava. Osim toga, neadherencija kao posljedicu ima brojne, vrlo različite, loše zdravstvene ishode, uključujući veliki broj hospitalizacija, komplikacija bolesti, progresija bolesti, nastanka invalidnosti pa tako čak 125 000 ljudi svake godine umre zbog toga što ne uzimaju svoje lijekove na način na koji bi trebali (Martin i sur., 2005).

Neaderencija u terapiji predstavlja veliki ekonomski teret: godišnji troškovi vezani za posljedice neaderencije u Sjedinjenim američkim državama iznose 100-300 milijardi dolara što predstavlja 3-10 % ukupnih troškova za zdravstvo (Benjamin, 2012).

### **1.8. BARIJERE ZA DOBRU ADHERENCIJU**

Veliki broj empirijskih neintervencijskih istraživanja identificirao je uzajamne poveznice i prediktore dobre i loše adherencije koji uključuju: kompleksnost i trajanje terapije, karakteristike bolesti, neželjena djelovanja lijekova, troškove terapije, karakteristike zdravstvene službe, interakciju pacijenta i zdravstvenog profesionalca i socioekonomske varijable. Mnoge od ovih varijabli su statične i nisu podložne intervencijama.

Istraživanja su uglavnom fokusirana na barijere s kojima se pacijent suočava prilikom uzimanja propisane terapije. Najčešće prepreke za dobru adherenciju su pod kontrolom pacijenta što znači da je usmjerenost na te faktore neophodan i važan korak za poboljšanje adherencije. U odgovorima na postavljena pitanja u upitniku, tipični razlozi za neuzimanje terapije koje su navodili pacijenti bili su: zaboravnost (30 %), drugi prioriteti (16 %), odluka da se doza preskoči (11 %), nedostatak informacija (9 %) i emocionalni faktori (7 %), dok se 27 % ispitanika nije izjasnilo o uzroku svoje neaderencije u terapiji (Cramer, 1991).

Liječnici doprinose slaboj adherenciji propisivanjem kompleksnih terapijskih režima, ne objašnjavajući pacijentima, na primjeren način, dobrobiti i moguće nuspojave terapije, ne uzimajući u obzir pacijentov način života i cijenu lijeka ili pak time što jednostavno nemaju dovoljno dobar odnos s pacijentom (Elliot i sur., 2000; Ickovics i Meade, 2002; Golin i sur., 2002).

U širem smislu, prepreke za dobru adherenciju pacijenta u terapiji koje predstavlja zdravstveni sustav su: ograničeni pristup zdravstvenim uslugama, primjena restriktivnog

terapijskog režima, mijenjanje terapijskih režima, kao i visoki troškovi lijekova ili obavezne doplate za lijekove (Ellis i sur., 2004; Murphy i sur., 2003; Stuart i Zacker 1999). Da bi se unaprijedila pacijentova sposobnost u pridržavanju terapijskog režima treba razmotriti sve potencijalne prepreke za dobru adherenciju. Šire gledište koje uzima u obzir sve čimbenike koji su pod pacijentovom kontrolom, kao i interakcije pacijenta i pružatelja zdravstvene zaštite te pacijenta i zdravstvenog sustava, ima najbolji učinak u poboljšanju adherencije (Wilson i sur., 2005; Zyczynski i Coryne, 2000).

## **1.9. POBOLJŠANJE ADHERENCIJE POVEĆAVA SIGURNOST PACIJENATA**

S obzirom na to da se liječenje kroničnih bolesti zasniva na sposobnosti pacijenta da sam provodi terapiju, koja obično uključuje kompleksne terapijske scheme (Chesney i sur., 2000), upotrebu medicinske tehnologije za nadzor bolesti i promjene u stilu života (Johnson i sur., 2000.), pacijenti se suočavaju s nekim potencijalno životno-ugrožavajućim rizicima ukoliko ne provode terapijske preporuke onako kako je propisano.

Neki od rizika s kojima se suočavaju pacijenti koji su slabo adherentni u terapiji su:

### 1. Intenzivniji relapsi

Relapsi koji su povezani sa slabom adherencijom u terapiji mogu biti puno ozbiljniji nego relapsi koji se javljaju kada pacijent uzima terapiju kako je propisana, stoga dugotrajna slaba adherencija može pogoršati sveukupni tijek bolesti i dovesti do toga da pacijenti ne reagiraju na terapiju (Burton, 2005).

### 2. Povećani rizik razvoja ovisnosti

Mnogi lijekovi mogu dovesti do razvoja ovisnosti ako se ne uzimaju na odgovarajući način. Dobar primjer je diazepam (Bush i sur., 1984) i opiodi.

### 3. Povećani rizik razvoja apstinencijskog sindroma i *rebound* efekta

Kada se lijekovi naglo prestanu uzimati može doći do manifestacije njihovih štetnih učinaka i nuspojava. Dobra adherencija ima važnu ulogu u izbjegavanju problema koji mogu nastati zbog naglog prekida uzimanja lijeka (npr. kod nadomjesne terapije hormonima štitnjače) ili *rebound* efekta (npr. pacijenti liječeni zbog hipertenzije ili depresije) i posljedično smanjiti vjerojatnost pojave štetnih događaja zbog prekida terapije (Demyttenaere i Haddad, 2000; Kaplan, 1997).

#### 4. Povećani rizik razvoja rezistencije na terapiju

Kod pacijenta s HIV-om/AIDS-om, rezistencija na antiviralne lijekove povezana je sa slabom adherencijom u terapiji (Bangsberg i sur., 2000; Wahl i Nowak, 2000). Djelomična adherencija ili adherencija manja od 95 % pogoduje nastavljanju brze replikacije virusa, nastanku mutacija tijekom terapije i rezistentnih sojeva HIV-a te je povezana sa smanjenom stopom preživljavanja (Paterson i sur., 2000). Isto se događa i u terapiji tuberkuloze gdje je slaba adherencija prepoznata kao glavni uzrok terapijskog neuspjeha, relapsa i rezistencije na lijekove (Yach, 1988; Bell i Yach, 1988).

#### 5. Povećan rizik toksičnosti

U slučajevima prekomjernog korištenja lijekova (što je također oblik neadherencije), pacijenti su pod povećanim rizikom razvoja toksičnih učinaka lijekova, što se posebno odnosi na lijekove s kumulativnom farmakodinamikom i lijekove s uskom terapijskom širinom (npr. litij). Ovo je važno kod pacijenta starije životne dobi (zbog promijenjene farmakodinamike) i kod pacijenata s mentalnim poremećajima (npr. shizofrenija) (Sabaté, 2003).

#### 6. Povećana vjerojatnost nesreća

Korištenje mnogih lijekova zahtijeva određene promjene u načinu života, što predstavlja mjere predostrožnosti za sprečavanje mogućih nesreća koje mogu biti uzrokovane nuspojavama određenih lijekova (sedacija, otežana koordinacija). Dobri primjeri su lijekovi koji zahtijevaju poseban oprez prilikom vožnje (npr. sedativi i hipnotici) (Sabaté, 2003).

Ekonomska evaluacija slabe adherencije zahtijeva identifikaciju s njom povezanih troškova i ishoda. Logično je da neadherencija sa sobom povlači troškove jer dolazi do pojave neželjenih učinaka koje propisana terapija želi minimalizirati. Što se tiče ishoda, neadherencija rezultira povećanim kliničkim rizikom, a stoga i povećanim mortalitetom i morbiditetom (Sabaté, 2003).

Intervencije za uklanjanje barijera za adherenciju u terapiji trebaju postati središnja komponenta akcija za poboljšanje zdravlja svjetske populacije. Donosioci odluka ne trebaju se zabrinjavati da će doći do neželjenog povećanja troškova vezanih za zdravstvo zbog povećanog korištenja lijekova. Naime, adherencija u korištenju istih rezultirat će značajnim smanjenjem zdravstvenih troškova zbog smanjenja potrebe za drugim, mnogo skupljim intervencijama. Racionalna upotreba lijekova znači dobru propisivačku praksu i potpunu adherenciju u uzimanju propisanih lijekova.

Povećanje djelotvornosti intervencija za poboljšanje adhezencije može imati daleko veći učinak na zdravlje populacije nego bilo koje poboljšanje specifične medicinske terapije (Haynes, 2002).

### **1.10. INTERVENCIJE ZA POBOLJŠANJE ADHERENCIJE**

Propisivanje, preporuka i izdavanje lijekova neće imati nikakav učinak na željene ishode liječenja ukoliko pacijent nije motiviran za uzimanje lijeka i to na prikladan način.

Stoga je važno saznati koji su glavni pokretači neadhezencije. DiMatteo i suradnici (2012) su predstavili jednostavan klinički pristup koji se temelji na prepoznavanju sljedećih razloga za neadhezenciju:

- pacijenti ne razumiju što trebaju raditi
- pacijenti nisu motivirani
- pacijenti nemaju strategiju za praćenje preporuka u provođenju terapije.

U slučaju kada pacijent ne razumije što treba raditi, važno je objasniti mu na način na koji on razumije i podsjetiti ga na informacije koje je dobio. Strategije za podsjećanje na pružene informacije uključuju ponavljanje informacija, kao i dijeljenje popratnih materijala s informacijama.

U slučaju kada pacijenti nisu motivirani, oni imaju perceptivne prepreke u uzimanju lijekova zato što sumnjaju da im je lijek potreban te su zabrinuti zbog mogućih nuspojava lijeka (Wroe, 2002). U prevladavanju perceptivnih prepreka pomažu komunikacijske strategije kao što je motivacijski intervju ili korištenje afektivnih komunikacijskih strategija.

Kada pacijenti nemaju strategiju za praćenje preporuka u provođenju terapije, potrebno je razviti strategiju na način koji odgovara pacijentu npr. ako pacijent ima problema s pamćenjem kada treba uzeti lijek, korisna će biti upotreba podsjetnika.

Intervencije za poboljšanje adhezencije u farmakoterapiji mogu se podijeliti na: edukacijske (informacijske), bihevioralne te obiteljske i društvene intervencije.

Edukacijske intervencije podučavaju pacijenta o lijekovima koje koristi i/ili o bolesti. Opisuju kognitivne strategije primarno dizajnirane za edukaciju i motivaciju pacijenata koristeći instrukcijska sredstva, a bazirane su na konceptu da će pacijent koji razumije svoje stanje i terapiju biti više informiran, osposobljen te da će zbog toga vjerojatno biti adherentan.



Edukacijske sesije mogu se provoditi individualno ili u grupi te mogu imati didaktički i interaktivni pristup.

Primjeri edukacijskih (informacijskih) intervencija su: usmena edukacija licem u lice i putem telefona te edukacija u pismenom i audiovizualnom obliku; didaktičke grupne radionice i instrukcijski materijali poslani putem elektronske pošte.

Bihevioralne intervencije predstavljaju strategije dizajnirane kako bi utjecale na ponašanje pacijenta podsjećajući ga, oblikujući njegovo ponašanje ili nagrađujući poželjno ponašanje.

Primjeri bihevioralnih intervencija uključuju podršku zdravstvenih djelatnika u izgradnji poželjnih vještina; kutijice (dozatore) za lijekove, kalendare, promjene u pakiranju lijeka i druge korake koji imaju namjenu podsjetiti pacijenta da treba uzeti lijek; zatim promjene u načinu doziranja kako bi se režim doziranja pojednostavio ili bolje uklopio u dnevnu rutinu pacijenta te podršku (u vidu informiranja pacijenta o stupnju njegove adherencije) i nagrađivanje (Sabaté, 2003).

Obiteljske i društvene intervencije uključuju strategije društvene potpore članova obitelji ili neke druge skupine. Primjeri su grupe za podršku ili obiteljska savjetovanja (Kripalani i sur., 2007).

Rezultati meta-analize studija koje su istraživale učinak intervencija za poboljšanje adherencije pokazali su da iste povećavaju adherenciju za 4 do 11 % (Peterson i sur., 2003). Nalazi istraživanja ukazuju da niti jedan pristup nije bolji od ostalih već da se najboljim čini kombinacija različitih intervencija (Kripalani i sur., 2007).

Prilikom odabira i razvoja intervencije za poboljšanje adherencije u terapiji treba voditi računa o kakvoj je vrsti neadherencije riječ: namjernoj ili nenamjernoj odnosno da je riječ o dva različita entiteta i sukladno tomu da su sa svakom od tih dviju vrsta adherencije povezani različiti čimbenici (Wroe, 2002).

#### INTERVENCIJE ZA SMANJENJE NENAMJERNE NEADHERENCIJE

Nenamjerna neadherencija predstavlja neplanirano ponašanje koje može biti posljedica zaboravnosti te neznanja kako ispravno koristiti lijekove (Wroe, 2002.; Lehane i McCarthy, 2007; Lowry i sur., 2005). Kao takva predstavlja pasivni proces povezan s kompleksnošću terapijskog režima i pacijentovom sposobnošću pamćenja (bilo zaboravljanjem uzimanja lijekova u točno vrijeme, bilo slabim pamćenjem uputa kako uzimati lijek) (Lehane i McCarthy, 2007).

Intervencije usmjerene na ovaj tip neadherencije uključuju pojednostavljivanje terapijskog režima, podsjetnike za pacijenta da treba uzeti lijek, poboljšanu komunikaciju između pacijenta i liječnika te poboljšanja u procesu savjetovanja pacijenta (Haynes i sur., 2008).

S razvojem modernih tehnologija značajno se povećao broj mogućnosti za smanjenje nenamjerne neadherencije. U intervencijama za poboljšanje adherencije najviše se koriste internet i mobilni telefoni. Vrlo često se u svrhu podsjećanja pacijenata na uzimanje lijekova koriste SMS-ovi. Podsjećanje pacijenata putem SMS-a je jednostavna i nenametljiva metoda koja je relativno jeftina, a također omogućava trenutno obavješćavanje pacijenta u bilo koje vrijeme i na bilo kojem mjestu (Cocosila i Archer, 2005).

Početak ovog desetljeća u praksu su uvedeni i uređaji za nadziranje uzimanja lijekova u stvarnom vremenu. Slično dobro poznatim *Medication Event Monitoring System*-ima koji se koriste u kliničkim istraživanjima, uređaji za nadziranje uzimanja lijekova u stvarnom vremenu su elektronske kutijice za lijekove koje registriraju datum i vrijeme otvaranja kutijice. Na taj se način generiraju podaci o uzimanju lijekova. Korištenjem centralnog servera prati se uzimanje lijeka u stvarnom vremenu te u slučaju da pacijent u određenom vremenskom periodu ne otvori kutijicu postoji opcija da mu se pošalje SMS kao podsjetnik (Vervloet i sur., 2011).

#### INTERVENCIJE ZA SMANJENJE NAMJERNE NEADHERENCIJE

Namjerna neadherencija smatra se procesom u kojem pacijent aktivno odlučuje da neće uzimati lijekove ili da ih neće uzimati na način kako je preporučeno (Wroe, 2002). Ovaj oblik neadherencije obično je posljedica smislenog procesa donošenja odluke u kojem pacijent važe između razloga „za“ i „protiv“ uzimanja terapija pa su pacijentova uvjerenja i njegove kognitivne sposobnosti važni čimbenici u ovom procesu (Wroe, 2002; Lehane i McCarthy, 2007; Lowry i sur., 2005; Clifford i sur., 2008).

Intervencije za poboljšanje adherencije kod ovog tipa neadherencije trebaju biti usmjerene na povećanje znanja o bolesti i njezinom liječenju te rješavanju pitanja vezanih za zabrinutost i strah pacijenata zbog mogućih nuspojava. Motivacijski intervju je metoda kojom se istražuju razlozi prepreka u uzimanju lijekova, a također pomaže pacijentu istražiti vlastitu ambivalenciju te ga motivira da riješi svoje probleme i spriječi probleme vezane s uzimanjem lijekova u budućnosti. Riječ je o komunikacijskoj metodi u čijem je središtu pacijent, a čija je namjera dovođenje do promjena u ponašanju (Rollnick i sur., 2010). Ona predstavlja ravnotežu između usmjeravanja, savjetovanja i pružanja podrške pacijentu s jedne strane i ohrabriranja pacijenta u pronalaženju njegovih vlastitih rješenja s druge strane. Vrlo važno je izbjeći da u

središtu komunikacije bude pružatelj zdravstvene skrbi. Dijalog između pacijenta i pružatelja zdravstvene skrbi osobito je važan kada raspravljaju o adherenciji. Pružatelj zdravstvene skrbi nikada ne smije pretpostaviti da je pacijent adherentan, a poželjno je postavljati pitanja vezana za korištenje lijekova (Hugtenburg i sur., 2013).

Haynes i suradnici priredili su pregled istraživanja u kojima se istraživala učinkovitost intervencija za poboljšanje adherencije, prema kojem je manje od polovice svih intervencija za poboljšanje adherencije u terapiji kroničnih bolesti povezano sa značajnim povećanjem adherencije, a manje od trećine s poboljšanjima u ishodima terapija (Haynes i sur., 2008).

Najvjerojatniji razlog tomu jest što je većina intervencija kompleksna. Ta činjenica može sprječavati njihovu provedbu u praksi, a upravo se provodljivost pokazala važnim čimbenikom koji doprinosi uspjehu intervencije. Drugi razlog ovako loših rezultata je taj što većina korištenih intervencija nije prilagođena potrebama pojedinačnog pacijenta već su uobičajene intervencije usmjerene na sve pacijente, bez obzira na to da li su oni adherentni ili ne (Vervloet i sur., 2012).

Svjetska zdravstvena organizacija je 2003. naglasila potrebu da se intervencije usmjere na potrebe pojedinca s obzirom na to da je neadherencija multidimenzionalni problem (Sabaté, 2003).

Kako bi se intervencije mogle usmjeriti na potrebe pojedinaca važno je detektirati neadherenciju, otkriti razloge neadherencije te raspraviti s pacijentom moguća rješenja tog problema (Hugtenburg i sur., 2013).

### **1.11. ULOGA LJEKARNIKA U POBOLJŠANJU ADHERENCIJE**

Lijekovi su integralni dio mnogih terapija te njihovo sigurno i ispravno korištenje predstavlja važan aspekt optimiziranja zdravstvenih ishoda. Lijekovi se koriste za prevenciju bolesti i negativnih posljedica kroničnih bolesti, ali mnogo toga se mora napraviti za poboljšanje ukupne kvalitete njihovog korištenja. Ljekarnici imaju važnu ulogu jer oni pružaju pomoć, informacije i savjete o lijekovima pučanstvu te u bliskoj suradnji s drugim pružateljima zdravstvene zaštite i pacijentima nadziru uzimanje terapije i identificiranje probleme vezane za terapiju (Sabaté, 2003).

S obzirom na to da su ljekarnici najdostupniji zdravstveni profesionalci te jako dobro obučeni u području farmakoterapije, nalaze se u jedinstvenoj poziciji za podučavanje pacijenata o važnosti adherencije u terapiji i kao takvi mogu imati vrlo važnu ulogu u poboljšavanju adherencije u terapiji kroničnih bolesti (Nichols-English i sur., 2002; Rybacki, 2002).

Cilj ljekarničke skrbi je optimizirati pacijentovo zdravlje i uz to vezanu kvalitetu života te postići pozitivne ishode terapije.

Ljekarnička skrb obuhvaća:

- edukaciju pacijenta ili osobe koja se brine o pacijentu o lijekovima koje uzima te o stanju zbog kojeg su ti lijekovi propisani, a sve sa svrhom da se osigura maksimalna terapijska korist i sigurnost
- upućenost u pacijentovu povijest uzimanja lijekova
- kontinuirani nadzor nad pacijentovom terapijom
- identificiranje potencijalnih nuspojava
- nadzor pacijenta u ispravnom korištenju lijekova i adherencije u terapiji.

Ljekarnici provođenjem ljekarničke skrbi mogu spriječiti interakcije lijekova, nadzirati i spriječiti ili minimalizirati nuspojave lijekova te nadzirati troškove i uspješnost farmakoterapije, savjetovati o promjenama u stilu života te optimizirati terapijske učinke lijekova. Ljekarnička skrb je osobito važna za posebne grupe pacijenata kao što su stariji i kronični bolesnici (Sabaté, 2003).

Ljekarničke intervencije i ljekarnička skrb predstavljaju učinkoviti pristup poboljšanju adherencije u terapiji kroničnih bolesti. Ljekarničkom intervencijom poboljšao se odnos između potrebe za lijekom i pacijentove zabrinutosti vezano za primjenu lijeka, uklonile su se praktične barijere za uzimanje lijeka i posljedično povećala adherencija kod neadherentnih pacijenata s reumatoidnim artritisom (Zwicker et al., 2012). Također se pokazalo da se ljekarničkom intervencijom prosječna mjesečna adherencija može poboljšati u periodu od 12 mjeseci za više od 100 % (Chisholm i sur., 2001).

Pokazalo se da su savjeti, informacije i upute koje je pacijentu pružio javni ljekarnik značajno povećali adherenciju u terapiji antihipertenzivima te poboljšali kontrolu krvnog tlaka (Blenkinsopp i sur., 2000). Slične rezultate pokazala su istraživanja provedena kod pacijenata s astmom (Cordina i sur., 2001; Schulz i sur., 2001).

## **1.12. ULOGA LIJEČNIKA OBITELJSKE MEDICINE U POBOLJŠANJU ADHERENCIJE**

Liječnici obiteljske medicine su dio primarne zdravstvene zaštite pacijenata i kao takvi u većini zemalja predstavljaju prvu točku susreta pacijenta sa zdravstvenim sustavom.

Jedan od glavnih ciljeva liječnika obiteljske medicine je kontinuirano pratiti kroničnog bolesnika tijekom cijelog života.

Odnos između liječnika obiteljske medicine i pacijenta sastavni je dio uspješnog provođenja primarne zdravstvene zaštite. Svaku komunikaciju između liječnika i pacijenta karakterizira nekoliko svojstava koji mogu utjecati na ishod terapije. To su: longitudinalni odnos između liječnika i pacijenta (kontinuitet skrbi), dogovor između pacijenta i liječnika u vezi postojećeg problema i načina na koji će se on rješavati, zatim pacijentovo vjerovanje da njegov liječnik djeluje u njegovom najboljem interesu, kao i liječnikova mogućnost da osposobi pacijenta za uspješno provođenje propisane terapije. Nije utvrđeno koji je od ovih aspekata najviše povezan s ishodima primarne zdravstvene skrbi. Kontinuitet skrbi povezan je s poboljšanim korištenjem zdravstvenih usluga i preventivne zaštite te omogućuje liječnicima bolje razumijevanje psihosocijalnih aspekata skrbi za pacijenta, a pacijentima povećava zadovoljstvo pruženom skrbi (Sabaté, 2003).

Stupanj slaganja između liječnika i pacijenta o prirodi pacijentovog problema povezan je s rješavanjem nespecifičnih znakova i simptoma, kao i s adherencijom u uzimanju lijekova. Što je niži stupanj slaganja između liječnika i pacijenta, manje je vjerojatno da će pacijent opet doći kod liječnika na pregled. Povjerenje je vrlo važno u konzultacijama vezano za liječenje i povezano je s pacijentovim zadovoljstvom i kontinuitetom u liječenju, a osposobljavanje pacijenta da uspješno primjeni propisane terapije predstavlja marker kvalitete konzultacija (Kerse i sur., 2014).

Važni principi za poboljšanje adherencije koji su vezani za odnos liječnik obiteljske medicine - pacijent su:

- izgradnja i održavanje dobrih odnosa između pacijenta i liječnika
- naglašavanje pacijentove važnosti (tijekom konzultacija)
- jačanje suradnje s domovima za starije i nemoćne osobe i drugim službama koje skrbe za starije pacijente
- razvijanje boljih informacijskih tehnologija i pomoćnih službi za liječnike obiteljske medicine kako bi se smanjio rizik za pogrešku (McKesson, 2012).

## **2. HIPOTEZE I CILJEVI ISTRAŽIVANJA**

Istraživanja adherencije pacijenata prema propisanoj terapiji u Hrvatskoj još uvijek nisu na razini onih u razvijenim zemljama. Iako je napisan veći broj diplomskih i specijalističkih radova na ovu temu, jedini znanstveni projekt do sada proveden u Hrvatskoj je „Istraživanje ustrajnosti pacijenata prema terapiji statinima u Zagrebu“ ( MZOŠ, 2006., voditelj prof. dr. sc. Josip Čulig). Rezultat nastavka tog istraživanja u Referentnom centru za farmakoepidemiologiju Ministarstva zdravstva je i ova doktorska disertacija.

U ovoj disertaciji analizirana je adherencija kroničnih pacijenata prema propisanoj farmakoterapiji u gradu Zagrebu, što predstavlja prve podatke o adherenciji pacijenata u uzimanju lijekova za liječenje kroničnih bolesti koji su rezultat istraživanja provedenog na teritoriju Republike Hrvatske.

## **2.1. HIPOTEZE**

Stvarna adherencija u farmakoterapiji kroničnih bolesti u Hrvatskoj je niska (< 50 %) te je usporediva s učestalosti u drugim zemljama u razvoju, a ovisi o nizu čimbenika: dobi bolesnika, obrazovanju, bolestima, politerapiji, nerazumijevanju bolesti i svrhe terapije, ali i nerazumijevanju uputa koje bi pacijenti trebali dobiti od liječnika i/ili ljekarnika.

Ljekarnik i pacijent imaju različiti pristup značaju problema adherencije pri dugotrajnoj terapiji, stupnju razumijevanja istog, a time i različitu ulogu u poboljšanju adherencije.

## **2.2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA**

Ciljevi ovog istraživanja su:

- ustanoviti stupanj adherencije pacijenata s kroničnim bolestima u gradu Zagrebu;
- istražiti povezanost sociodemografskih i kliničkih čimbenika s adherencijom pacijenata;
- utvrditi razloge nedovoljne adherencije te njihovu povezanost sa sociodemografskim i kliničkim čimbenicima;
- istražiti stavove javnih ljekarnika i pacijenata o savjetovanju s ciljem promicanja adherencije u farmakoterapiji.

### **3. MATERIJALI I METODOLOGIJA**



### **3.1. MJERENJE ADHERENCIJE PUTEM UPITNIKA**

#### **OPIS PROJEKTA**

„Promicanje ustrajnosti u primjeni terapije“ je javnozdravstveni projekt proveden u suradnji Odjela za farmakoepidemiologiju Zavoda za javno zdravstvo Grada Zagreba i Hrvatske ljekarničke komore, čiju je provedbu odobrilo Ministarstvo znanosti, obrazovanja i športa 2007. godine. Projekt je proveden s ciljem utvrđivanja najčešćih uzroka odustajanja pacijenata od propisane terapije.

Glavni cilj projekta bio je poticanje građana Grada Zagreba na adherenciju u propisanoj terapiji kako bi se povećala učinkovitost liječenja i sigurnost pacijenata te poboljšala kvaliteta pacijentovog života. S druge strane, povećanjem učinkovitosti liječenja racionalizirala bi se potrošnja lijekova i smanjile bi se „kućne ljekarne“. Boljom suradnjom zdravstvenih radnika međusobno i zdravstvenih radnika s pacijentom mogao bi se načiniti plan liječenja prema individualnim potrebama pacijenta. U sklopu projekta nastojalo se doznati jesu li savjeti koje ljekarnici trenutno pružaju pacijentima dovoljni te u kojem smjeru treba biti organizirana edukacija za ljekarnike iz područja adherencije.

Istraživanje je provedeno u svim javnim ljekarnama na području Grada Zagreba (171 ljekarna) u razdoblju od 1. travnja 2008. do 1. kolovoza 2008. godine.

Ljekarnici - volonteri distribuirali su svim javnim ljekarnama na području Grada Zagreba (bez obzira na strukturu vlasništva) „Upitnik za pacijente“ koji sadrži pitanja o navikama u primjeni terapije, razlozima neuzimanja propisane terapije, komunikaciji između liječnika i pacijenta, ljekarnika i pacijenta te o stavovima pacijenata o propisanoj terapiji.

U sklopu ovog projekta anketirani su i sami ljekarnici zaposleni u javnim ljekarnama radi uvida u odnos i suradnju ljekarnika i pacijenta. U ovu svrhu koristio se „Upitnik za ljekarnike“.

Upitnici su se ispunjavali anonimno. Prilikom anketiranja ispitanicima su podijeljeni letci i brošure radi podizanja svjesnosti o potrebi pravilne primjene terapije i pridržavanja uputa liječnika te o mogućim štetnim posljedicama neodgovarajuće terapije i samoliječenja.

#### **DIZAJN STUDIJE**

Istraživanje je dizajnirano kao presječno istraživanje (engl. *cross-sectional study*) na temelju vlastite izjave (eng. *self-reported*). U istraživanje su bile uključene dvije različite skupine ispitanika: pacijenti - korisnici lijekova za liječenje kroničnih bolesti te ljekarnici koji su pacijentima izdavali lijek za liječenje kroničnih bolesti na temelju liječničkog recepta.

Za ispitivanje populacije pacijenata korišten je anketni upitnik - Čuligova skala<sup>1</sup> (Čulig i sur., 2014; Momirović i sur., 2016), dok se za ispitivanje populacije ljekarnika koristio „Upitnik za ljekarnike“. Čuligova skala je svoju prvu primjenu imala u ovom istraživanju. Inicijalnom validacijom provedenom samo za dio upitnika u kojem se analizirao utjecaj svakog pojedinog razloga na neadherenciju (16 pitanja od D1 do D16) pokazana je dobra unutarnja konzistencija s koeficijentom pouzdanosti  $\alpha = 0,89$  (Čulig i Leppée 2014). Kasnijom validacijom Čuligove skale u istraživanju s pacijentima s dijagnozom šećerne bolesti tipa 2, koja je obuhvatila čitav upitnik (svih 68 pitanja), utvrđen je još viši koeficijent pouzdanosti unutarnje konzistencije  $\alpha = 0,94$  (Momirović i sur., 2016, Leppée 2016).

## ISPITANICI

### 1) PACIJENTI

U istraživanje je uključeno 635 osoba koje su u ljekarni preuzimale ili kupovale (na osnovi liječničkog recepta) lijek/ove za liječenje kronične/ih bolesti.

U ljekarni je prilikom izdavanja lijeka na liječnički recept, ljekarnik na temelju MKB (Međunarodna klasifikacija bolesti i srodnih zdravstvenih problema) šifre procijenio radi li se o kroničnom bolesniku. Pacijenti koji su došli preuzeti lijek za kroničnu bolest pozivani su da ispune upitnik.

Ukoliko su pacijenti zadovoljili uključne kriterije i pristali sudjelovati u istraživanju, pristupili su ispunjavanju upitnika u ljekarni.

Uključni kriteriji:

- životna dob  $\geq 25$  godina
- prisutnost barem jedne kronične bolesti
- trajanje kronične bolesti  $\geq 3$  mjeseca
- suglasnost za sudjelovanje u istraživanju
- pacijent je došao preuzeti lijek sam za sebe.

Isključni kriteriji:

- osobe kojima lijekove preuzimaju druge osobe (obitelj, susjedi..)

---

<sup>1</sup> U literaturi se za ovu skalu može naći i naziv Čuligov upitnik.

## 2) LJEKARNICI

U istraživanje je bilo uključeno 84 ispitanika - ljekarnika koji su pacijentima izdavali lijek za liječenje kroničnih bolesti na temelju liječničkog recepta.

Ispitanici su bili magistri farmacije s položenim stručnim ispitom, zaposleni u ljekarnama na području Grada Zagreba. Ispitanici su ujedno bili i voditelji upitnika koji se provodio među pacijentima koji koriste lijekove za liječenje kroničnih bolesti u sklopu projekta „Promicanje ustrajnosti u primjeni terapije“.

### UPITNICI

#### 1) UPITNIK ZA PACIJENTE - ČULIGOVA SKALA (Prilog 1.)

Upitnik se sastoji od 10 dijelova i uvodnog dijela koji je ispunjavao ljekarnik - voditelj upitnika.

U uvodnom dijelu upitnika ljekarnik - voditelj upitnika usmenim je putem ispitanika ukratko upoznao s upitnikom: da je upitnik anoniman, koji je cilj istraživanja, tko su organizatori istraživanja, u koju će se svrhu podaci koristiti te komu se obratiti za pomoć pri ispunjavanju upitnika.

U ovom je dijelu ljekarnik - voditelj upitnika upisao na upitnik i MKB šifru/e kronične/ih bolesti koja/e (su) se nalazile na liječničkom/im receptu/ima koji/e je pacijent donio u ljekarnu. Također je upisao prije koliko je vremena pacijentu prvi put utvrđena bolest te koja je to bolest bila (upisao je MKB šifru bolesti koja se prva javila).

Na upitniku (su) se registrirala/e šifra/e kronične/ih bolesti s liječničkog recepta/recepata temeljem kojeg/ih (su) se preuzimao/li lijek/ovi u ljekarni. Ukoliko je pacijent imao više recepata, upisivalo se do pet kroničnih bolesti s tih recepata jer je metodološko ograničenje bilo pet različitih kroničnih bolesti<sup>2</sup>. Kriterij za unos dijagnoza je bio duljina vremenskog razdoblja od kada je pacijentu prvi put dijagnosticirana neka od bolesti, tj. upisivano je pet dijagnoza od kojih pacijent najdulje boluje.

Ljekarnik je naznačio da li je upitnik ispunio sam pacijent, voditelj upitnika ili zajedno.

Upitnik se sastoji od sljedećih odjeljaka:

1. Odjeljak A: Opći podaci (dob, spol, status zaposlenosti, stručna sprema, status branitelja, bračno stanje, invalidnost, (ne)samački uvjeti življenja)

---

<sup>2</sup> Za prikupljanje podataka korištena je za ovo istraživanje kreirana baza podataka koja je imala ograničenje unosa najviše pet dijagnoza.

2. Odjeljak B: Pitanja kojima se ispitivalo koliko na adherenciju utječe pacijentovo mišljenje o tomu hoće li moći uzimati lijek kako mu je liječnik objasnio i hoće li terapija imati pozitivan utjecaj na njegovo zdravlje.
3. Odjeljak C: Pitanja kojima se ispitivalo koliko na adherenciju utječe prihvaća li njegovu bolest šira i uža društvena zajednica i koliko mu konkretno zajednica pomaže da bude adherentan.
4. Odjeljak D: Razlozi za neuzimanje lijekova

Navedeno je 16 vrlo čestih razloga neadherencije i svaki se ispitanik izjasnio o svakom pojedinom razlogu kao mogućem uzroku neadherencije, tj. koliko često u posljednjih mjesec dana zbog navedenog razloga nije uzimao propisane lijekove. Na temelju odgovora analiziran je utjecaj svakog pojedinog razloga na neadherenciju. Mogući odgovori su bili: nikad, vrlo rijetko, ponekad, često.

5. Odjeljak E: Pitanje vezano za zaboravljanje uzimanja lijeka

Ispitivala se adherencija pacijenta na način da se sazna kad je zadnji put ispitanik zaboravio uzeti bilo koji od lijekova koji su mu propisani za liječenje kronične/ih bolesti. Što je manje vremena prošlo, to je veća vjerojatnost da pacijent često zaboravlja uzeti lijek.

Ovisno o odgovoru na ovo pitanje ispitanici su podijeljeni u dvije skupine: adherentni i neadherentni. Kao adherentni bili su definirani oni koji su na ovo pitanje odgovorili „Nikad ne zaboravim uzeti svoj lijek“. Svi ostali ispitanici, tj. oni koji su na ovo pitanje odgovorili: tijekom prošlog tjedna, prije 1 - 2 tjedna, prije 2 - 4 tjedna, prije 1 - 3 mjeseca i prije više od 3 mjeseca, definirani su kao neadherentni.

6. Odjeljak F: Pitanja vezana za osjećaj tuge i potištenosti

Ovim pitanjima ispitivalo se koliko sklonost depresiji u psihofizičkom profilu pacijenta utječe na adherenciju.

7. Odjeljak G: Pitanja vezana za osjećaj anksioznosti

Ovim pitanjima ispitivalo se koliko psihosocijalni stres i anksioznost utječu na adherenciju pacijenta.

8. Odjeljak H: Pitanja vezana za fizičku aktivnost i konzumiranje alkohola

Ovim pitanjima ispitivao se utjecaj fizičke aktivnosti i konzumiranja alkohola na adherenciju.

9. Odjeljak I: Pitanja vezana za nuspojave lijekova

Nabrojano je 18 najčešćih nuspojava lijekova, svaki se ispitanik izjasnio da li je u posljednjih mjesec dana osjetio navedenu tegobu te koliko mu ona smeta. Ispitalo se javljaju li se nuspojave kod primjene propisane terapije te koliko smetaju pacijentu.

10. Odjeljak J: Pitanja vezana za odnos s liječnikom obiteljske medicine i ljekarnikom  
Pitanjima 1 - 10 ispitalo se koliko pacijentov odnos s izabranim liječnikom obiteljske medicine utječe na adherenciju.

**Tablica 4. Pitanja 1 - 9 kojima se ispitivao odnos pacijenta i liječnika opće medicine**

	Pitanje	Što se ispituje
1	Mogu se obratiti svom liječniku kad god imam neki osobni ili emocionalni problem	Razina komunikacije i stupanj povjerenja
2	Odlazim liječniku na preventivne preglede	Uključenost pacijenta u preventivne preglede
3	Moj liječnik zna hranim li se zdravo, pušim li, pijem li alkohol ili ne	Uključenost pacijenta u preventivne preglede
4	Ponekad me moj liječnik ne sluša	Razina komunikacije i stupanj povjerenja
5	Nije mi uvijek ugodno postavljati pitanja svom liječniku	Razina komunikacije i stupanj povjerenja
6	Moj liječnik prati rješavanje mog problema (bilo izravno ili telefonski)	Liječnikovo praćenje terapije
7	Moj liječnik zna koliko moja obitelj utječe na moje zdravlje	Razina komunikacije i stupanj povjerenja
8	Moj liječnik mi uvijek razjašnjava rezultate laboratorijskih testova, rendgenskih snimaka i drugih specijalističkih nalaza	Sudjelovanje pacijenta u liječenju
9	Primjećujem da se moj liječnik savjetuje i dobro surađuje s drugim zdravstvenim radnicima	Suradnja liječnika sa zdravstvenim timom

Pitanjem 10. ispitalo se koliko se dugo pacijent liječi od istog liječnika obiteljske medicine i koliko to utječe na adherenciju.

Pitanjem 11.-13. ispitalo se koliko pacijentov odnos s izabranim ljekarnikom utječe na adherenciju.

**Tablica 5. Pitanja kojima se ispitivao odnos pacijenta i ljekarnika i utjecaj tog odnosa na adherenciju**

	Pitanje	Što se provjerava
11a	Ljekarnik pita uzimam li lijek prvi put	Utječe li na adherenciju ljekarnikovo provjeravanje znanja pacijenta o uzimanju propisane terapije
11b	Ljekarnik pita da naglas ponovim kako trebam uzimati lijek	
12a	Ljekarnik pokušava saznati preskačem li uzimanje lijeka koji mi je propisan i zašto	Provode li ljekarnici procjenu adherencije i ima li to utjecaj na adherenciju
12b	Ljekarnika zanima moj stav o uzimanju propisanih lijekova	
13a	Ljekarnik me savjetuje zašto je važno pridržavati se terapije koja mi je propisana	Utječe li na adherenciju učestalost ljekarničkog savjetovanja o važnosti pridržavanja terapije, načinu uzimanja lijekova, mogućnosti istovremenog uzimanja OTC preparata i propisane terapije i o načinima rješavanja nuspojava lijekova
13b	Ljekarnik mi detaljno objašnjava kako i kada uzeti lijek	
13c	Ljekarnik me savjetuje smijem li uzimati propisanu terapiju s OTC preparatima	
13d	Ljekarnik me savjetuje o načinima rješavanja nastalih poteškoća nastalih zbog uzimanja lijeka	

Posljednjim pitanjem u upitniku ispitivalo se koliko često pacijent posjećuje ljekarnu i ima li učestalost odlaska u ljekarnu utjecaj na adherenciju.

Ukupno je podijeljeno 2 000 anketnih upitnika, od kojih je 635 (31,8 %) bilo moguće iskoristiti u statističkoj analizi.

Upitnici su distribuirani u 171 ljekarni, a ispunjeni upitnici vraćeni su iz 110 ljekarni.

Ispitanici su upitnik ispunjavali sami uz uputu i pomoć magistra farmacije, koji je ujedno bio i voditelj upitnika ili je voditelj upitnika ispunjavao upitnik u ime pacijenta na temelju pacijentovih usmenih odgovora. Upitnik je bio anonimn, a ispitanici su se za eventualne nejasnoće mogli obratiti voditelju upitnika.

Ispitanici su bili upoznati sa svrhom istraživanja i bilo im je objašnjeno da će se dobiveni podaci koristiti isključivo u svrhu istraživanja.

Svi voditelji upitnika su magistri farmacije s položenim stručnim ispitom u Republici Hrvatskoj. Ljekarnici - volonteri upoznali su ljekarnike - voditelje upitnika s uputama o načinu anketiranja. Također, ljekarnici - volonteri prošli su edukaciju vezanu za provođenje upitnika prije početka istraživanja te su bili zaduženi za distribuciju upitnika po ljekarnama, kao i za prikupljanje ispunjenih upitnika i njihov povrat u Hrvatsku ljekarničku komoru.

## 2) UPITNIK ZA LJEKARNIKE (Prilog 2.)

U uvodnom dijelu upitnika ispitanika se ukratko upoznao s upitnikom: da je anonimna, koji je cilj istraživanja, tko su organizatori istraživanja, u koju će se svrhu podaci koristiti te način na koji će ispunjavati upitnik.

Pitanja u upitniku organizirana su u 12 odjeljaka (od A do L).

Pitanja postavljena u odjeljcima A, B, C, D i E odnose se na dob i spol ispitanika, vrstu ljekarne u kojoj ljekarnik radi po strukturi vlasništva, o isticanju identifikacijskih podataka na odori, kao i postojanju prostora za savjetovanje u ljekarni.

Pitanja postavljena u odjeljcima F, H i I ista su kao i ona postavljena pacijentima u dijelu odjeljka J anketnog upitnika namijenjenog pacijentima. Na ovaj način, postavljajući pacijentima i ljekarnicima ista pitanja vezana za odnos pacijent – ljekarnik, željela se utvrditi eventualna razlika u odgovorima između pacijenta i ljekarnika prilikom ocjenjivanja ljekarničke skrbi, a u vezi s promicanjem adherencije u terapiji.

Ljekarnicima su postavljena sljedeća pitanja vezana za njihovo savjetovanje pacijenata te provjeravanje pacijentovog razumijevanja načina uzimanja lijekova, kao i važnosti adherencije u farmakoterapiji kroničnih bolesti.

**Tablica 6. Pitanja kojim se ispitivao ljekarnikov odnos s pacijentom**

	Pitanje	Što se provjerava
F	Ljekarnik pita uzima li pacijent lijek prvi put	Utječe li na adherenciju ljekarnikovo provjeravanje znanja pacijenta o uzimanju propisane terapije
	Ljekarnik pita da pacijent naglas ponovi kako treba uzimati lijek	
H	Ljekarnik savjetuje zašto je važno pridržavati se terapije koja je propisana	Utječe li na adherenciju učestalost ljekarničkog savjetovanja o važnosti pridržavanja terapije, načinu uzimanja lijekova, mogućnosti istovremenog uzimanja OTC preparata i propisane terapije i o načinima rješavanja nuspojava lijekova
	Ljekarnik detaljno objašnjava kako i kada uzeti lijek	
	Ljekarnik savjetuje smije li se kombinirati propisana terapija s OTC preparatima	
	Ljekarnik savjetuje o načinima rješavanja poteškoća nastalih zbog uzimanja lijeka	
I	Ljekarnik pokušava saznati preskače li pacijent uzimanje lijeka koji mu je propisan	Provode li ljekarnici procjenu adherencije i ima li to utjecaj na adherenciju
	Ljekarnik pokušava saznati zašto pacijent preskače uzimanje propisane terapije	
	Ljekarnika zanima pacijentov stav o uzimanju propisanih lijekova	

U odjeljku G ispitivano je koliko prosječno vremena ljekarnik posveti savjetovanju pacijenta prilikom prvog i prilikom ponovljenog izdavanja istog lijeka.

Pitanjima u odjeljku J se ispitivao ljekarnikov odnos s pacijentovim liječnikom obiteljske medicine na način da se ljekarnika pita:

- savjetuje li se s pacijentovim liječnikom obiteljske medicine kada zamijeti probleme koje pacijent ima zbog neredovitog uzimanja terapije
- upoznaje li pacijentovog liječnika obiteljske medicine s nuspojavama koje mu je pacijent prijavio

U odjeljku K ljekarnika se pitalo da brojevima od 1 (čimbenik s najviše utjecaja) do 9 (čimbenik s najmanje utjecaja) ocijeni utjecaj navedenih čimbenika na pacijentovu adherenciju u primjeni terapije.

Pitanja u odjeljku L odnosila su se na stav ljekarnika o njegovom vlastitom obrazovanju o lijekovima, komunikacijskim vještinama te na njegov stav o znanju pacijenta o lijekovima.

Ukupno je podijeljeno 350 Upitnika za ljekarnike. Ukupno je vraćeno 136 upitnika (38,8 %) iz 110 ljekarni. Od vraćenih upitnika samo je njih 84 (24 % od ukupno distribuiranih upitnika) bilo moguće iskoristiti u statističkoj analizi. Ostali upitnici su bili nepotpuni tj. nedostajali su odgovori na većinu pitanja vezanih za odnos ljekarnika i pacijenta.

### **3.2. MJERENJE ADHERENCIJE PUTEM LJEKARNIČKIH ZAPISA**

Dio istraživanja kojem je bio cilj izmjeriti stupanj adherencije putem ljekarničkih zapisa proveden je 3 godine poslije prvog dijela istraživanja, u jednoj od ljekarni koja je sudjelovala u prethodnom dijelu istraživanja.

Istraživanje je dizajnirano kao prospektivno istraživanje putem ljekarničkih zapisa. Ljekarnička baza vođena je u sklopu programskog paketa za ljekarničko poslovanje EskulapWin. Pacijenti uključeni u istraživanje praćeni su u razdoblju od oko pola godine.

Istraživanje je provedeno u periodu od siječnja 2011. do rujna 2011. godine. U istraživanje je bilo uključeno 150 pacijenata s kroničnom/nim bolesti/ima.

Kriteriji za uključivanje pacijenata u istraživanje su bili:

1. da boluje od barem jedne kronične bolesti
2. da koristi minimalno jedan lijek koji mu je propisan na papirnati ponovljivi recept s dva do pet ponavljanja



3. da je pacijentu barem dva puta unutar razdoblja u kojem je provedeno istraživanje izdan isti lijek u ljekarni na temelju ponovljivog recepta

U ljekarničkoj bazi registrirana su sva pacijentova preuzimanja lijekova ukoliko pacijent preuzima lijekove u toj ljekarni. U istraživanje su uključeni samo pacijenti koji su imali ponovljivi recept<sup>3</sup> koji je 2011. bio u papirnatom obliku pa su izdavanja po tom receptu bila moguća samo u jednoj, uvijek istoj ljekarni. U uzorak od 150 pacijenata čiji su podaci analizirani uključeni su samo pacijenti kojima je temeljem ponovljivog recepta ostvareno drugo izdavanje istog lijeka.

Pacijenti su u ljekarni, na temelju ponovljivog recepta u određenim vremenskim periodima, preuzimali zalihu lijekova koja je pokrivala određeni broj dana ovisno o vrsti lijeka, broju pakiranja propisanih receptom, količini jedinica u pakiranju i načinu doziranja.

Analizirani su podaci o datumima tri uzastopna izdavanja lijeka. Na temelju podataka o izdavanju lijeka utvrđeno je koji vremenski period pokriva izdana količina lijeka, kao i sama dinamika izdavanja te je na taj način izračunat omjer posjedovanja lijeka prema propisanoj dozi tzv. *Medication Possession Ratio* (MPR).

MPR predstavlja omjer između broja dana za koje je pacijent ima lijek i broja dana za koje bi trebao imati lijek. Donja granica adherencije definirana je kao  $MPR \geq 80 \%$ .

Definiranje MPR:

$$MPR (\%) = n_1 / n_2 \times 100$$

$n_1$  – broj dana za koji pacijent ima lijek u promatranom razdoblju

$n_2$  – broj dana u promatranom razdoblju

Ako je pacijent imao više od jednog lijeka, izračunavao se prosječan MPR po pacijentu (za sve lijekove).

### 3.3. STATISTIČKA ANALIZA

Statistički procesi i analize provedeni su SPSS Statistics for Windows, Version 17.0. Chicago: SPSS Inc. Korištena je opisna statistika, One way ANOVA i hi-kvadrat test.

---

<sup>3</sup> Ponovljivi recept je takav recept na koji se može izdati lijek koji je namijenjen za potrebe trajnog liječenja bolesnika s kroničnom bolešću. Izabrani doktor primarne zdravstvene zaštite ima pravo osiguranoj osobi na jedan ponovljivi recept propisati lijek za vremensko razdoblje liječenja dulje od mjesec dana, npr. za terapiju za 2, 3 ili više mjeseci, a najduže za terapiju do 180 dana (do 6 mjeseci). Na ponovljive recepte ne smiju se propisivati lijekovi koji sadrže opojne droge i psihotropne tvari). Prilikom ostavljanja ponovljivog recepta u ljekarni, ljekarnik je bilježio vrstu (prema Anatomsko-terapijsko-kemijskoj (ATK) klasifikaciji) i količinu propisanog i izdanog lijeka, način doziranja, dijagnozu za koju je lijek propisan te određene demografske podatke (ime, dob, spol).

Za određivanje razdiobe podataka i osnovnih statističkih pokazatelja korištena je opisna statistika. Kao mjere središnje tendencije i varijabilnosti korišteni su medijan i interkvartilni raspon.

Kategorijski podaci prikazani su kao apsolutni i relativni broj (postotak) te su analizirani hi-kvadrat testom. One-way ANOVA testom ispitivale su se razlike između različitih skupina.

U statističkom testiranju primijenjeni su dvosmjerni testovi koji su se smatrali statistički značajnim ukoliko je  $p < 0,05$ .

Rezultati dobiveni statističkom obradom prikazani su grafički i numerički (tabelarno).

## **4. REZULTATI**

#### 4.1. REZULTATI MJERENJA ADHERENCIJE PRIMJENOM ČULIGOVE SKALE (UPITNIK ZA PACIJENTE)

##### DEMOGRAFSKE I SOCIJALNE KARAKTERISTIKE

Demografske i socijalne karakteristike ispitanika prikazane su u tablici 7.

**Tablica 7. Demografske i socijalne karakteristike ispitanika**

Demografske i socijalne karakteristike ispitanika		Svi ispitanici n = 635	
		n	%
Dob	26 - 35	50	7,9
	36 - 45	52	8,2
	46 - 55	122	19,2
	56 - 65	162	25,5
	66+	249	39,2
Spol	muški	257	40,5
	ženski	378	59,5
Zaposlenost	zaposlen/a	211	33,2
	nezaposlen/a	31	4,9
	umirovljen/a	357	56,2
	primatelj/ica socijalne pomoći	4	0,6
	student/ica	4	0,6
	domaćica	19	3
	poljoprivrednik/ca	6	0,9
	ostalo	3	0,5
Stručna sprema	VSS	238	37,5
	SSS	309	48,7
	osnovna škola	73	11,5
	drugo	15	2,4
Živi sam/a	da	119	18,7
	ne	516	81,3
Bračno stanje	oženjen/udata	396	62,4
	rastavljen/a	39	6,1
	udovac/udovica	122	19,2
	izvanbračna zajednica	19	3
	neoženjen/neudata	59	9,3

Unutar cjelokupne promatrane populacije ispitanika (n = 635) više je neadherentnih (n = 370; 58,3 %) od adherentnih (n = 265; 41,7 %).

U tablici 8. prikazana je adherencija ispitanika ovisno o sociodemografskim karakteristikama.

**Tablica 8. Adherencija ispitanika ovisno o sociodemografskim karakteristikama**

Ispitanici		Adherentni		Neadherentni		p-vrijednost
		n	%	n	%	
Dob	26 - 35	16	32	34	68	0,324
	36 - 45	22	42,3	30	57,7	
	46 - 55	50	41	72	59	
	56 - 65	62	38,3	100	61,7	
	66+	115	46,2	134	53,8	
Spol	muški	109	41,1	156	58,9	0,724
	ženski	148	40	222	60	
Zaposlenost	zaposlen/a	81	38,4	130	61,6	< 0 ,05
	nezaposlen/a	9	29,9	22	70,1	
	umirovljen/ica	165	46,2	192	53,8	
	ostalo*	10	27,8	26	72,3	
Stručna sprema	VSS	98	41,1	140	58,9	0,503
	SSS	135	43,7	174	56,3	
	osnovna škola	25	34,2	48	65,8	
	drugo	7	46,6	8	53,4	
Živi sam/a	da	39	32,8	80	67,2	< 0,05
	ne	226	43,5	290	56,5	
Bračno stanje	oženjen/udata	173	43,7	223	56,3	0,483
	rastavljen/a	12	30,8	27	69,2	
	udovac/udovica	51	41,8	71	58,2	
	izvanbračna zajednica	8	42,1	11	57,9	
	neoženjen/neudata	21	35,6	38	64,4	
Invaliditet	da	56	53,3	49	46,7	< 0,05
	ne	209	39,4	321	60,6	
Braniteljski status	da	28	42,4	38	57,6	0,904
	ne	237	41,7	332	58,3	

\*ostalo = primatelj/ica socijalne pomoći, student/ica, domaćica, poljoprivrednik/ica, ostalo; Razlike između adherentnih i neadherentnih ispitanika određene su hi-kvadrat testom

Statističkom obradom nije pronađena razlika između adherentnih i neadherentnih pacijenata ovisno o dobi, spolu, bračnom niti braniteljskom statusu. Iako su ispitanici sa srednjom i visokom stručnom spremom nešto adherentniji nego ispitanici s osnovnom školom,

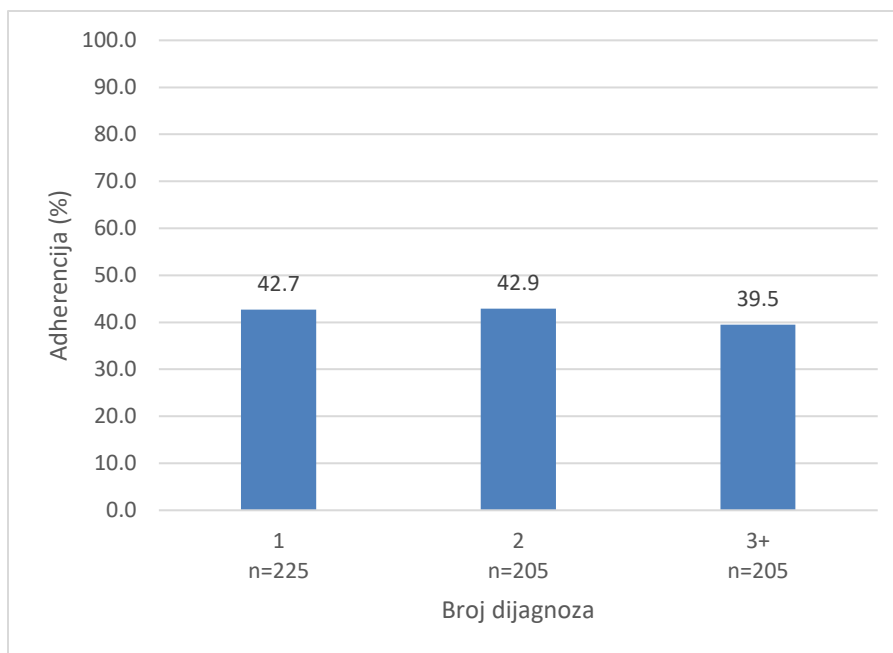
statističkom analizom podataka ustanovljeno je da stupanj stručne spreme ne utječe na adherenciju (tablica 8.).

Analizom podataka ustanovljeno je da postoji statistički značajna razlika u adherenciji među pojedinim skupinama ovisno o statusu zaposlenja. Nezaposleni i ispitanici koji po statusu zaposlenja pripadaju skupini „ostalo“ imaju nižu adherenciju (manje od 30 %), dok se adherencija zaposlenih i umirovljenih značajno ne razlikuje ( $p = 0,069$ ). Također, utvrđeno je da je adherencija ispitanika koji žive sami statistički značajno niža od adherencije ispitanika koji ne žive sami. Iako je udio ispitanika koji imaju neki stupanj invaliditeta nizak ( $n = 56, 16,5$  %) oni su značajno adherentniji od ispitanika bez invaliditeta (tablica 8.).

## ADHERENCIJA OVISNO O DIJAGNOZAMA

### ADHERENCIJA OVISNO O BROJU DIJAGNOZA

Najveći broj ispitanika imao je jednu dijagnozu kronične bolesti ( $n = 225; 35,4$  %), dok je ispitanika s dvije dijagnoze te s tri i više dijagnoza bilo je podjednako ( $n = 205; 32,3$  %).



**Slika 2. Adherencija ovisno o broju dijagnoza**

Iako je adherencija pacijenata koji su imali tri ili više dijagnoza bila nešto niža nego kod pacijenata s jednom ili dvije dijagnoze, analiza je pokazala da ova razlika nije statistički značajna ( $p = 0,735$ ).

## ADHERENCIJA OVISNO O VRSTI DIJAGNOZE

U istraživanju je bilo registrirano 1357 dijagnoza od kojih se liječilo 635 ispitanika tj. na jednog je ispitanika dolazila 2,1 dijagnoza. Najviše je dijagnoza bilo iz skupine bolesti srca i krvnih žila.

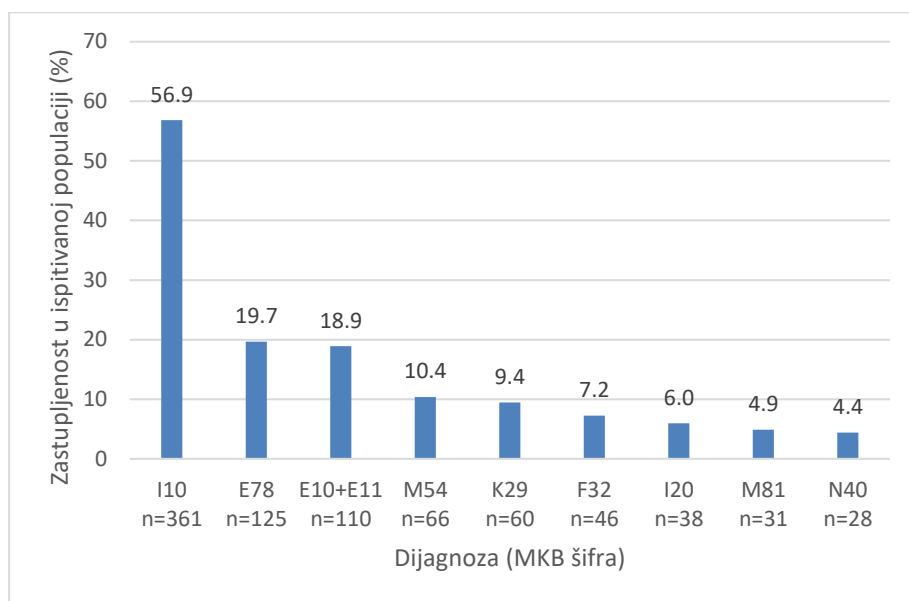
**Tablica 9. Zastupljenost dijagnoza i adherencija prema MKB skupinama**

Skupina bolesti	Ukupno		Adherentni	
	n	%	n	%
Bolesti cirkulacijskog sustava (I00-I99)	500	78,7	197	39,4
Endokrine bolesti, bolesti prehrane i bolesti metabolizma (E00-E99)	285	44,9	113	39,6
Bolesti mišićno-koštanog sustava i vezivnoga tkiva (M00-M99)	158	24,9	71	44,9
Mentalni poremećaji i poremećaji ponašanja (F00-F99)	107	16,9	51	47,7
Bolesti probavnog sustava (K00-K93)	97	15,3	41	42,3
Bolesti dišnog sustava (J00-J99)	53	8,3	18	34
Bolesti genitourinarnog sustava (N00-N99)	43	6,8	21	48,8
Bolesti živčanog sustava (G00-G99)	31	4,9	14	45,2
Bolesti oka i očnih adneksa (H00-H59)	25	3,9	13	52
Novotvorine (C00-D48)	22	3,5	13	59,1

Najvišu stopu adherencije pokazali su pacijenti koji su koristili lijekove za liječenje novotvorevina (C00-D48), a nešto niža stopa adherencije pronađena je kod pacijenta koji su koristili lijekove za liječenje bolesti oka i očnih adneksa (H00-H59).

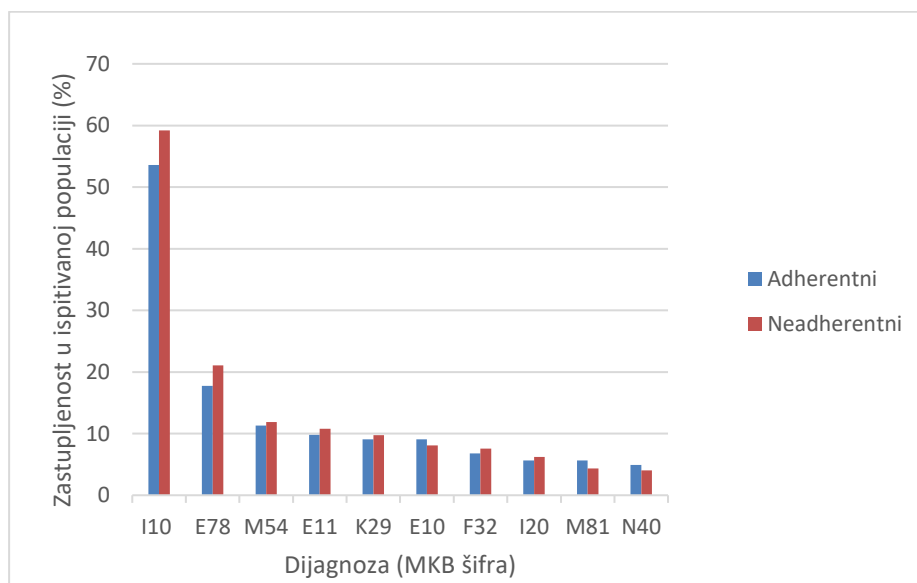
Adherencija je bila najniža kod pacijenata koji su se liječili od bolesti dišnog sustava (J00-J99), a odmah iza njih našli su se pacijenti koji su koristili lijekove za liječenje endokrinih bolesti, bolesti prehrane i bolesti metabolizma (E00-E99) te bolesti cirkulacijskog sustava (I00-I99).

Najčešće dijagnoze zbog kojih su se ispitanici liječili prikazane su na slici 3.



**Slika 3. Zastupljenost pojedinačnih dijagnoza kroničnih bolesti (prema MKB šifri) u ispitivanoj populaciji**

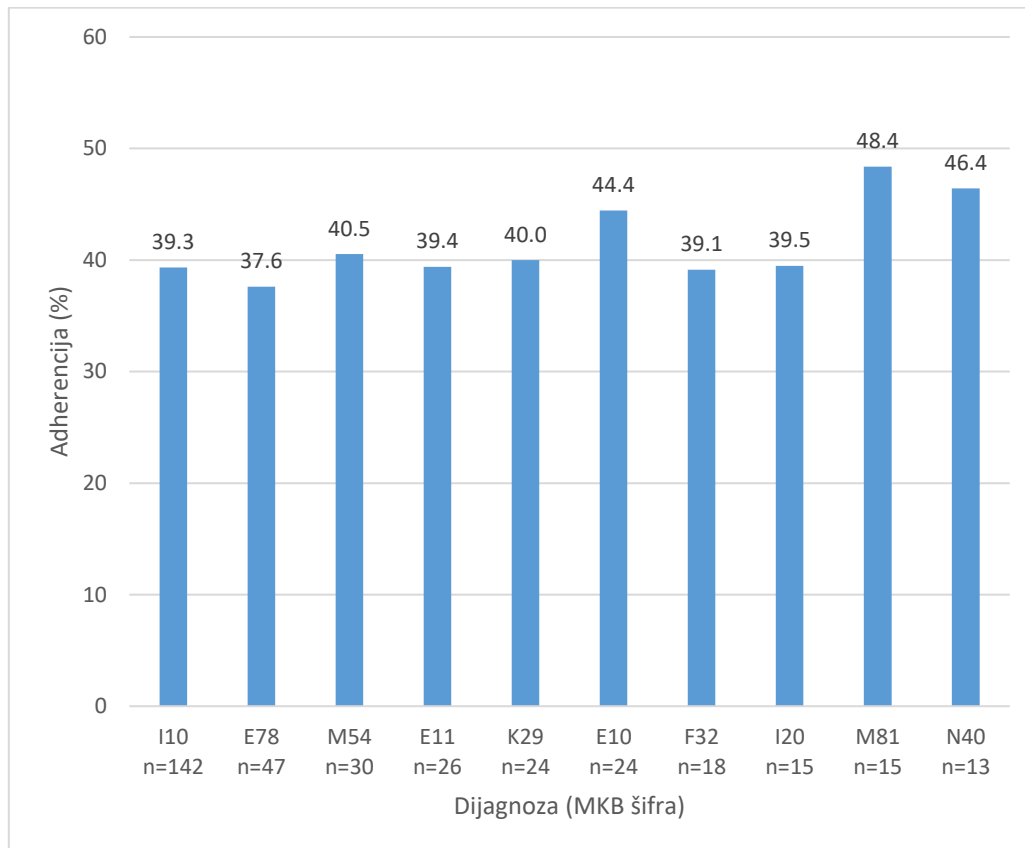
Pacijenti s dijagnozom arterijske hipertenzije (I10) bili su najzastupljeniji u ispitivanoj populaciji, dok su drugi i treći po zastupljenosti bili pacijenti s dijagnozom poremećaja metabolizma lipoproteina i ostalih lipidemija (E78) i pacijenti oboljeli od šećerne bolesti (objedinjeni podaci za šećernu bolest tip 1 (E10) i šećernu bolest tip 2 (E11)). Vrlo je slično kod adherentnih i neadherentnih ispitanika, gleda li ih se zasebno (slika 4.).



**Slika 4. Zastupljenost pojedinačnih dijagnoza kroničnih bolesti (prema MKB šifri) u ispitivanoj populaciji kod adherentnih i neadherentnih ispitanika**



Usporede li se adherentni s neadherentnim ispitanicima, nema razlike u distribuciji dijagnoza ( $p = 0,226$ ).



**Slika 5. Adherencija pacijenata prema pojedinačnoj dijagnozi (prema MKB šifri bolesti)**

Razmatrano prema pojedinačnim dijagnozama, pacijenti koji su koristili lijekove za liječenje osteoporoze bez patološkog prijeloma (M81) pokazali su najvišu stopu adherencije u uzimanju farmakoterapije. Pacijenti liječeni zbog hiperplazije prostate (N40), šećerne bolesti (objedinjeni podaci za šećernu bolest tip 1 (E10) i šećernu bolest tip 2 (E11), dorzalgije (M54) te gastritisa i duodenitisa (K29) imali su stopu adherencije veću od 40 %, dok su pacijenti liječeni zbog angine pectoris (I20), arterijske hipertenzije (I10) i depresivnih epizoda (F32) imali stopu adherencije nešto nižu od 40 %. Najmanja stopa adherencije kod najzastupljenih dijagnoza pronađena je kod pacijenta s dijagnozom poremećaja metabolizma lipoproteina (E78) (slika 5.).

*Napomena: Zbog malog broja pacijenta prema pojedinačnim dijagnozama koje pripadaju skupinama bolesti: novotvorine (C00 - D48), dišnih bolesti (J00 - J99) i bolesti oka i očnih adneksa (H00 - H59), isti nisu uzeti u analizu adherencije prema pojedinačnim dijagnozama.*

## RAZLOZI ZA NEADHERENCIJU

Kao glavni razlog neuzimanja lijeka većina ispitanika navela je zaboravnost. Kao drugi razlog slijedi činjenica da ispitanik nije bio kod kuće, a na trećem je mjestu činjenica da nije imao lijeka jer ga je „potrošio“. Ostali su razlozi redoslijedno prikazani u tablici 10.

**Tablica 10. Razlozi neadherencije kod svih ispitanika**

Redoslijed	Razlozi	n	%
1.	Jer ste jednostavno zaboravili	381	60
2.	Jer niste bili kod kuće	288	45,4
3.	Jer više niste imali lijeka (jer ste ga potrošili)	282	44,4
4.	Jer ste imali problema pri uzimanju lijeka u određeno vrijeme (npr. uz jelo, na prazan želudac)	260	40,9
5.	Jer uzimate više lijekova nekoliko puta dnevno	251	39,5
6.	Jer niste mogli nabaviti propisani lijek zbog nestašice	228	35,9
7.	Jer ste se osjećali dobro	227	35,7
8.	Jer ste željeli izbjeći nuspojave	188	29,6
9.	Jer Vam liječnik često mijenja propisanu terapiju	165	26
10.	Jer ste imali osjećaj da je lijek otrovan/štetan	150	23,6
11.	Jer Vam se spavalo kad ste trebali uzeti lijek	145	22,8
12.	Jer ste se osjećali depresivno ili shrvano	145	22,8
13.	Jer ste se bojali da ćete postati ovisni o lijeku	143	22,5
14.	Jer ste bili prehladjeni	133	20,9
15.	Jer Vam je lijek bio preskup	133	20,9
16.	Jer niste željeli da netko primjeti da uzimate lijekove	79	12,4

Analiza razloga neuzimanja lijeka po pojedinim dobnim skupinama kod svih ispitanika (tablica 11.) pokazuje da je u najstarijoj i najbrojnijoj dobnj skupini (66+; n = 249) na prvom mjestu zaboravnost (n = 152; 61 %), ujedno vodeći razlog za neadherenciju i kod svih ostalih dobnih skupina. Na drugom je mjestu činjenica da je lijek potrošen (n = 103; 41,4 %), a na trećem je uzimanje više lijekova nekoliko puta dnevno (n = 102; 41 %). Uzimanje više lijekova nekoliko puta dnevno nije među prva tri mjesta ni kod jedne od preostalih dobnih skupina. Razlog da pacijent nije bio kod kuće kod većine je dobnih skupina na drugom mjestu, dok je u ovoj dobnj skupini tek na petom mjestu.

Kod dobne skupine 56 - 65 godina na drugom i trećem mjestu su razlozi da pacijent nije bio kod kuće i da je potrošio lijek (oba n = 83; 51,2 %).

Ne postoji statistički značajna razlika između pojedinih dobnih skupina za prva četiri najčešća razloga (One Way ANOVA test;  $p = 0,992$ ), što znači da dob ne utječe na razloge neadherencije.

U tablici 11. prikazan je redosljed pojedinih razloga za neuzimanje lijeka kod pojedinih dobnih skupina u populaciji svih ispitanika (adherentni i neadherentni) prema učestalosti navođenja.

**Tablica 11. Redosljed razloga za neuzimanja lijeka kod svih ispitanika prema dobnim skupinama**

Razlozi	26 - 35	36 - 45	46 - 55	56 - 65	66+
Jer ste jednostavno zaboravili	1	1	1	1	1
Jer niste bili kod kuće	2	4	2	2	5
Jer više niste imali lijeka (jer ste ga potrošili)	5	2	3	3	2
Jer ste imali problema pri uzimanju lijeka u određeno vrijeme (npr. uz jelo, na prazan želudac)	3	5	4	5	4

1 = glavni (najčešće naveden) razlog za neuzimanje lijeka

2 = drugi razlog za neuzimanje lijeka po učestalosti navođenja

3 = treći razlog za neuzimanje lijeka po učestalosti navođenja

4 = četvrti razlog za neuzimanje lijeka po učestalosti navođenja

5 = peti razlog za neuzimanje lijeka po učestalosti navođenja

## POVEZANOST ZDRAVSTVENIH TEGOBA I ADHERENCIJE

U odjeljku I Čuligove skale nabrojane su najčešće nuspojave lijekova te se ispitalo jesu li se navedene zdravstvene tegobe javljale kod ispitanika u zadnjih mjesec dana i koliko su im smetale. Analizirano je 18 zdravstvenih tegoba za koje se u pitanju ne navodi jesu li te tegobe, po mišljenju ispitanika, povezane s uzimanjem lijekova ili nisu, već ispitanici samo registriraju jesu li navedenu tegobu imali ili ne i koliko im je smetala.

Radilo se o tegobama vezanim za pojedine organske sustave, kao npr. dišni (kašalj), probavni (mučnina ili povraćanje, proljev, osjećaj nadimanja u truhu), živčani (glavobolja, vrtoglavica), duševni (depresija, nervoza, nesanica ili pospanost, problemi s pamćenjem), mišićno-koštani (bol u mišićima ili zglobovima) te niz općih simptoma (umor, vrućica).

Najčešće tegobe kod svih ispitanika bile su umor ili gubitak energije ( $n = 539$ ; 84,9 %), bol u mišićima ili zglobovima ( $n = 459$ ; 72,3 %), bol i ukočenost ( $n = 449$ ; 70,7 %) te nesanica ili pospanost ( $n = 442$ ; 69,6 %). Dominiraju opći simptomi koji se ne mogu dovesti u izravnu vezu s nekim organskim sustavom.

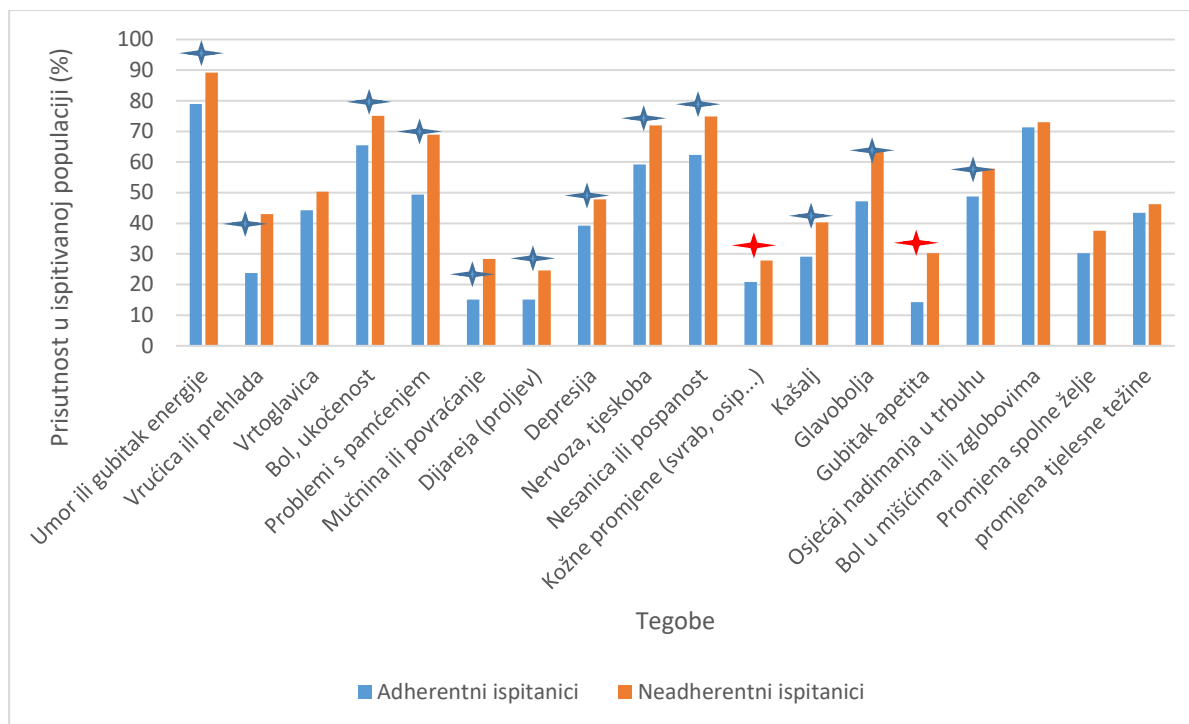
**Tablica 12. Redosljed zastupljenosti najčešćih zdravstvenih tegoba kod svih ispitanika te kod adherentnih ispitanika i neadherentnih ispitanika**

	Svi ispitanici	Adherentni ispitanici	Neadherentni ispitanici
Umor ili gubitak energije	1	1	1
Bol u mišićima ili zglobovima	2	2	4
Bol, ukočenost	3	3	2
Nesanica ili pospanost	4	4	3
Nervoza, tjeskoba	5	5	5
Problemi s pamćenjem	6	6	6

- 1 = glavni (najčešće naveden) razlog za neuzimanje lijeka  
 2 = drugi razlog za neuzimanje lijeka po učestalosti navođenja  
 3 = treći razlog za neuzimanje lijeka po učestalosti navođenja  
 4 = četvrti razlog za neuzimanje lijeka po učestalosti navođenja  
 5 = peti razlog za neuzimanje lijeka po učestalosti navođenja  
 6 = šesti razlog za neuzimanje lijeka po učestalosti navođenja

Kod ispitanika koji su se izjasnili kao adherentni isti je redosljed prvih šest zdravstvenih tegoba kao i kod svih ispitanika. Kod neadherentnih ispitanika vodeća tegoba također je umor ili gubitak energije, dok je redosljed druge, treće i četvrte tegobe drugačiji nego kod adherentnih ispitanika. Na petom i šestom mjestu po redosljedu navođenja i kod ovih ispitanika su iste tegobe kao i kod adherentnih ispitanika.

Analiza skupine adherentnih pacijenata pokazala je da je statistički značajnije više onih koji nemaju zdravstvenih tegoba ( $p < 0,05$ ), dok kod neadherentnih pacijenata nema razlike između te dvije skupine ( $p = 0,393$ ). Analiza odnosa adherentnih i neadherentnih pacijenata pokazala je da je kod pacijenata sa zdravstvenim tegobama statistički značajnije više neadherentnih od adherentnih ( $p < 0,05$ ), za razliku od pacijenata koji nemaju zdravstvene tegobe, gdje se adherentni od neadherentnih ne razlikuju ( $p = 0,335$ ). Kod neadherentnih ispitanika većina ispitivanih zdravstvenih tegoba značajno je prisutnija nego kod adherentnih ispitanika. Nema razlike između adherentnih i neadherentnih po pitanju prisutnosti slijedećih tegoba: vrtoglavica, bol u mišićima i zglobovima, promjena tjelesne težine i promjena spolne želje ( $p = 0,128$ ;  $p = 0,6468$ ;  $p = 0,054$  odnosno  $p = 0,481$ ) (slika 6.).



★  $p < 0,001$  ★  $p < 0,05$ ; Razlike između adherentnih i neadherentnih ispitanika određene su hi-kvadrat testom

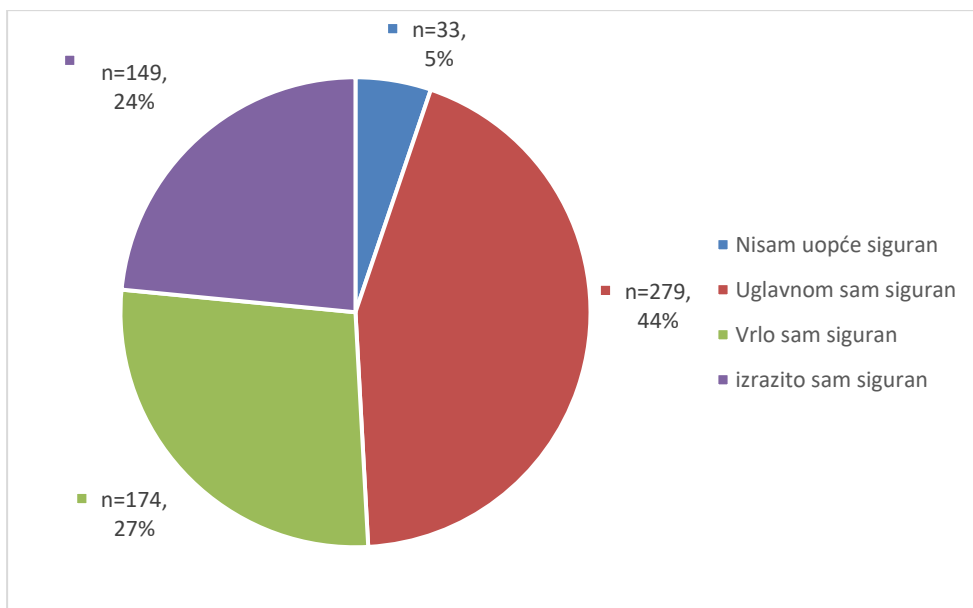
**Slika 6. Prisutnost zdravstvenih tegoba kod adherentnih i neadherentnih pacijenata**

## ODNOS ISPITANIKA PREMA LIJEČENJU I ADHERENCIJA

Upitnikom se željelo doći do mišljenja ispitanika o dvije teme:

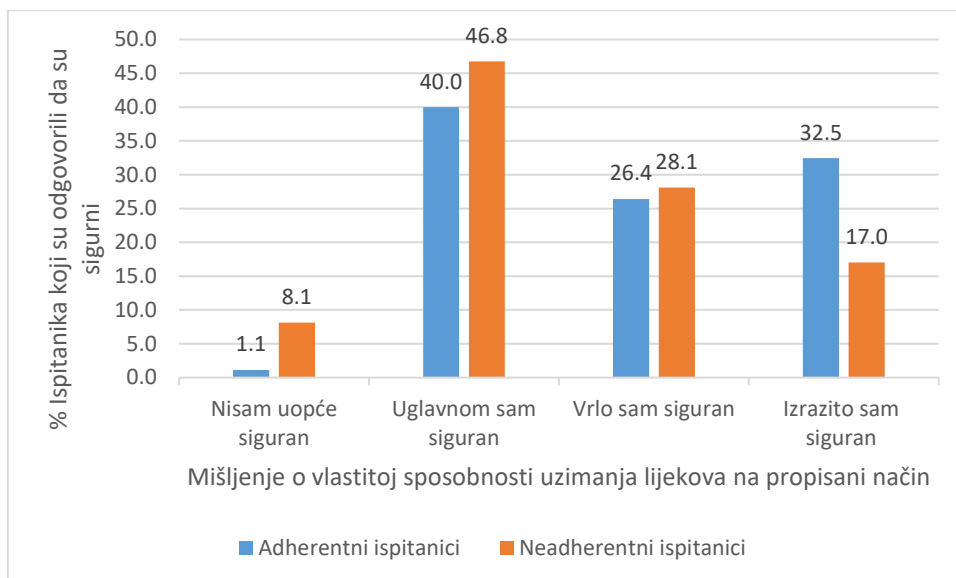
- spособnosti uzimanja svih lijekova na način na koji im je liječnik to objasnio i
- moгуćem pozitivnom utjecaju lijekova na zdravlje ispitanika.

Prvim pitanjem se željelo saznati koliko su ispitanici sigurni da će moći uzimati sve lijekove na način na koji im je to liječnik objasnio.



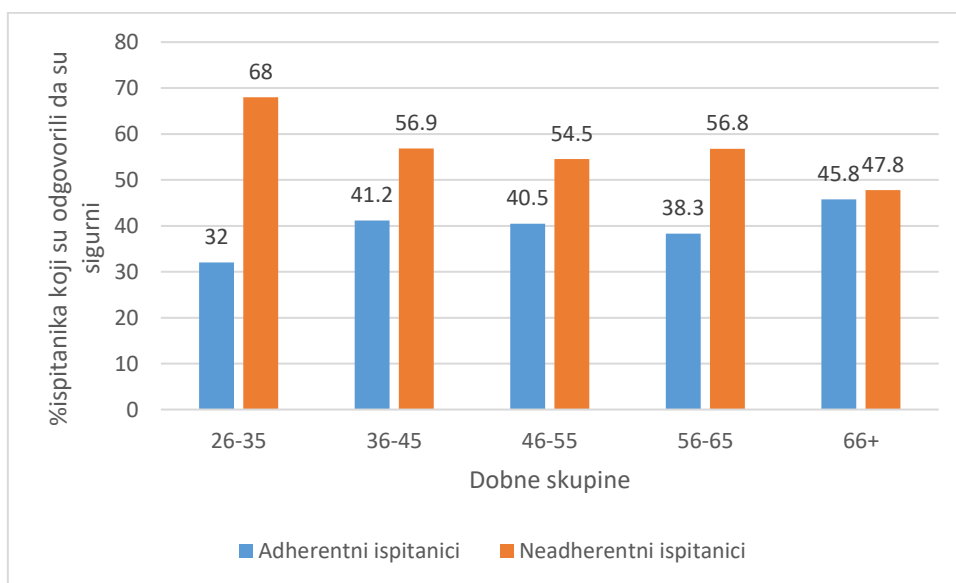
**Slika 7. Mišljenje ispitanika o vlastitoj sposobnosti uzimanja lijekova na propisani način u ukupno ispitivanoj populaciji**

Većina ispitanika ( $n = 602$ ; 94,8 %) je odgovorila da je sigurna (uglavnom, vrlo ili izrazito) da će moći uzimati sve lijekove na način na koji im je to liječnik objasnio (slika 7.). Iako je broj osoba koje nisu sigurne mali ( $n = 33$ ; 5,2 %), najveći broj osoba koje su dale taj odgovor su neadherentni (90,9 %). Neadherentni su statistički značajno nesigurniji u sposobnost uzimanja propisanih lijekova u odnosu na adherentne ispitanike ( $p < 0,001$ ). Adherentni su se u značajno većem broju izjasnili da su izrazito sigurni da će moći uzimati lijekove na propisani način ( $p < 0,001$ ) (slika 8.).



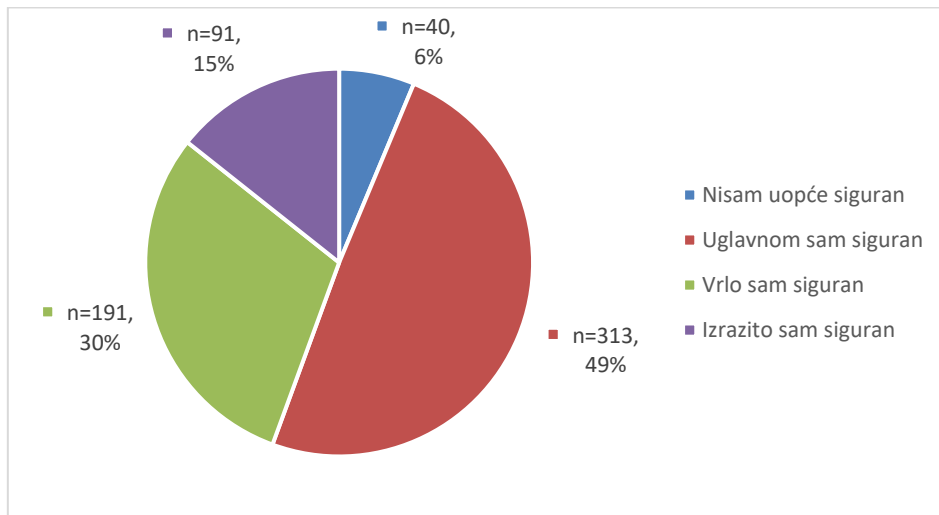
**Slika 8. Analiza mišljenja o vlastitoj sposobnosti uzimanja lijekova na propisani način prema adherenciji ispitanika**

Usporedi li se distribucija negativnih odgovora adherentnih i neadherentnih pacijenata prema dobnim skupinama, ne postoji statistička značajna razlika među njima ( $p = 0,264$ ), jednako kao i u distribuciji pozitivnih odgovora (odgovori: uglavnom sam siguran, vrlo sam siguran i izrazito sam siguran),  $p = 0,183$  (slika 9.).



**Slika 9. Analiza distribucije odgovora o vlastitoj sposobnosti uzimanja lijekova na propisani način prema dobnim skupinama (adherentni i neadherentni ispitanici)**

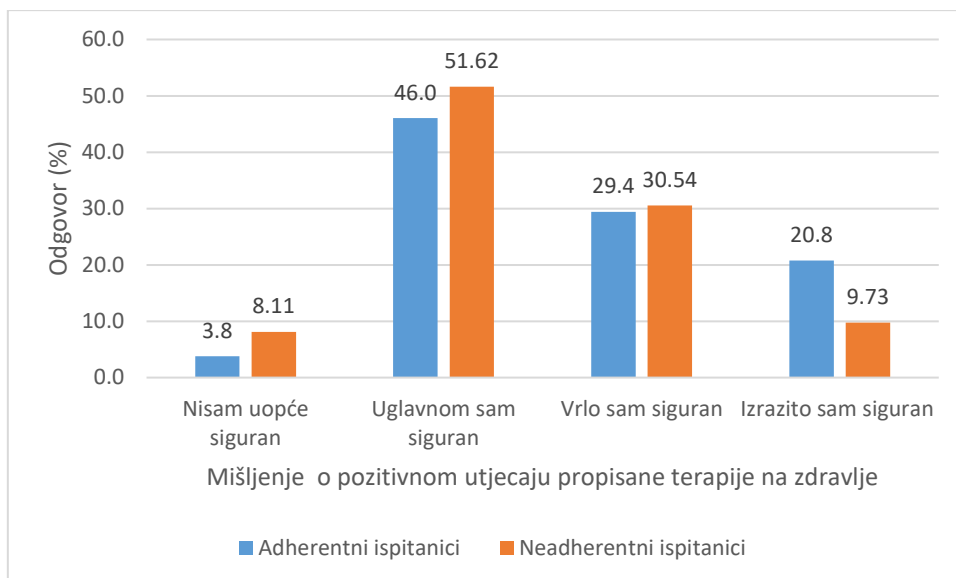
Na pitanje kojim se ispitivalo mišljenje ispitanika o pozitivnom utjecaju liječenja na njihovo zdravlje, većina ispitanika (n = 595; 93,7 %) je odgovorila da je sigurna (uglavnom, vrlo ili izrazito) da će liječenje imati pozitivan utjecaj na njihovo zdravlje (slika 10.). Međutim, neadherentni pacijenti u manjem postotku od adherentnih dijele mišljenje o pozitivnom utjecaju na zdravlje (n = 340, 91,9 % vs. n = 262, 96,2 %).



**Slika 10. Mišljenje ispitanika o pozitivnom utjecaju propisane terapije na zdravlje u ukupno ispitivanoj populaciji**

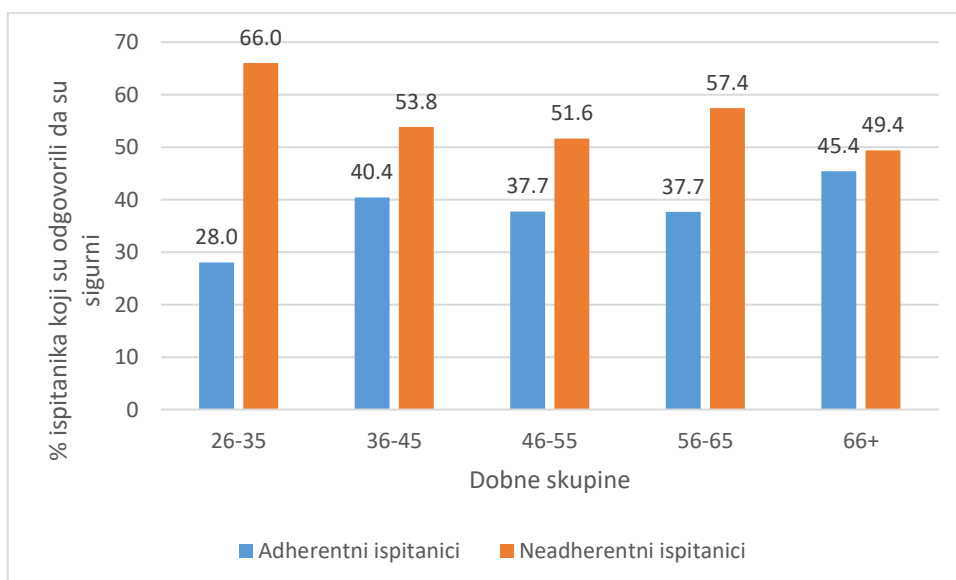
Broj osoba koje nisu sigurne je mali (n = 40; 6,3 %), a među njima je veći broj neadherentnih (n = 30; 75 %). Neadherentni pacijenti su statistički značajno nesigurniji u pozitivni utjecaj propisane terapije na zdravlje u odnosu na adherentne pacijente ( $p < 0,05$ ). Adherentni pacijenti su značajno sigurniji u pozitivan utjecaj propisane terapije na zdravlje ( $p < 0,001$ ) (slika 11.).





**Slika 11. Analiza mišljenja o pozitivnom utjecaju propisane terapije na zdravlje prema adherenciji ispitanika**

Analiza distribucije negativnih (odgovor: nisam siguran) i pozitivnih odgovora (odgovori: uglavnom sam siguran, vrlo sam siguran i izrazito sam siguran), adherentnih i neadherentnih pacijenata prema dobnim skupinama nije pokazala statistički značajnu razliku ( $p = 0,955$  odnosno  $p = 0,172$ ) tj. na stav o pozitivnom utjecaju terapije ne utječe dob (slika 12.).



**Slika 12. Analiza distribucije odgovora o pozitivnom utjecaju propisane terapije na zdravlje prema dobnim skupinama (adherentni i neadherentni ispitanici)**

## UTJECAJ SKLONOSTI DEPRESIJI NA ADHERENCIJU PACIJENATA

Pitanjima postavljenim u odjeljku F ispitivalo se kako sklonost depresiji utječe na adherenciju ispitanika. Sklonost depresiji ispitivala se pitanjima koliko se često pacijent u posljednjih tjedan dana:

1. osjećao tužno
2. osjećao usamljeno
3. bio potišten bez obzira na podršku obitelji
4. imao poteškoće u pamćenju svega što treba napraviti

**Tablica 13. Učestalost depresivnih osjećaja u ukupno ispitivanoj populaciji i usporedba odgovora adherentnih i neadherentnih ispitanika**

Osjećaj	Odgovor	Svi		Adherentni		Neadherentni		p-vrijednost
		n	%	n	%	n	%	
Tužno	nikad	120	18,9	63	23,8	57	15,4	< 0,05
	vrlo rijetko	199	31,3	84	31,7	115	31,1	0,869
	ponekad	233	36,7	87	32,8	146	39,5	0,088
	često	83	13,1	31	11,7	52	14,1	0,385
Usamljeno	nikad	214	33,7	116	43,8	98	26,5	< 0,001
	vrlo rijetko	161	25,4	62	23,4	99	26,8	0,337
	ponekad	176	27,7	62	23,4	114	30,8	< 0,05
	često	84	13,2	25	9,4	59	15,9	< 0,05
Potišteno	nikad	175	27,6	90	34	85	23	< 0,05
	vrlo rijetko	191	30,1	81	30	110	29,7	0,821
	ponekad	201	31,7	73	27,5	128	34,6	0,060
	često	68	10,7	21	7,9	47	12,7	0,055
Poteškoće s pamćenjem	nikad	165	26	102	38,5	63	17	< 0,05
	vrlo rijetko	194	30,6	80	30,2	114	30,8	0,867
	ponekad	203	32	67	25,3	136	36,8	< 0,001
	često	73	11,5	16	6	57	15,4	< 0,001

Razlike između adherentnih i neadherentnih ispitanika određene su hi-kvadrat testom

Za svaki od navedenih osjećaja, mali je postotak pacijenata odgovorio da se često tako osjećao. Adherentni pacijenti su se u značajno većem broju izjasnili da se nikad u posljednjih tjedan dana nisu osjećali tužno, usamljeno i potišteno bez obzira na podršku obitelji te da nikada nisu imali poteškoće s pamćenjem svega što trebaju napraviti, dok su se neadherentni pacijenti u značajno većem broju izjasnili da su se ponekad i često osjećali usamljeno i imali poteškoća s pamćenjem (tablica 13.).

Među pacijentima koji su se često osjećali usamljeno, značajno je više onih koji žive sami u odnosu na one koji ne žive sami ( $n = 23, 27,7$  vs  $n = 8, 9,9\%$ ;  $p < 0,01$ ). Međutim, pacijenti koji se osjećaju usamljeno i žive sami ne razlikuju se po adherenciji od pacijenata koji se osjećaju usamljeno, a ne žive sami ( $p = 0,931$ ).

### **UTJECAJ PSIHOSOCIJALNOG STRESA I ANKSIOZNOSTI NA ADHERENCIJU PACIJENTA**

Pitanjima postavljenim u odjeljku G ispitivalo se kako psihosocijalni stres i anksioznost utječu na adherenciju. Postojanje psihosocijalnog stresa i anksioznosti ispitivalo se pitanjima koliko je često pacijent u posljednjih mjesec dana:

1. bio uzrujan jer se dogodilo nešto neočekivano
2. bio uvjeren da sam može riješiti svoje probleme
3. bio nervozan ili pod stresom
4. imao osjećaj da su se problemi nagomilali i da ih više ne može riješiti

**Tablica 14. Učestalost elemenata koji ukazuju na psihosocijalni stres i anksioznost kod svih pacijenata**

Osjećaj	Odgovor	Svi		Adherentni		Neadherentni		p-vrijednost
		n	%	n	%	n	%	
(1)	nikad	61	9,6	42	68,9	19	31,1	< 0,05
	vrlo	183	28,8	93	50,8	90	49,2	< 0,05
	ponekad	284	44,7	102	35,9	182	64,1	< 0,05
	često	107	16,9	28	26,2	79	73,8	< 0,001
(2)	nikad	56	8,8	33	58,9	23	41,1	< 0,05
	vrlo	127	20	49	38,6	78	61,4	0,481
	ponekad	196	30,9	78	39,8	118	60,2	0,566
	često	256	40,3	105	41	151	59	0,827
(3)	nikad	75	11,8	47	62,7	28	37,3	< 0,001
	vrlo	153	24,1	77	50,3	76	49,7	< 0,05
	ponekad	260	40,9	97	37,3	163	62,7	0,06
	često	147	23,1	144	29,9	103	70,1	< 0,001
(4)	nikad	179	28,2	104	58,1	75	41,9	< 0,05
	vrlo	201	31,7	80	39,8	121	60,2	0,502
	ponekad	173	27,2	64	37	109	63	0,138
	često	82	12,9	17	20,7	65	79,3	< 0,001

Razlike između adherentnih i neadherentnih ispitanika određene su hi-kvadrat testom.

1 - uzrujani; 2 - uvjereni da možete riješiti sve svoje probleme; 3 - nervozni ili pod stresom; 4 - imali osjećaj da su se problemi previše nagomilali.

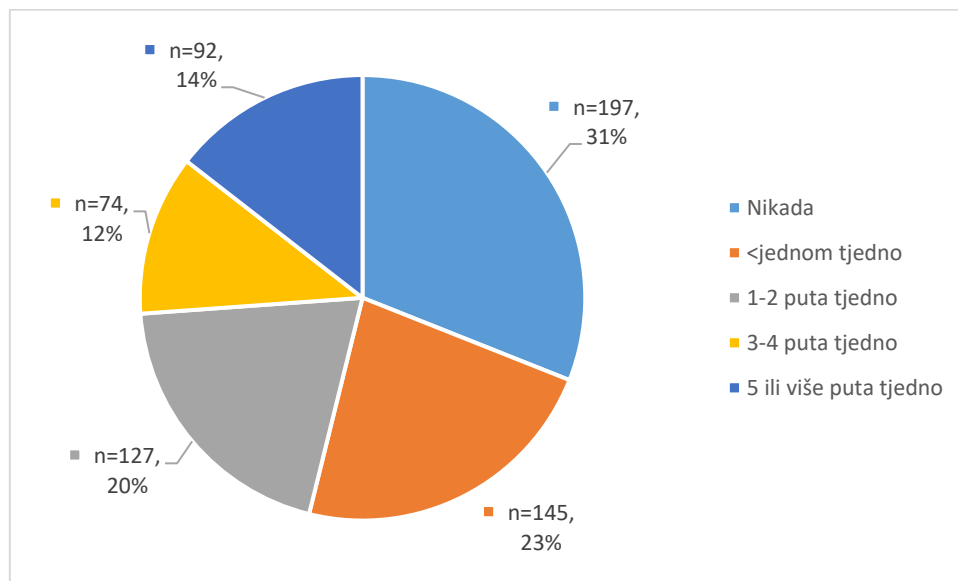
Usporedba odgovora adherentnih i neadherentnih ispitanika na pitanja vezana za psihosocijalni stres i anksioznost pokazala je da se adherentni pacijenti u značajno većem broju od neadherentnih nikada u posljednjih mjesec dana nisu osjećali uzrujano jer se dogodilo nešto neočekivano, bili nervozni i pod stresom te nikad nisu imali osjećaj da su se problemi nagomilali i da ih više ne mogu riješiti. Neadherentni pacijenti su značajno češće bili uzrujani nego adherentni pacijenti, češće su se osjećali nervozno ili pod stresom i imali su osjećaj da su se problemi nagomilali i da ih više ne mogu riješiti. Samo 8,8 % (n = 56) pacijenta se izjasnilo da nikad u posljednjih mjesec dana nisu bili uvjereni da mogu riješiti svoje probleme, a među njima je bilo značajno više adherentnih nego neadherentnih pacijenata (p < 0,05) (tablica 14.).

## UTJECAJ ŽIVOTNIH NAVIKA NA ADHERENCIJU

U Odjeljku H ispitivao se utjecaj životnih navika kao što su fizička aktivnost i konzumiranje alkohola na adherenciju.

### UTJECAJ FIZIČKE AKTIVNOSTI

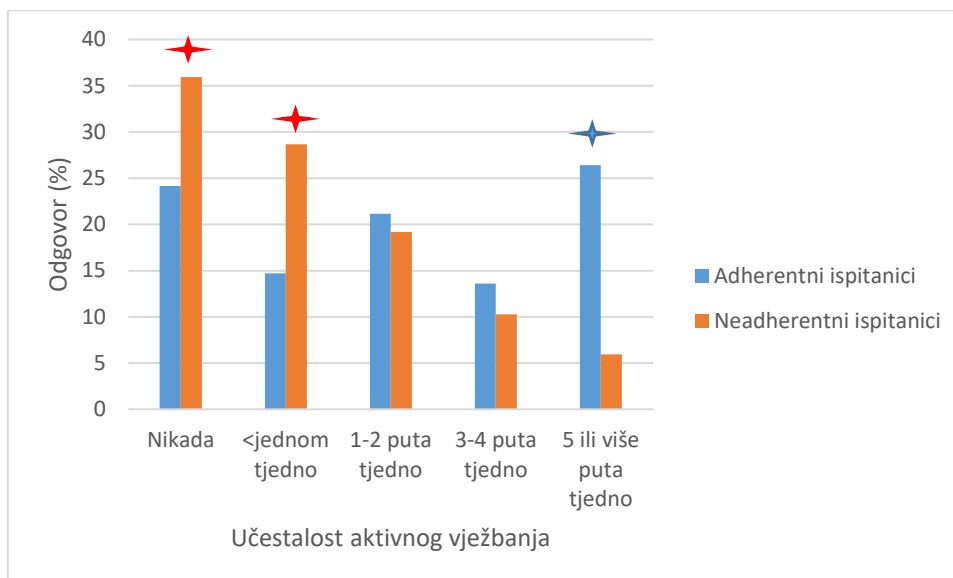
Na pitanje koliko često vježbate, više od polovine ispitanika izjavilo je da ne vježba nikada ili vježba manje od jednom tjedno, dok je tek četvrtina njih izjavila da vježba 3 – 4, 5 ili više puta tjedno (slika 13.).



**Slika 13. Učestalost vježbanja (npr. brzo hodanje, trčanje, vožnja bicikla i sl.) kod svih ispitanika**

Statističkom obradom podataka utvrđeno je da se adherentni i neadherentni ispitanici statistički značajno razlikuju kada je u pitanju fizička aktivnosti tj. vježbanje ( $p < 0,05$ ).

Adherentni ispitanici u značajno većem broju vježbaju 5 ili više puta tjedno, dok je u skupini onih koji nikad ne vježbaju ili vježbaju manje od jednom tjedno značajno više neadherentnih. Među ispitanicima koji vježbaju 1 do 2 odnosno 3 do 4 puta tjedno nema razlike između adherentnih i neadherentnih ispitanika ( $p = 0,546$  odnosno  $p = 0,199$ ) (slika 14.).

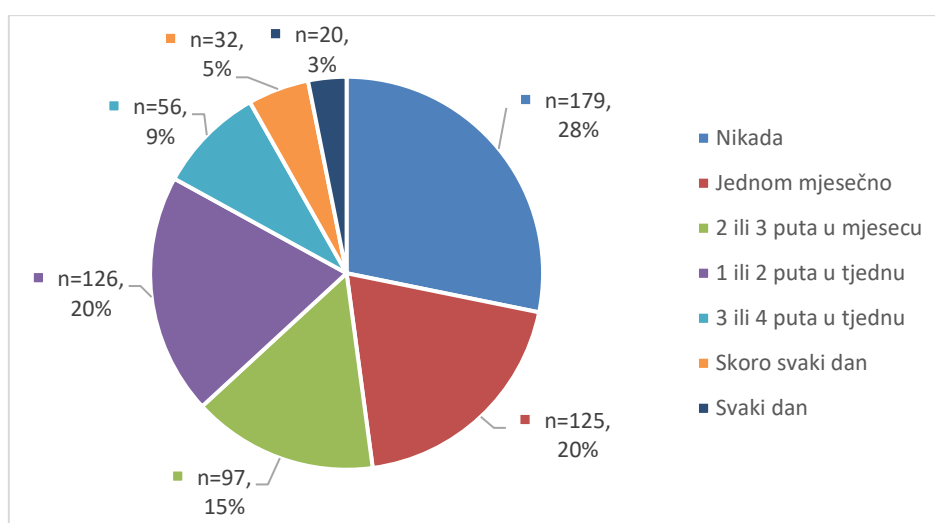


★  $p < 0,05$ , ★  $p < 0,001$  Razlike između adherentnih i neadherentnih ispitanika određene su hi-kvadrat testom.

**Slika 14. Usporedba učestalosti vježbanja (npr. brzo hodanje, trčanje, vožnja bicikla i sl.) kod adherentnih i neadherentnih ispitanika**

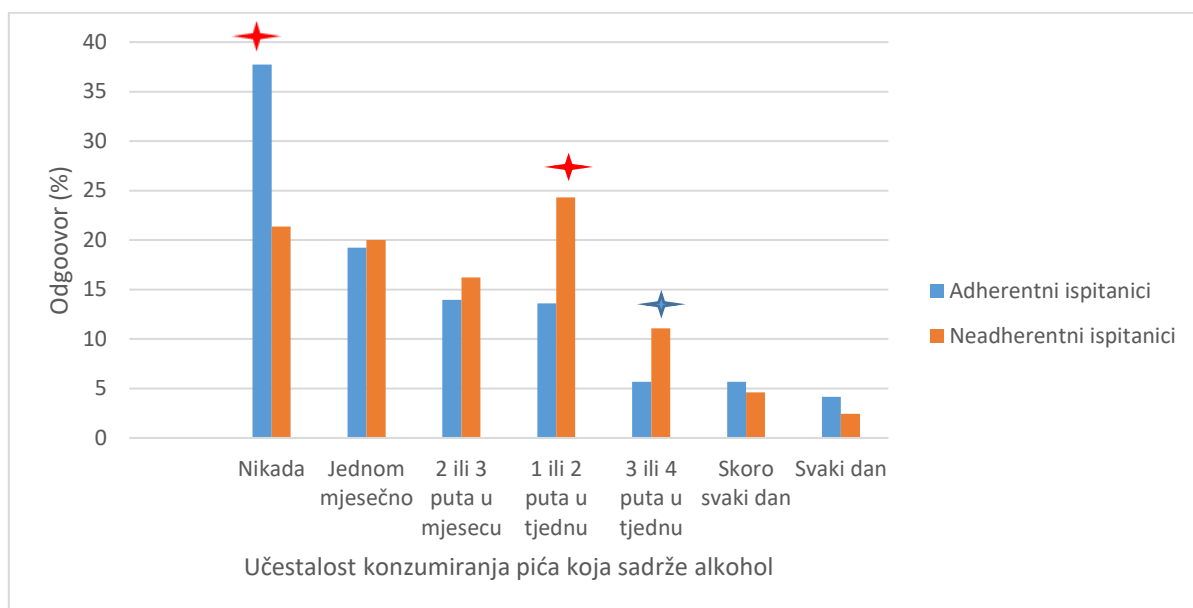
#### UTJECAJ KONZUMIRANJA PIĆA KOJA SADRŽE ALKOHOL NA ADHERENCIJU

Kad je u pitanju ponašanje ispitanika vezano za konzumiranje alkoholnih pića, gotovo polovina ispitanika se izjasnila da pića koja sadrže alkohol ne konzumiraju nikada ili konzumiraju samo jednom mjesečno. Manje od desetine ispitanika alkoholna pića konzumira svaki dan ili skoro svaki dan (slika 15.)



**Slika 15. Učestalost konzumiranja pića koja sadrže alkohol (npr. čaša vina, piva ili bilo kakav alkoholni napitak) kod svih ispitanika**

U skupini ispitanika koji nikada ne konzumiraju pića koja sadrže alkohol značajno je više adherentnih, dok značajno više neadherentnih konzumira pića koja sadrže alkohol 1 ili 2 puta tjedno odnosno 3 ili 4 puta tjedno ( $p < 0,001$  odnosno  $p = 0,017$ ) (slika 16.).



★  $p < 0,05$ , ★  $p < 0,001$  Razlike između adherentnih i neadherentnih ispitanika određene su hi-kvadrat testom

**Slika 16. Usporedba učestalosti konzumiranja pića koja sadrže alkohol kod adherentnih i neadherentnih ispitanika**

## UTJECAJ ODNOSA S LIJEČNIKOM OBITELJSKE MEDICINE NA ADHERENCIJU

Odnos između ispitanika i njegovog liječnika obiteljske medicine ispitan je pitanjima 1.- 9. u odjeljku J.

**Tablica 15. Odnos s liječnikom obiteljske medicine i usporedba tog odnosa između adherentnih i neadherentnih ispitanika**

Pitanje/tvrdnja	Svi		Adherentni		Neadherentni		p-vrijednost
	n	%	n	%	n	%	
Mogu se obratiti svom liječniku kad god imam neki osobni ili emocionalni problem	467	73,5	210	79,2	257	69,5	< 0,05
Odlazim liječniku na preventivne preglede	314	49,4	156	58,9	158	42,7	< 0,05
Moj liječnik zna hranim li se zdravo, pušim li, pijem li alkohol ili ne	413	65	186	70,2	227	61,3	< 0,05
Ponekad me moj liječnik ne sluša	228	35,9	72	27,2	156	42,2	< 0,05
Nije mi uvijek ugodno postavljati pitanja svom liječniku	269	42,4	99	37,4	170	45,9	< 0,05
Moj liječnik prati rješavanje mog problema (bilo izravno ili telefonski)	451	71	192	72,5	259	70	0,501
Moj liječnik zna koliko moja obitelj utječe na moje zdravlje	370	58,3	169	63,8	201	54,3	< 0,05
Moj liječnik mi uvijek razjašnjava rezultate laboratorijskih testova, rendgenskih snimaka i drugih specijalističkih nalaza	489	77	207	78,1	282	76,2	0,575
Primjećujem da se moj liječnik savjetuje i dobro surađuje s drugim zdravstvenim radnicima	440	69,3	187	70,6	253	68,4	0,556

Razlike između adherentnih i neadherentnih ispitanika određene su hi-kvadrat testom.

Analiza odgovora na ova pitanja pokazala je da adherentni ispitanici u značajnom većem broju od neadherentnih smatraju da se mogu obratiti svom liječniku kad god imaju neki osobni ili emocionalni problem, da liječnik poznaje njihove navike i zna kakav je utjecaj pacijentove obitelji na njegovo zdravlje. Također, oni češće odlaze na preventivne preglede. Neadherentni ispitanici u većem broju tvrde da im nije uvijek ugodno postavljati pitanja svom liječniku te da imaju osjećaj da ih njihov liječnik ne sluša. Gledano u cjelini, adherentni pacijenti imaju više povjerenja i bolji odnos s liječnikom (tablica 15.).

Pitanjem broj 10 u odjeljku J ispitivalo se utječe li na adherenciju duljina vremenskog perioda tijekom kojeg je pacijent liječen kod istog liječnika obiteljske medicine. Čak 75,4 % (n = 479) ispitanika liječilo se kod svog sadašnjeg liječnika obiteljske medicine više od 5 godina te je



među tim ispitanicima čak 83,8 % (n = 222) adherentnih i 69,5 % (n = 257) neadherentnih. Značajno više adherentnih pacijenata u odnosu na neadherentne se liječi kod svog sadašnjeg liječnika obiteljske medicine duže od 5 godina ( $p < 0,05$ ).

## UTJECAJ ODNOSA S LJEKARNIKOM NA ADHERENCIJU

Odnos između pacijenta i ljekarnika ispitivan je pitanjima 11., 12. i 13. u odjeljku J.

**Tablica 16. Odnos s ljekarnikom i usporedba tog odnosa između adherentnih i neadherentnih ispitanika**

Pitanje	Svi		Adherentni		Neadherentni		p-vrijednost
	n	%	n	%	n	%	
Ljekarnik pita uzimam li lijek prvi put	391	61,6	172	64,9	219	59,2	0,144
Ljekarnik pita da naglas ponovim kako treba uzimati lijek	145	22,8	77	29,1	68	18,4	< 0,05
Ljekarnik pokušava saznati preskačem li uzimanje terapije	265	41,7	99	37,4	166	44,9	0,059
Ljekarnika zanima moj stav o uzimanju propisanih lijekova	370	58,3	160	60,4	210	56,8	0,362
Ljekarnik objašnjava zašto je važno pridržavati se terapije	297	46,8	137	51,7	160	43,2	< 0,05
Ljekarnik detaljno objašnjava kako i kada uzeti lijek	363	57,2	161	60,8	202	54,6	0,122
Ljekarnik objašnjava smije li se terapija kombinirati s OTC-om	344	54,2	146	55,1	198	53,5	0,693
Ljekarnik savjetuje o načinima rješavanja nastalih poteškoća	277	43,6	123	46,4	154	41,6	0,230

OTC - "Over the counter" (bezreceptni lijek); Razlike između adherentnih i neadherentnih ispitanika određene su hi-kvadrat testom.

Iako je manje od četvrtine svih ispitanika odgovorilo da ih ljekarnik uvijek pita da naglas ponove kako treba uzimati lijek, adherentni ispitanici su u značajno većem broju potvrdno odgovorili na ovo pitanje. Po pitanju odnosa s ljekarnikom adherentni i neadherentni pacijenti su se razlikovali još samo u odgovoru na pitanje kojim se ispitivao utjecaj ljekarničkog savjetovanja o važnosti pridržavanja propisane terapije. Iako je manje od polovine svih ispitanika na ovo pitanje odgovorilo da ih ljekarnik uvijek savjetuje, među njima je značajno više adherentnih (tablica 16.).

Posljednjim pitanjem u upitniku ispitivalo se utječe li učestalost posjeta ljekarni na adherenciju u farmakoterapiji. Čak 71,7 % (n = 455) ispitanika posjećuje ljekarnu jednom ili više puta mjesečno, njih 18,7 % (n = 119) posjećuje je jednom ili više puta tjedno, a samo njih 9,6 % (n = 61) nekoliko puta godišnje. Međutim, adherentni i neadherentni ispitanici ne razlikuju se po pitanju učestalosti posjećivanja ljekarne ( $p = 0,578$ ).

## ADHERENCIJA ISPITANIKA S ARTERIJSKOM HIPERTENZIJOM

### DEMOGRAFSKE I SOCIJALNE KARAKTERISTIKE ISPITANIKA S DIJAGNOZOM ARTERIJSKE HIPERTENZIJE

Od ukupno 635 anketiranih ispitanika liječenih od kroničnih bolesti, najveći broj je, uz eventualne druge bolesti, bio liječen od arterijske hipertenzije (n = 361; 56,9 %). Demografske i socijalne karakteristike ispitanika s dijagnozom arterijske hipertenzije i usporedba sa svim ispitanicima prikazane su u tablici 17.

**Tablica 17. Demografske i socijalne karakteristike ispitanika s arterijskom hipertenzijom**

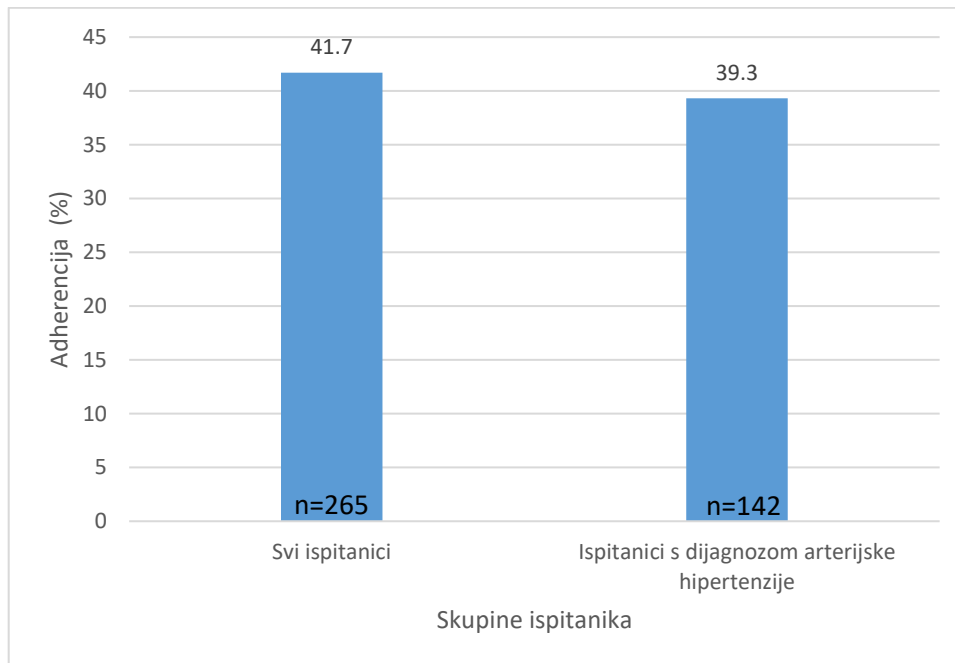
Demografske i socijalne karakteristike ispitanika		Svi n = 635		Liječeni od AH n = 361	
		n	%	n	%
Dob	26 - 35	50	7,9	8	2,2
	36 - 45	52	8,2	13	3,6
	46 - 55	122	19,2	70	19,4
	56 - 65	162	25,5	104	28,8
	66+	249	39,2	166	46
Spol	muški	257	40,5	168	46,5
	ženski	378	59,5	193	53,5
Zaposlenost	zaposlen/a	211	33,2	92	25,5
	nezaposlen/a	31	4,9	16	4,4
	umirovljenik/ica	357	56,2	240	66,5
	primatelj/ica socijalne pomoći	4	0,6	1	0,3
	student/ica	4	0,6	0	0
	domaćica	19	3	6	1,7
	poljoprivrednik/ica	6	0,9	4	1,1
	ostalo	3	0,5	2	0,6
Stručna sprema	VSS	238	37,5	127	35,2
	SSS	309	48,7	182	50,4
	osnovna škola	73	11,5	47	13
	drugo	15	2,4	5	1,4
Živi sam/a	da	119	18,7	68	18,8
	ne	516	81,3	293	81,2
Bračno stanje	oženjen/udata	396	62,4	235	65,1
	rastavljen/rastavljena	39	6,1	24	6,6
	udovac/udovica	122	19,2	81	22,4
	izvanbračna zajednica	19	3	6	1,7
	neoženjen/neudata	59	9,3	15	4,2

AH – arterijska hipertenzija

Broj ispitanika je rastao prema starijim dobnim skupinama. U skupini ispitanika liječenih od arterijske hipertenzije broj ispitanika starijih od 55 godina je još veći (n = 270; 74,8 %) nego u skupini svih ispitanika (n = 411; 64,7 %). U raspodjeli prema dobi, ispitanici s dijagnozom arterijske hipertenzije razlikuju se od svih ispitanika na način da u skupinama pacijenata od 26 do 35 i od 36 do 45 godina ima značajno manje pacijenata s dijagnozom arterijske hipertenzije

( $p < 0,001$  odnosno  $p < 0,05$ ), dok u skupini starijih od 66 godina ima značajno više pacijenata s dijagnozom arterijske hipertenzije ( $p < 0,05$ ) (tablica 17.).

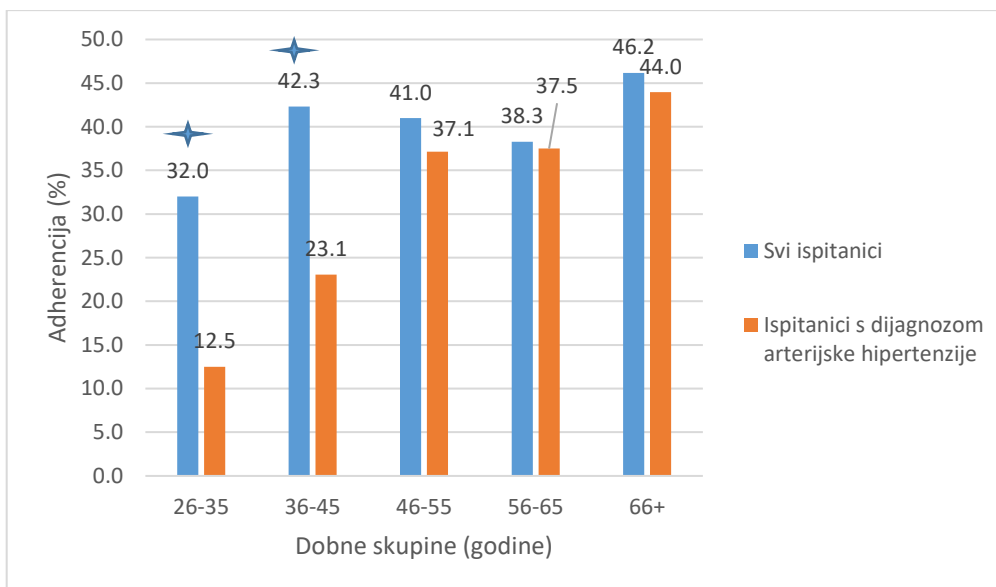
#### ISPITANICI PREMA ADHERENCIJI



**Slika 17. Usporedba adherencije ispitanika s dijagnozom arterijske hipertenzije i svih ispitanika**

Ispitanici koji se liječe od arterijske hipertenzije nešto su manje adherentni od ukupnog broja ispitanika, ali razlika nije statistički značajna ( $p = 0,459$ ) (slika 17.).

Svi ispitanici i ispitanici liječeni od arterijske hipertenzije koji pokazuju adherenciju međusobno se razlikuju u dobnoj distribuciji. U mlađim dobnim skupinama (od 26 do 35 i od 36 do 45 godina) ispitanici s dijagnozom arterijske hipertenzije su pokazali nižu adherenciju nego ispitanici istih dobnih skupina u cjelokupno promatranoj populaciji. U ostalim dobnim skupinama nema razlike u adherenciji pacijenata između ove dvije skupine (slika 18.).



✦  $p < 0,05$  Razlike između adherentnih i neadherentnih ispitanika određene su hi-kvadrat testom.

**Slika 18. Usporedba adherentnih ispitanika s arterijskom hipertenzijom i adherentnih ispitanika u cjelokupno ispitivanoj populaciji prema dobnim skupinama**

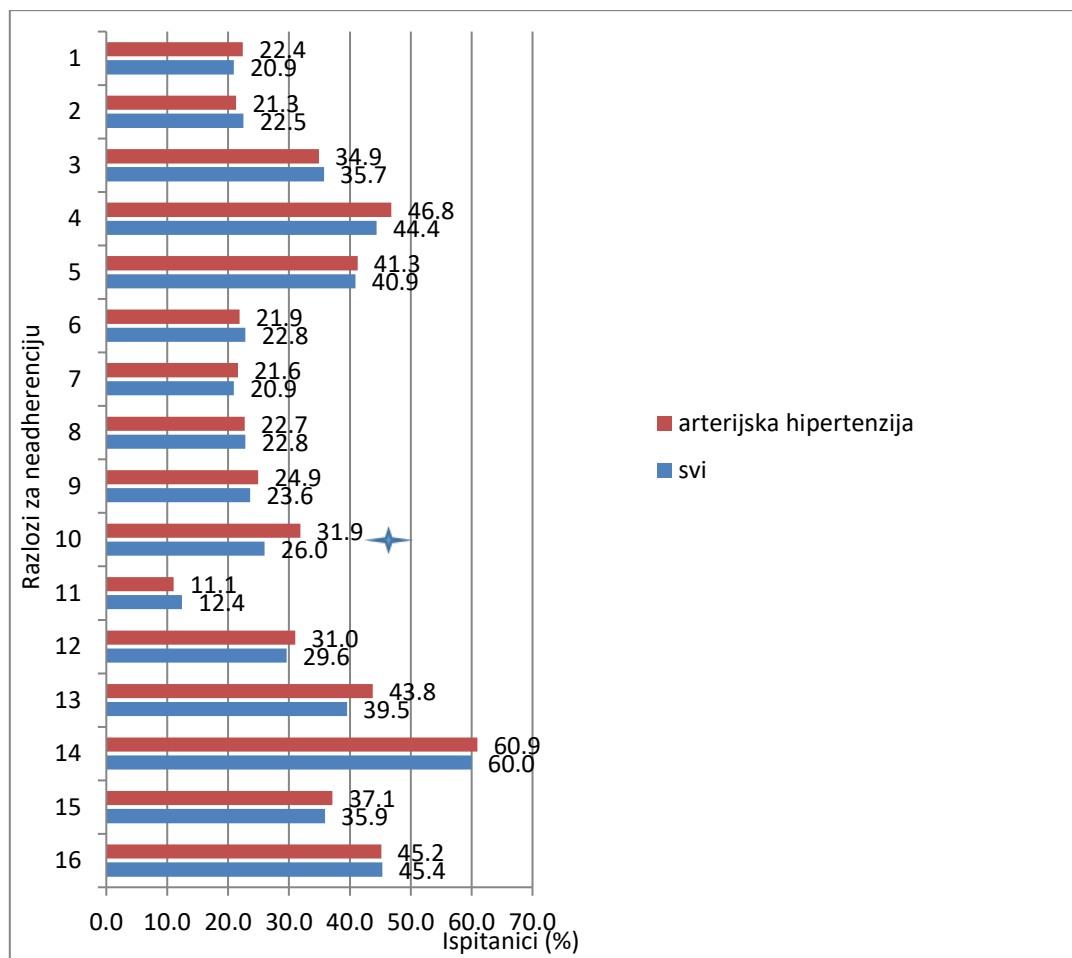
#### RAZLOZI ZA NEADHERENCIJU

Kod osoba s arterijskom hipertenzijom kao glavni razlog neuzimanja lijeka većina ispitanika, jednako kao i kod svih ispitanika, navodi zaboravnost, slijedi razlog da više nije imao lijeka jer ga je potrošio te da nije bio kod kuće. Pet vodećih razloga za neadherenciju pacijenata s primarnom hipertenzijom prikazano je u tablici 18.

**Tablica 18. Najčešći razlozi za neadherenciju kod ispitanika s arterijskom hipertenzijom**

Redoslijed	Razlozi neuzimanja lijeka	n	%
1.	Jer ste jednostavno zaboravili	220	60,9
2.	Jer više niste imali lijeka (jer ste ga potrošili)	169	46,8
3.	Jer niste bili kod kuće	163	45,2
4.	Jer uzimate više lijekova nekoliko puta dnevno	158	43,8
5.	Jer ste imali problema pri uzimanju lijeka u određeno vrijeme	149	41,3

U analizi svakog pojedinog razloga neuzimanja lijeka, kod 15 od 16 nabrojanih razloga nema statistički značajne razlike između svih ispitanika i onih oboljelih od arterijske hipertenzije. Statistički značajno veći broj pacijenata s dijagnozom arterijske hipertenzije izjasnio se da je razlog zašto u posljednjih mjesec dana nije uzeo propisanu terapiju bio taj što mu liječnik često mijenjao propisanu terapiju ( $p < 0,05$ ) (Slika 19.).



★  $p < 0,05$ ; Razlike između adherentnih i neadherentnih ispitanika određene su hi-kvadrat testom.

Legenda	Razlozi za neadherenciju
1	Jer Vam je lijek bio preskup
2	Jer ste se bojali da ćete postati ovisni o lijeku
3	Jer ste se osjećali dobro
4	Jer više niste imali lijeka (jer ste ga potrošili)
5	Jer ste imali problema pri uzimanju lijeka u određeno vrijeme (npr. uz jelo, na prazan želudac)
6	Jer ste se osjećali depresivno ili shrvano
7	Jer ste bili prehladeni
8	Jer Vam se spavalo kad ste trebali uzeti lijek
9	Jer ste imali osjećaj da je lijek otrovan/štetan
10	Jer Vam liječnik često mijenja propisanu terapiju
11	Jer niste željeli da netko primjeti da uzimate lijekove
12	Jer ste željeli izbjeći nuspojave
13	Jer uzimate više lijekova nekoliko puta dnevno
14	Jer ste jednostavno zaboravili
15	Jer niste mogli nabaviti propisani lijek zbog nestašice
16	Jer niste bili kod kuće

**Slika 19. Usporedba razloga za neadherenciju između svih ispitanika i onih s dijagnozom arterijske hipertenzije**

Analiza razloga neuzimanja lijeka po pojedinim dobnim skupinama kod liječenih od arterijske hipertenzije pokazuje da je u najstarijoj i najbrojnijoj dobnj skupini (66+; n = 166), kao i kod svih ostalih dobnih skupina, na prvom mjestu zaboravnost (n = 101, 60,8 %).

U dobnj skupini 66+, 42,2 % (n = 70) ispitanika kao razlog za neadherenciju navodi uzimanje više lijekova nekoliko puta dnevno (razlog koji je jedino u ovoj dobnj skupini tako često naveden), kao i da je lijek potrošen. Dalje slijedi problem s uzimanjem lijeka u određeno vrijeme (n = 62, 37,3 %). Razlog da pacijent nije bio kod kuće kod drugih je dobnih skupina na drugom mjestu, dok u dobnj skupini 66+ dijeli tek šesto i sedmo mjesto. Kod dobnj skupine od 56 do 65 godina drugo i treće mjesto zauzima razlog da pacijent nije bio kod kuće (n = 55, 52,9 %) te da je potrošio lijek (n=53, 51 %), a isti je redoslijed i kod dobnj skupine od 46 do 55 godina (tablica 19.). Ne postoji statistički značajna razlika u razlozima neuzimanja lijeka između pojedinih dobnih skupina za prva četiri najčešća razloga (p = 0,171), što i kod ispitanika koji se liječe od arterijske hipertenzije ukazuje na to da dob ne utječe na razloge neadherencije.

Distribucija četiri najčešća razloga za neadherenciju prema dobnim skupinama, kod svih ispitanika i ispitanika liječenih od arterijske hipertenzij prikazana je u tablici 19. Redoslijed učestalosti pojedinog razloga označen je brojevima od 1 do 7, gdje 1 znači da je taj razlog najčešći.

**Tablica 19. Redoslijed razloga neuzimanja lijeka po dobnim skupinama kod ispitanika s arterijskom hipertenzijom**

Razlozi neuzimanja lijeka	46 - 55	56 - 65	66+
Jer ste jednostavno zaboravili	1	1	1
Jer niste bili kod kuće	2	2	6 - 7
Jer više niste imali lijeka (jer ste ga potrošili)	3	3	3
Jer ste imali problema s uzimanjem lijeka u određeno vrijeme	4	5	4

Napomena: U dobnim skupinama 26 - 35 i 36 - 45 vrlo je mali broj pacijenata (8 i 13) pa te dobnj skupine nisu uključene u analizu.

#### ODNOS PREMA LIJEČENJU I ADHERENCIJA U TERAPIJI

Kada je u pitanju vlastita sposobnost uzimanja svih lijekova na način na koji je to liječnik objasnio, skupina liječenih od arterijske hipertenzije pokazivala je vrlo slične rezultate kao cjelokupna populacija ispitanika (tablica 20.), tako da se po tom pitanju skupina koja se liječi od hipertenzije ne razlikuje od ukupne ispitivane populacije. Većina ispitanika s arterijskom hipertenzijom odgovorila je vrlo slično kao i svi ispitanici - da je sigurna da će moći uzimati sve lijekove na način na koji im je to liječnik objasnio. Iako je broj osoba koje nisu sigurne mali, među njima je opet najveći broj neadherentnih, tj. još veći nego kod ukupno ispitivane

populacije. Neadherentni izjavljuju statistički značajno veću nesigurnost u sposobnost uzimanja prepisanih lijekova na način na koji im je to liječnik objasnio u odnosu na adherentne pacijente ( $p < 0,05$ ).

**Tablica 20. Mišljenje o sposobnosti uzimanja lijekova na propisani način ispitanika liječenih od arterijske hipertenzije**

Sigurnost u sposobnost uzimanja lijekova	Svi (AH) n = 361		Adherentni n = 142		Neadherentni n = 219	
	n	%	n	%	n	%
Nisam siguran	22	6,1	1	0,7	21	9,6
Siguran sam	339	93,9	141	99,3	198	90,4

AH - arterijska hipertenzija

U sljedećem pitanju od ispitanika se tražilo njihovo mišljenje o pozitivnom utjecaju liječenja na njihovo zdravlje (tablica 21.). Većina ispitanika liječenih od arterijske hipertenzije odgovorila je da je sigurna da će liječenje imati pozitivan utjecaj na njihovo zdravlje. Međutim, slično kao i kod svih ispitanika, neadherentni pacijenti u manjem postotku od adherentnih dijele mišljenje o pozitivnom utjecaju na zdravlje. S obzirom na to da razlika u odgovorima adherentnih i neadherentnih ispitanika nije statistički značajna, mišljenje o pozitivnom utjecaju liječenja na zdravlje ni u ovoj skupini ispitanika (ispitanici s dijagnozom arterijske hipertenzije) ne utječe na adherenciju.

**Tablica 21. Mišljenje o pozitivnom utjecaju propisane terapije na zdravlje ispitanika liječenih od arterijske hipertenzije**

Mišljenje o pozitivnom učinku liječenja	Svi (AH) n = 361		Adherentni n = 142		Neadherentni n = 219	
	n	%	n	%	n	%
Nisam siguran	19	5,3	3	2,1	16	7,3
Siguran sam	342	94,7	139	97,9	203	92,7

AH - arterijska hipertenzija

## ADHERENCIJA ISPITANIKA SA ŠEĆERNOM BOLESTI (OBJEDINJENI PODACI ZA ŠEĆERNU BOLEST TIP 1 I ŠEĆERNU BOLEST TIP 2)

### DEMOGRAFSKE KARAKTERISTIKE ISPITANIKA S DIJAGNOZOM ŠEĆERNE BOLESTI (ŠEĆERNA BOLEST TIP 1 I ŠEĆERNA BOLEST TIP 2)

Od ukupno 635 anketiranih ispitanika liječenih od kroničnih bolesti, pacijenti s dijagnozama (uz eventualne druge dijagnoze) šećerne bolesti tipa 1 i šećerne bolesti tipa 2 predstavljali su 18,9 % (n = 120) ukupno ispitivane populacije.

Demografske karakteristike ispitanika s dijagnozom šećerne bolesti (objedinjeni podaci za šećernu bolest tip 1 i šećernu bolest tip 2) i svih ispitanika prikazane su u tablici 22.

**Tablica 22. Demografske karakteristike ispitanika s dijagnozom šećerne bolesti**

Demografske karakteristike		Svi ispitanici n=635		Šećerna bolest n=120	
		n	%	n	%
Dobna skupina (godine)	26-35	50	7,9	6	5
	36-45	52	8,2	3	2,5
	46-55	122	19,2	10	8,5
	56-65	162	25,5	42	35
	66+	249	39,2	59	49,2
Spol	muški	257	40,5	64	53,3
	ženski	378	59,5	56	46,7

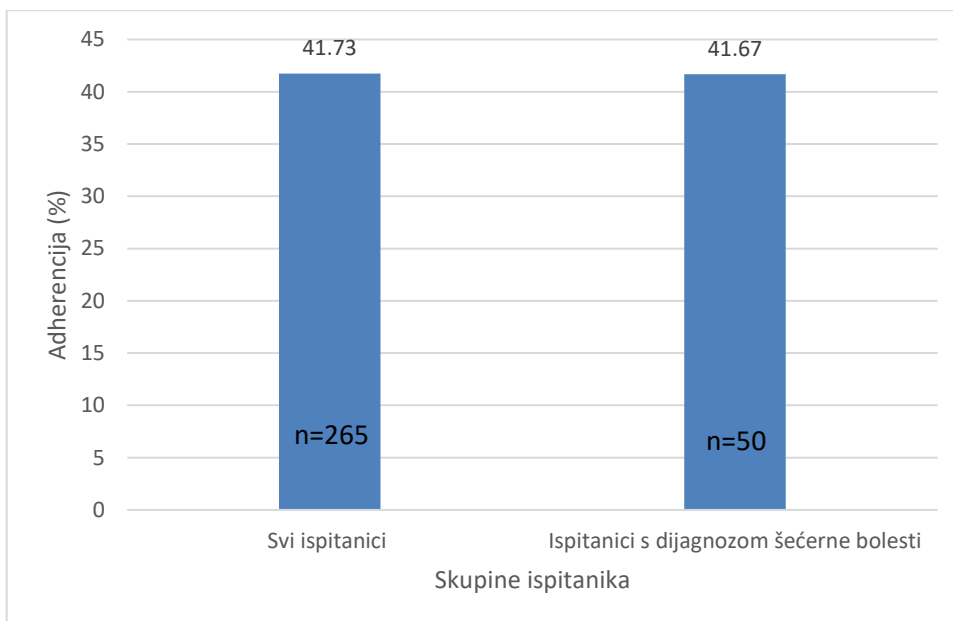
Broj ispitanika je rastao prema starijim dobnim skupinama. U skupini ispitanika liječenih od šećerne bolesti, broj starijih od 55 godina značajno je veći nego u skupini svih ispitanika ( $p < 0,001$ ).

### ISPITANICI PREMA ADHERENCIJI

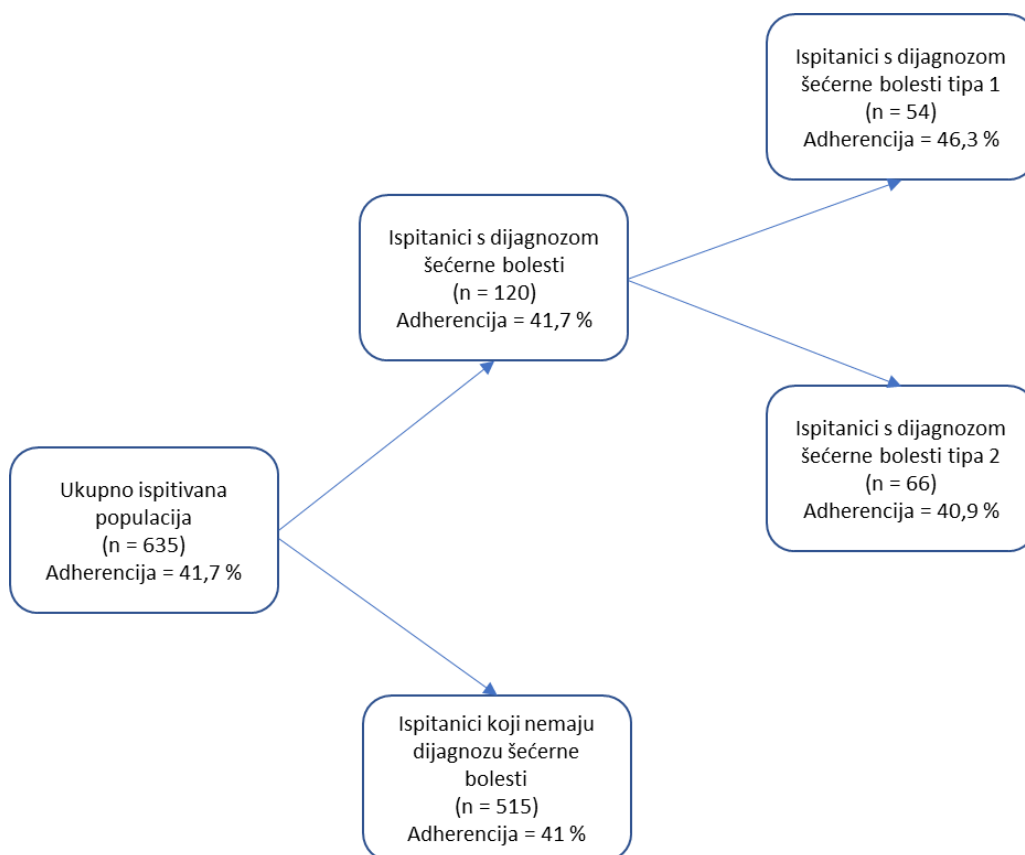
U ukupno ispitivanoj populaciji (n = 635) prevladavaju neadherentni pacijenti nad adherentnima (n = 370, 58,3 % vs. n = 265, 41,7 %), a taj isti omjer zabilježen je i u skupini pacijenata liječenih od šećerne bolesti (slika 20).

Adherencija ispitanika koji se liječe od šećerne bolesti ne razlikuje se od adherencije svih ispitanika ( $p = 0,989$ ).





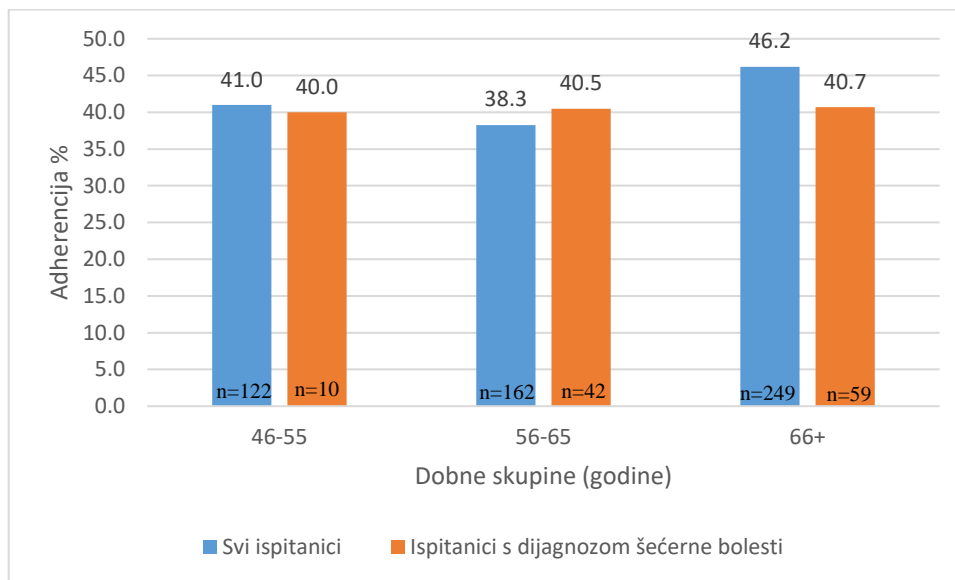
**Slika 20. Usporedba adherencije ispitanika s dijagnozom šećerne bolesti i svih ispitanika**



**Slika 21. Usporedba adherencije populacije svih pacijenata, populacije pacijenata s dijagnozom šećerne bolesti i pacijenata koji nemaju dijagnozu šećerne bolesti te pacijenata s dijagnozom šećerne bolesti tipa 1 i pacijenata s dijagnozom šećerne bolesti tipa 2**

Adherencija ispitanika s dijagnozom šećerne bolesti tipa 1 statistički se ne razlikuje od adherencije ispitanika s dijagnozom šećerne bolesti tipa 2 i ispitanika koji nemaju dijagnozu šećerne bolesti ( $p = 0,554$  odnosno  $p = 0,45$ ).

Analizom podataka o adherenciji pacijenata prema dobnim skupinama nije pronađena statistički značajna razlika u adherenciji između ukupne ispitivane populacije i populacije ispitanika liječenih od šećerne bolesti prema dobnim skupinama (slika 22.).



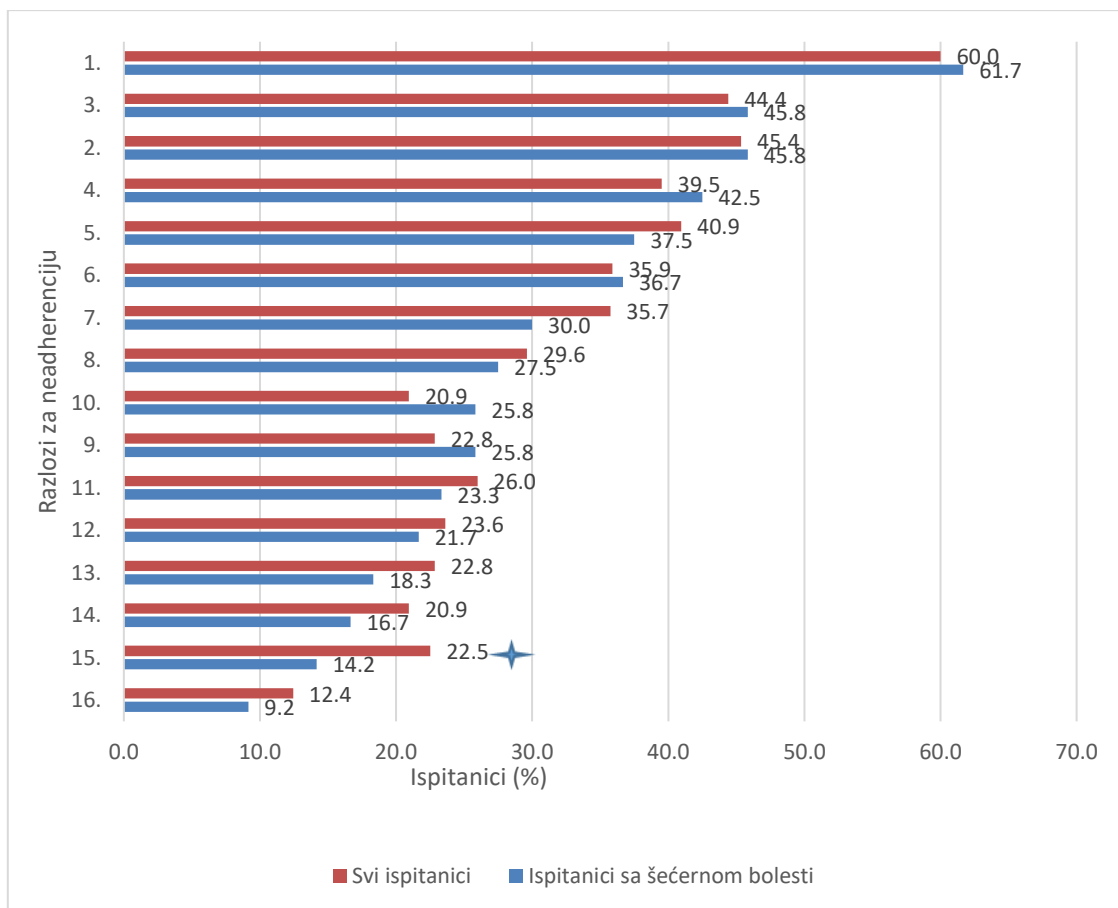
**Slika 22. Usporedba adherencije pacijenata s dijagnozom šećerne bolesti i svih ispitanika prema dobnim skupinama**

Napomena: U dobnim skupinama od 26 do 35 i od 36 do 45 godina broj pacijenata je bio vrlo mali (3 i 6) pa te dobne skupine nisu uključene u analizu.

## RAZLOZI ZA NEADHERENCIJU

Kod ispitanika liječenih od šećerne bolesti (objedinjeni podaci za šećernu bolest tip 1 i šećernu bolest tip 2) kao glavni razlog neuzimanja lijeka većina ispitanika, jednako kao i kod svih ispitanika, navodi zaboravnost (61,7 %;  $n = 74$ ). Zatim slijedi razlog da pacijent nije imao lijeka jer ga je potrošio i na trećem mjestu po učestalosti navođenja je razlog da nije bio kod kuće. Ovi i svi ostali razlozi prikazani su u padajućem redoslijedu prema učestalosti na slici 23.

Usporedbom razloga za neadherenciju između skupine svih ispitanika i ispitanika koji su liječeni od šećerne bolesti u 15 od 16 navedenih razloga nije pronađena statistički značajna razlika. Pacijenti s dijagnozom šećerne bolesti se u značajno manjem broju nego svi ispitanici boje da će postati ovisni o lijeku ( $p < 0,05$ ).



★  $p < 0,05$ ; Razlike između adherentnih i neadherentnih ispitanika određene su hi-kvadrat testom.

Legenda	Razlozi za neadherenciju
1	Jer ste jednostavno zaboravili
2	Jer niste bili kod kuće
3	Jer više niste imali lijeka (jer ste ga potrošili)
4	Jer uzimate više lijekova nekoliko puta dnevno
5	Jer ste imali problema pri uzimanju lijeka u određeno vrijeme (npr. uz jelo, na prazan želudac)
6	Jer niste mogli nabaviti propisani lijek zbog nestašice
7	Jer ste se osjećali dobro
8	Jer ste željeli izbjeći nuspojave
9	Jer ste se osjećali depresivno ili shrvano
10	Jer ste bili prehladeni
11	Jer Vam liječnik često mijenja propisanu terapiju
12	Jer ste imali osjećaj da je lijek otrovan/štetan
13	Jer Vam se spavalo kad ste trebali uzeti lijek
14	Jer Vam je lijek bio preskup
15	Jer ste se bojali da ćete postati ovisni o lijeku
16	Jer niste željeli da netko primjeti da uzimate lijekove

**Slika 23. Usporedba razloga za neadherenciju između svih ispitanika i onih s dijagnozom šećerne bolesti (objedinjeno šećerna bolest tip 1 i šećerna bolest tip 2)**

Analiza razloga za neadherenciju po pojedinim dobnim skupinama kod pacijenata liječenih od šećerne bolesti (objedinjeni podaci za šećernu bolest tip 1 i šećernu bolest tip 2) pokazuje da je u najstarijoj i najbrojnijoj dobnj skupini (66+; n = 59), kao i kod svih ostalih dobnih skupina, vodeći razlog zaboravnost (n = 37, 62,7 %). U dobnj skupini 66+ na drugom mjestu je nedostatak lijeka jer ga je pacijent potrošio (n = 25, 42,4 %), a zatim kao razlozi slijede činjenice da pacijent uzima više lijekova nekoliko puta dnevno (n = 24, 40,7 %), izbivanje iz kuće (n = 22, 37,3 %) te problem s uzimanjem lijeka u određeno vrijeme (n = 20, 33,9 %). Kod dobne skupine od 56 do 65 godina zaboravnost je također vodeći razlog za neadherenciju (n = 26, 61,9 %), a za njim s jednakom učestalošću (n = 20, 47,6 %) slijede izbivanje iz kuće i nedostatak lijeka jer ga je pacijent potrošio. Ne postoji statistički značajna razlika u razlozima neuzimanja lijeka između pojedinih dobnih skupina za prva četiri najčešća razloga, što i kod ispitanika koji se liječe od šećerne bolesti ukazuje da dob ne utječe na razloge za neadherenciju.

Distribucija četiri najčešća razloga za neadherenciju prema dobnim skupinama, kod svih ispitanika i ispitanika liječenih od šećerne bolesti prikazana je u tablici 23. Redoslijed učestalosti pojedinog razloga označen je brojevima od 1 do 7, gdje 1 znači da je taj razlog najčešći.

**Tablica 23. Distribucija razloga za neadherenciju prema dobnim skupinama kod ispitanika sa šećernom bolešću i usporedba sa svim ispitanicima**

Razlozi za neadherenciju	46 - 55		56 - 65		66+	
	Svi	ŠB	Svi	ŠB	Svi	ŠB
Jer ste jednostavno zaboravili	1	2	1	1	1	1
Jer niste bili kod kuće	2	1	2	2 - 3	5	4
Jer više niste imali lijeka (jer ste ga potrošili)	3	3	3	2-3	2	2
Jer ste imali problema pri uzimanju lijeka u određeno vrijeme (npr. uz jelo, na prazan želudac)	4	6-7	5	4-5	4	6-7

Svi - cijela ispitivana populacija (svi ispitanici)

ŠB - populacija ispitanika liječenih od šećerne bolesti

\* U dobnim skupinama od 26 do 35 i od 36 do 45 vrlo je mali broj pacijenata (6 i 3) pa te dobne skupine nisu uključene u tablicu.

## ODNOS ISPITANIKA PREMA LIJEČENJU I ADHERENCIJA

Vezano za pitanje o vlastitoj sposobnosti uzimanja lijekova na propisani način, ispitanici liječeni od šećerne bolesti se ponašaju vrlo slično kao i skupina svih ispitanika (tablica 24.). Veliki je broj ispitanika ( $n = 112$ , 93,3 %) siguran da će moći uzimati lijekove na propisani način. Iako je broj ispitanika koji nisu sigurni da će moći uzimati terapiju na propisani način mali ( $n = 8$ , 6,7 %), oni svi pripadaju skupini neadherentnih pacijenata.

**Tablica 24. Mišljenje ispitanika liječenih od šećerne bolesti o sposobnosti uzimanja lijekova na propisani način prema dobi i usporedba s ukupno ispitivanom populacijom**

Stav*	Adherentni i neadherentni				Adherentni				Neadherentni			
	Svi		ŠB		Svi		ŠB		Svi		ŠB	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Nisam	33	5,2	8	6,7	3	1,1	0	0	30	8,1	8	11,4
Siguran	602	94,8	112	93,3	262	98,9	50	100	340	91,9	62	88,6
Ukupno	635	100	120	100	265	100	50	100	370	100	70	100

\*Stav o vlastitoj sposobnosti uzimanja lijekova na propisani način

Svi – cijela ispitivana populacija (svi ispitanici)

ŠB - populacija ispitanika liječenih od šećerne bolesti

Kao i u ukupno ispitivanoj populaciji, i u skupini ispitanika liječenih od šećerne bolesti neadherentni ispitanici su bili statistički značajno nesigurniji u vlastitu sposobnost uzimanja lijekova na način na koji im je liječnik propisao (ukupno ispitivana populacija  $p < 0,01$ , populacija ispitanika liječenih od šećerne bolesti  $p < 0,05$ ) (tablica 24).

Na pitanje u kojem se od ispitanika tražilo njihovo mišljenje o pozitivnom utjecaju liječenja na njihovo zdravlje (tablica 25.), kao i kod ukupno ispitivane populacije, i u populaciji ispitanika koji se liječe od šećerne bolesti, većina ispitanika ( $n = 114$ , 95 %) je odgovorila da je sigurna da će liječenje imati pozitivan utjecaj na njihovo zdravlje. Iako neadherentni pacijenti u manjem postotku od adherentnih dijele mišljenje o pozitivnom utjecaju na zdravlje (92,9 % vs. 98 %), ova razlika nije statistički značajna. Ni u ovoj skupini pozitivno mišljenje o liječenju nije utjecalo na adherenciju.

**Tablica 25. Mišljenje o pozitivnom utjecaju propisane terapije na zdravlje ispitanika liječenih od šećerne bolesti i usporedba s ukupno ispitivanom populacijom**

Mišljenje *	Svi				Adherentni				Neadherentni			
	UIP		ŠB		Svi		ŠB		Svi		ŠB	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Nisam	40	6,3	6	5	10	3,8	1	2	30	8,1	5	7,1
Siguran	595	93,7	114	95	255	96,2	49	98	340	91,9	65	92,9
Ukupno	635	100	120	100	265	100	50	100	370	100	70	100

\* Mišljenje o pozitivnom utjecaju propisane terapije

UIP- ukupno ispitivana populacija (svi ispitanici)

ŠB - populacija ispitanika liječenih od šećerne bolesti

Svi = adherentni i neadherentni

## **RAZLOZI NEADHERENCIJE KOD OSTALIH NAJČEŠĆIH KRONIČNIH BOLESTI**

### **POREMEĆAJI METABOLIZMA LIPOPROTEINA I OSTALE LIPIDEMIJE (E78)**

Kod osoba s poremećajem metabolizma lipoproteina i ostalim lipidemijama (n = 125) kao glavni razlog neuzimanja lijeka većina ispitanika, jednako kao i kod svih ispitanika, navodi zaboravnost. Slijedi razlog da nije bio kod kuće te razlog da je potrošio lijek. Ovi i svi ostali razlozi prikazani su u tablici 26. prema padajućem redoslijedu učestalosti.

**Tablica 26. Redoslijed razloga za neuzimanje lijeka kod ispitanika s poremećajima metabolizma lipoproteina i ostale lipidemije (E78)**

Redoslijed	Razlozi neuzimanja lijeka	n	%
1.	Jer ste jednostavno zaboravili	78	62,4
2.	Jer niste bili kod kuće	61	48,8
3.	Jer više niste imali lijeka (jer ste ga potrošili)	54	43,2
4.	Jer uzimate više lijekova nekoliko puta dnevno	50	40
5.	Jer ste imali problema s uzimanjem lijeka u određeno vrijeme	48	38,4
6.	Jer niste mogli nabaviti propisani lijek zbog nestašice	44	35,2
7.	Jer ste se osjećali dobro	44	35,2
8.	Jer Vam liječnik često mijenja terapiju	34	27,2
9.	Jer ste željeli izbjeći nuspojave	33	26,4
10.	Jer ste imali osjećaj da je lijek otrovan/štetan	31	24,8
11.	Jer Vam se spavalo kad ste trebali uzeti lijek	27	21,6
12.	Jer ste se bojali da ćete postati ovisni o lijeku	27	21,6
13.	Jer Vam je lijek bio preskup	22	17,6
14.	Jer ste se osjećali depresivno ili shrvano	17	13,6
15.	Jer ste bili prehladeni	16	12,8
16.	Jer niste željeli da netko primijeti da uzimate lijek	13	10,4

## BOL U LEĐIMA (M54)

Kod osoba s dijagnozom dorzalgije (n = 74) kao glavni razlog neuzimanja lijeka većina ispitanika, jednako kao i kod svih ispitanika, navodi zaboravnost. Slijedi razlog da nije bio kod kuće te razlog da je potrošio lijek. Ovi i svi ostali razlozi prikazani su u tablici 27. prema padajućem redoslijedu učestalosti.

**Tablica 27. Redoslijed razloga za neuzimanje lijekova kod ispitanika s boli u leđima (M54)**

Redoslijed	Razlozi neuzimanja lijeka	n	%
1.	Jer ste jednostavno zaboravili	47	63,5
2.	Jer niste bili kod kuće	37	50
3.	Jer više niste imali lijeka (jer ste ga potrošili)	36	48,6
4.	Jer niste mogli nabaviti propisani lijek zbog nestašice	35	47,3
5.	Jer ste imali problema s uzimanjem lijeka u određeno vrijeme	34	45,9
6.	Jer ste se osjećali dobro	31	41,9
7.	Jer uzimate više lijekova nekoliko puta dnevno	29	39,2
8.	Jer ste željeli izbjeći nuspojave	24	32,4
9.	Jer ste imali osjećaj da je lijek otrovan/štetan	24	32,4
10.	Jer Vam se spavalo kad ste trebali uzeti lijek	22	29,7
11.	Jer ste se bojali da ćete postati ovisni o lijeku	22	29,7
12.	Jer Vam je lijek bio preskup	21	28,4
13.	Jer Vam liječnik često mijenja terapiju	19	25,7
14.	Jer ste se osjećali depresivno ili shrvano	18	24,3
15.	Jer ste bili prehladeni	16	21,6
16.	Jer niste željeli da netko primijeti da uzimate lijek	9	12,2

## DEPRESIVNE EPIZODE (F32)

Kod osoba s depresivnim epizodama (n = 46) kao glavni razlog neuzimanja lijeka većina ispitanika, jednako kao i kod svih ispitanika, navodi zaboravnost. Slijedi razlog da je imao problema s uzimanjem lijeka u određeno vrijeme te razlog da nije mogao nabaviti lijek zbog nestašice. Ovi i svi ostali razlozi prikazani su u tablici 28. prema padajućem redoslijedu učestalosti.

**Tablica 28. Redoslijed razloga za neuzimanje lijeka kod ispitanika s depresivnim epizodama (F32)**

Redoslijed	Razlozi neuzimanja lijeka	n	%
1.	Jer ste jednostavno zaboravili	29	63
2.	Jer ste imali problema s uzimanjem lijeka u određeno vrijeme	27	58,7
3.	Jer niste mogli nabaviti propisani lijek zbog nestašice	24	52,2
4.	Jer ste se osjećali dobro	23	50
5.	Jer niste bili kod kuće	22	47,8
6.	Jer uzimate više lijekova nekoliko puta dnevno	22	47,8
7.	Jer više niste imali lijeka (jer ste ga potrošili)	22	47,8
8.	Jer ste se bojali da ćete postati ovisni o lijeku	21	45,7
9.	Jer Vam liječnik često mijenja terapiju	18	39,1
10.	Jer ste se osjećali depresivno ili shrvano	18	39,1
11.	Jer ste željeli izbjeći nuspojave	17	37
12.	Jer Vam se spavalo kad ste trebali uzeti lijek	17	37
13.	Jer Vam je lijek bio preskup	17	37
14.	Jer ste imali osjećaj da je lijek otrovan/štetan	13	28,3
15.	Jer ste bili prehladeni	12	26,1
16.	Jer niste željeli da netko primijeti da uzimate lijek	11	23,9

## 4.2. ODNOS LJEKARNIKA PREMA PACIJENTU (UPITNIK ZA LJEKARNIKE)

Upitnikom za ljekarnike koji je sadržavao 21 pitanje ispitivano je kakva je praksa ljekarnika vezano za savjetovanje pacijenta o načinu uzimanja terapije, kombiniranju lijekova s drugim propisanim lijekovima i bezreceptnim proizvodima, adherenciji, načinu rješavanja nuspojava, zatim odnos ljekarnika s liječnikom obiteljske medicine, mišljenje ljekarnika o čimbenicima koji utječu na adherenciju, aktivnosti ispitivanog ljekarnika vezano za adherenciju te ljekarnikovo mišljenje o vlastitom znanju o lijekovima, kao i o pacijentovom znanju o lijekovima.



**Tablica 29. Demografske karakteristike ljekarnika (ispitanika) i karakteristike ljekarni u kojima rade**

Demografske karakteristike		n	%
Dob	≤ 35	32	38,1
	36 - 45	20	23,8
	46 - 55	23	27,4
	56 - 65	9	10,7
Spol	ženski	81	96,4
	muški	3	3,6
Tip ljekarne	privatna	56	67,5
	Zagrebačke gradske	22	26,5
	zakup	5	6
Odvojena prostorija za savjetovanje	da	32	38,1
	ne	52	61,9
Titula na radnoj odjeći	da	67	79,8
	ne	17	20,2

## USPOREDBA STAVOVA PACIJENATA I LJEKARNIKA O SAVJETOVANJU PACIJENTA

Odnos između ljekarnika i pacijenta bio je definiran kroz osam pitanja i savjeta (tablica 30.).

**Tablica 30. Usporedba pacijenata i ljekarnika koji su na pitanja vezano za ljekarnikovu savjetodavnu ulogu i ulogu u procjeni adherencije odgovorili da ljekarnik uvijek pita, savjetuje...**

Pitanje/savjet	Pacijenti*		Ljekarnici**		p-vrijednost
	n	%	n	%	
Ljekarnik pita uzima li se lijek po prvi put	391	64,9	61	72,6	< 0,05
Ljekarnik pita da se naglas ponovi kako treba uzimati lijek	145	29,1	13	15,9	0,151
Ljekarnik pokušava saznati preskače li se uzimanje terapije i zašto	265	41,7	24	28,9	<0,05
Ljekarnika zanima stav pacijenta o uzimanju propisanih lijekova	370	58,3	31	38,3	< 0,001
Ljekarnik savjetuje zašto je važno pridržavati se terapije	297	46,8	63	75,9	< 0,001
Ljekarnik detaljno (usmeno i pismeno) objašnjava kako i kada uzeti lijek	363	57,2	76	91,6	< 0,05
Ljekarnik savjetuje smije li se propisana terapija kombinirati s OTC-om	344	54,2	57	71,7	< 0,05
Ljekarnik savjetuje o načinima rješavanja nastalih poteškoća	277	43,6	41	50,6	0,233

Razlike između ljekarnika i pacijenata određene su hi-kvadrat testom.

\* odgovori 635 pacijenata iz Upitnika za pacijente kojim se ispitivala adherencija pacijenata u okviru projekta „Promicanje ustrajnosti u primjeni terapije“

\*\* odgovori 84 ljekarnika iz Upitnika za ljekarnike koji je imao 21 pitanje, a koji se koristio u okviru projekta „Promicanje ustrajnosti u primjeni terapije“

Analizom odgovora ljekarnika i pacijenata ustanovljeno je da se njihovi odgovori značajno razlikuju na šest od osam postavljenih pitanja.

Ljekarnici u značajno većem broju od pacijenata tvrde da uvijek pitaju pacijente uzimaju li lijek prvi put, da im detaljno objašnjavaju kako i kada treba uzimati propisani lijek, savjetuju ih o važnosti pridržavanja terapije, kao i o mogućnosti kombiniranja propisanih lijekova s lijekovima koji se kupuju bez recepta. Obrnuta je situacija zabilježena u odgovorima na pitanje o zainteresiranosti ljekarnika o stavu pacijenta o uzimanju propisanih lijekova, gdje značajno više pacijenata tvrdi da njihov stav zanima ljekarnika. Također, pacijenti u značajno većem broju nego ljekarnici tvrde da ljekarnik uvijek pokušava saznati preskaču li uzimanje propisanog lijeka i zašto.

Samo se 10 ljekarnika (11,9 %) izjasnilo da savjetuje pacijente o svim pitanjima koja su bila postavljena u anketi (savjet o važnosti pridržavanja terapije, pismeno i usmeno objašnjenje o načinu uzimanja, pojašnjenje posljedica kombiniranja s OTC lijekovima te predlaganje načina rješavanja nuspojava).

#### TRAJANJE SAVJETOVANJA PACIJENTA PRI IZDAVANJU LIJEKA

Istraživanjem je obuhvaćeno i ljekarnikovo savjetovanje pacijenta koje se obavlja tijekom izdavanja lijeka, a čije je prosječno trajanje u minutama bilježio sam ljekarnik. Prema navodima ljekarnika prosječno trajanje savjetovanja pacijenta pri izdavanju lijeka koji mu je propisan prvi put iznosilo je 4,7 minuta, a kod ponovnog izdavanja istog lijeka 1,7 minuta.

Kod ponovnog izdavanja istog lijeka vrijeme savjetovanja iznosi otprilike trećinu vremena koje ljekarnik posveti savjetovanju pacijenta kod prvog uzimanja lijeka (vrijeme savjetovanja kod ponovnog izdavanja istog lijeka iznosi 36,2 % vremena savjetovanja kod prvog uzimanja lijeka). Trajanje savjetovanja kod 10 ljekarnika koji su se izjasnili da savjetuju pacijente o svim pitanjima koja su bila postavljena u anketi (savjet o važnosti pridržavanja terapije, pismeno i usmeno objašnjenje o načinu uzimanja lijeka, pojašnjenje posljedica kombiniranja s OTC lijekovima te predlaganje načina rješavanja nuspojava) iznosilo je kod prvog uzimanja lijeka 5,36 minuta, a kod ponovljenog 2,21 minutu što ukazuje na veću pažnju koju su posvećivali pacijentu za razliku od ostalih ljekarnika, iako ta razlika nije statistički značajna ( $p = 0,333$ ).

## LJEKARNIKOVA OCJENA ČIMBENIKA KOJI UTJEČU NA ADHERENCIJU PACIJENTA I PACIJENTOVOG ZNANJA O LIJEKOVIMA

Ljekarnici su ocjenjivali čimbenike koji utječu na adherenciju na način da su im dodijelili ocjene od 1 (čimbenik s najviše utjecaja) do 9 (čimbenik s najmanje utjecaja). Ljekarnici su ocjenili da su najznačajniji čimbenici koji utječu na adherenciju vrsta bolesti i odnos s liječnikom, dok savjet ljekarnika i strah od nuspojava najmanje utječu na adherenciju (tablica 31). Ljekarnici koji su se izjasnili da savjetuju pacijente o svim pitanjima koja su bila postavljena u anketi (njih 10; 11,9 %), svoj su savjet kao čimbenik koji utječe na adherenciju ocijenili ocjenom 5 (3 - 7), što je u okviru ocjene svih ljekarnika 5 (3 - 6).

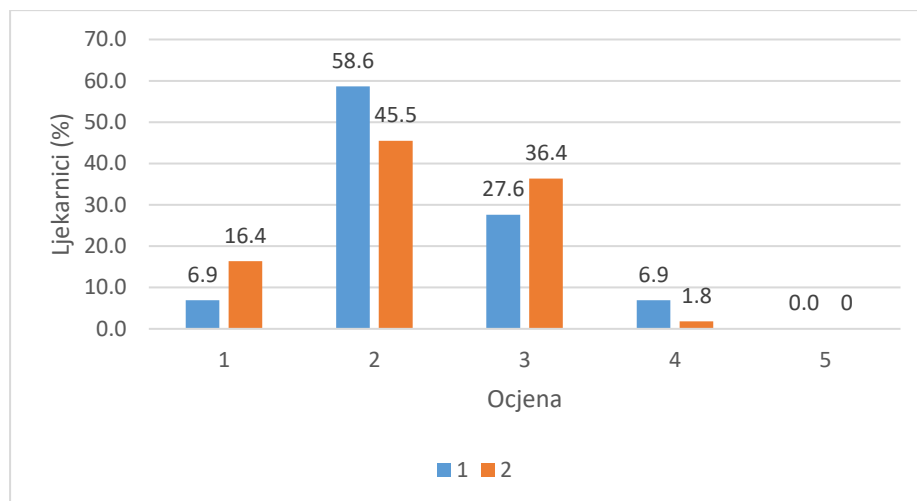
**Tablica 31. Čimbenici koji utječu na adherenciju (prema ocjeni ljekarnika)\***

Čimbenik	Ocjena (medijan, raspon)
Strah od bolesti	3 (1 - 5)
Vrsta bolesti	2 (1 - 3)
Psihički profil pacijenta	3 (2 - 6)
Obrazovanje pacijenta	3 (1 - 5)
Odnos s liječnikom	2 (1 - 4)
Savjet ljekarnika	5 (3 - 6)
Strah od štetnih posljedica lijeka	6 (4 - 8)
Cijena lijeka	4 (3 - 6)

\* Ljekarnici su utjecaj pojedinog čimbenika ocjenjivali ocjenama od 1 (najveći utjecaj) do 9 (najmanji utjecaj)

## PROSJEČNO ZNANJE PACIJENATA O LIJEKOVIMA PREMA OCJENI LJEKARNIKA

Ljekarnici su prosječno znanje svojih pacijenata o lijekovima ocjenjivali ocjenama od 1 (nedovoljno) do 5 (izvršno). Prosječna ocjena koju su ljekarnici dali pacijentima vezano za njihovo prosječno znanje o lijekovima iznosila je 2,25. Na slici 24. prikazano je kako su ljekarnici ocijenili pacijentovo znanje o lijekovima ovisno o učestalosti savjetovanja pacijenata.



Legenda:

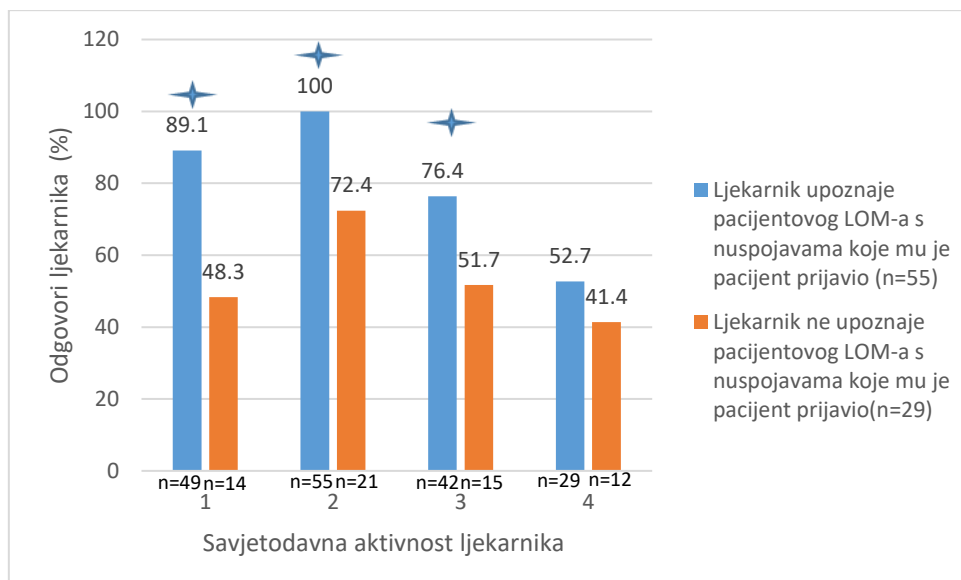
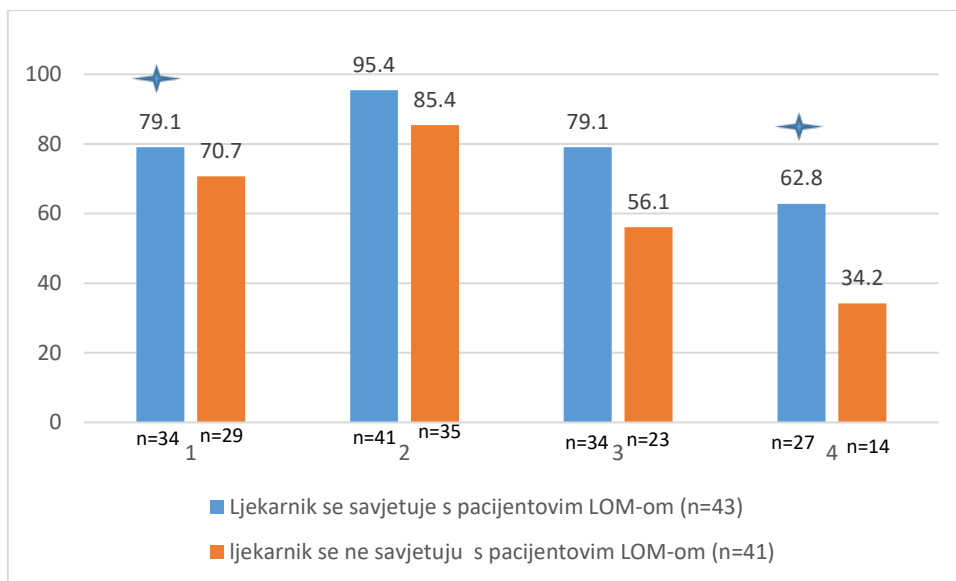
1	Ljekarnici su svaki put, osim ako je pacijent naglasio da ne treba, savjetovali pacijenta o važnosti pridržavanja terapije, pismeno i usmeno objašnjavali o načinu uzimanja lijeka, pojašnjavali posljedice kombiniranja s OTC lijekovima, predlagali načine rješavanja nuspojava
2	Navedeno pod 1. Ljekarnici su činili ponekad, osim ako pacijent naglasi da ne treba, samo ukoliko pacijent to zatraži ili to nisu nikada činili

**Slika 24. Ljekarnikove ocjene pacijentova znanja o lijekovima ovisno o učestalosti savjetovanja pacijenata**

Ne postoji razlika između ocjena kojima su ljekarnici ocijenili pacijentovo znanje o lijekovima, bez obzira jesu li uvijek davali pacijentima savjete vezane za uzimanje lijekova ili su to činili ponekad / samo na zahtjev pacijenta ili nikad ( $p = 0,287$ ).

**ODNOS LJEKARNIK - LIJEČNIK OBITELJSKE MEDICINE**

Odnosu između ljekarnika i pacijentova liječnika obiteljske medicine posvećena je posebna pozornost pa se ljekarnika pitalo savjetuje li se s pacijentovim liječnikom u slučaju da zamijeti probleme koje pacijent ima zbog neredovitog uzimanja terapije te upoznaje li liječnika s nuspojavama koje je pacijent prijavio ljekarniku. Analizom odgovora vezanih za ovaj odnos došlo se do saznanja da se polovina anketiranih ljekarnika ( $n = 43, 51,2 \%$ ) savjetuje s pacijentovim liječnikom u slučaju da zamijeti probleme koje pacijent ima zbog neredovitog uzimanja terapije, dok čak dvije trećine ljekarnika ( $n = 55; 65,5 \%$ ) navodi da kontaktira pacijentovog liječnika obiteljske medicine te ga upoznaje s nuspojavama koje pacijent prijavi ljekarniku. Uspoređivani su odgovori ljekarnika koji se savjetuju i koji se ne savjetuju s pacijentovim liječnikom, odnosno koji upoznaju i koji ne upoznaju pacijentovog liječnika obiteljske medicine o nuspojavama koje mu je pacijent prijavio s odgovorima vezanim za ljekarnikovo savjetovanje pacijenata (slika 25.).



★  $p < 0,05$ ; Razlike između adherentnih i neadherentnih ispitanika određene su hi-kvadrat testom.

Legenda:	
1.	Pacijenta svaki put savjetujete o važnosti pridržavanja terapije
2.	Pacijentu svaki put detaljno objašnjavate kako i kada treba uzeti propisani lijek
3.	Pacijentu svaki put objašnjavate posljedice kombiniranja bezreceptnih lijekova s
4.	Pacijentu svaki put predlažete načine rješavanje nuspojava nastalih zbog uzimanja

**Slika 25. Usporedba savjetodavne aktivnosti ljekarnika ovisno o odnosu ljekarnika s pacijentovim liječnikom obiteljske medicine (LOM)**

Utvrđeno je da ljekarnici koji se savjetuju s pacijentovim liječnikom u slučaju da zamijete probleme koje pacijent ima zbog neredovitog uzimanja terapije u značajno većem broju predlažu načine rješavanja nuspojava nastalih zbog uzimanja propisane terapije kao i objašnjavaju posljedice kombiniranja bezreceptnih lijekova s propisanom terapijom u odnosu na ljekarnike koji se ne savjetuju s pacijentovim liječnikom ( $p < 0,05$ ). Međutim, iako su ovi ljekarnici kontaktirali liječnika baš zato što su primjetili da pacijent ima probleme jer ne uzima redovito lijekove, po pitanjima savjetovanja o važnosti pridržavanja terapije i detaljnog objašnjavanja kako i kada treba uzeti propisanu terapiju nisu se razlikovali od ljekarnika koji se ne savjetuju s pacijentovim liječnikom obiteljske medicine ( $p = 0,378$  odnosno  $p = 0,119$ ).

Ljekarnici koji obavještavaju pacijentovog liječnika vezano za nuspojave koje im je pacijent prijavio u značajno većem broju savjetuju pacijente vezano za pravilno i redovito uzimanje lijeka (o važnosti pridržavanja terapije; kako i kada uzeti propisanu terapiju; o posljedicama kombiniranja s bezreceptnim lijekovima) od ljekarnika koji pacijentovog liječnika ne obavještavaju o nuspojavama koje im je pacijent prijavio ( $p < 0,05$ ).

#### **4.3.MJERENJE ADHERENCIJE KORISTEĆI LJEKARNIČKE BAZE PODATAKA**

U istraživanje je bilo uključeno 150 ispitanika oboljelih od kroničnih bolesti za koje su podizali propisane recepte u ljekarni (lijekovi su bili propisani na papirnatom ponovljivom receptu).

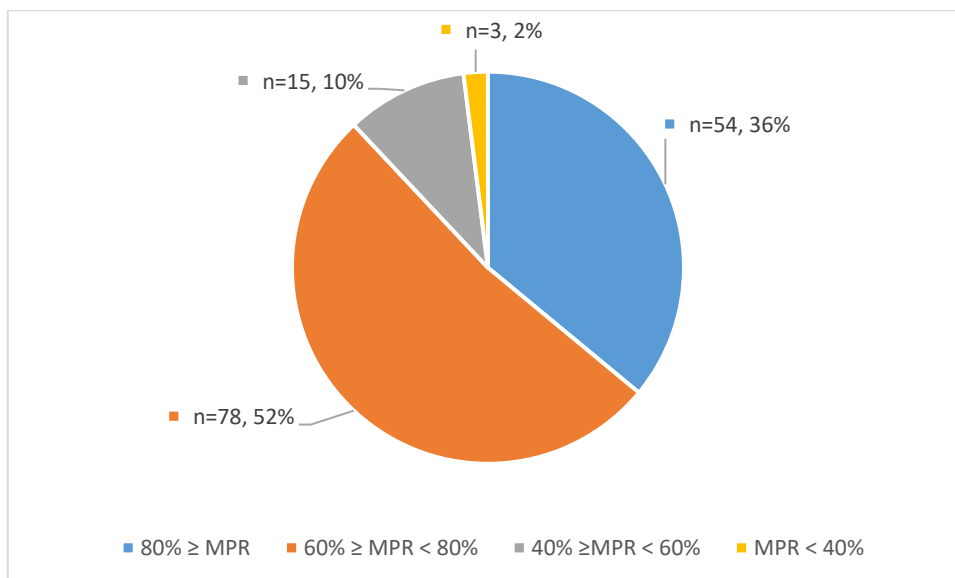
Demografske karakteristike ispitanika prikazane su u tablici 32.

**Tablica 32. Demografske karakteristike ispitanika**

Demografske		n	%
Dob	18 – 39	4	2,7
	40 - 49	11	7,3
	50 - 59	22	14,7
	60+	113	75,3
Spol	ženski	66	44
	muški	84	56

#### **ADHERENCIJA U TERAPIJI KRONIČNIH BOLESTI NA TEMELJU IZRAČUNATOG OMJER POSJEDOVANJA LIJEKA PREMA PROPISANOJ DOZI (MPR)**

Računanjem omjera posjedovanja lijeka prema propisanoj dozi (MPR), na osnovi podataka o trima uzastopnim podizanjima lijekova, utvrđeno je da je većina pacijenata uključenih u ovo istraživanje bila neadherentna ( $n = 96, 64 \%$ ). Pacijenti su se smatrali neadherentnima ukoliko je  $MPR < 80 \%$  (slika 26.).



**Slika 26. Adherencija prema MPR vrijednostima**

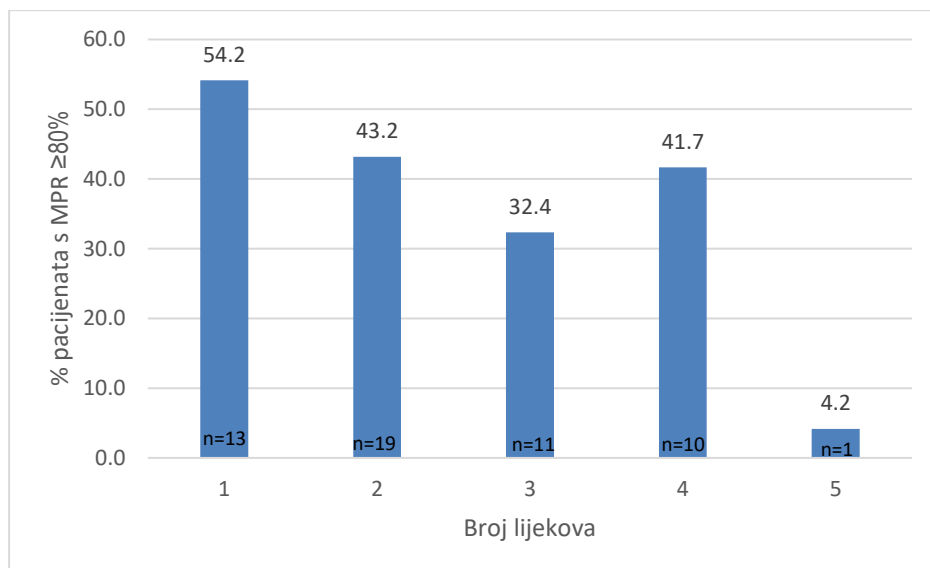
#### ADHERENCIJA PREMA BROJU PROPISANIH LIJEKOVA

Analizirani su podaci do najviše 5 lijekova po pacijentu. Većina pacijenta je koristila dva (n = 44; 29,3 %) ili tri (n = 34; 22,7 %) lijeka (tablica 33.).

**Tablica 33. Distribucija pacijenata ovisno o broju propisanih lijekova**

Broj lijekova koje	n	%
1	24	16
2	44	29,3
3	34	22,7
4	24	16
5	24	16

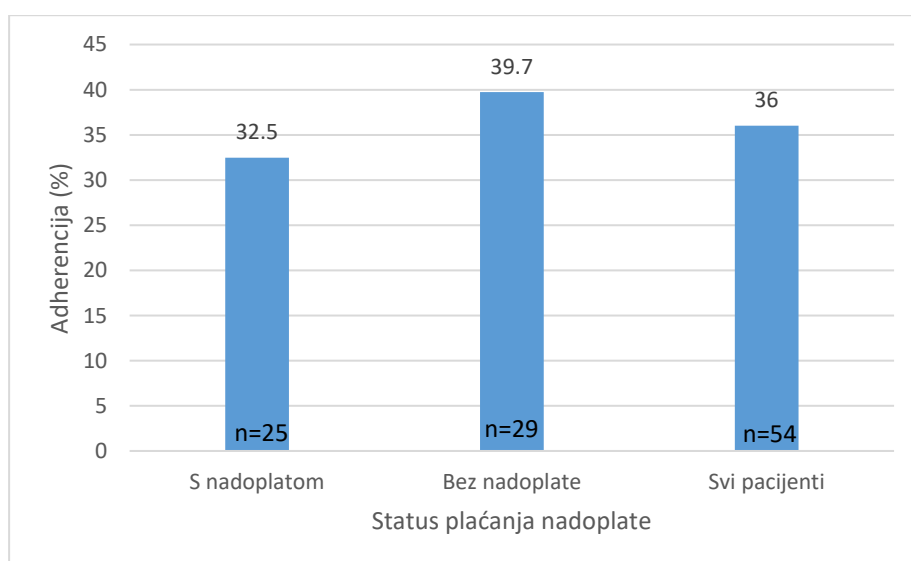
Usporedbom podataka o adherenciji ovisno o broju lijekova prikazanih na slici 27. može se primijetiti da se adherencija smanjuje s povećanjem broja lijekova koje pacijenti uzimaju. Međutim, ne postoji statistički značajna razlika u adherenciji pacijenata koji uzimaju 1, 2, 3 ili 4 različita lijeka, dok je adherencija pacijenata koji uzimaju 5 lijekova značajno niža od adherencije pacijenata koji uzimaju manje lijekova ( $p < 0,001$ ).



**Slika 27. Adherencija izražena kao MPR  $\geq$  80% ovisno o broju korištenih lijekova**

#### ADHERENCIJA OVISNO O PLAĆANJU NADOPLATE ZA LIJEKOVE

Analiza adherencije pacijenata ovisno o (ne)postojanju nadoplate za lijekove pokazala je da su oni pacijenti koji su trebali nadoplatiti za lijek bili nešto adherentniji u odnosu na pacijente koji nisu trebali nadoplatiti (39,7 % vs. 32,5 %). Međutim, razlika između ove dvije skupine nije statistički značajna ( $p = 0,354$ ). Adherencija pacijenata koji su trebali nadoplatiti za lijek kao i onih koji nisu trebali nadoplatiti ne razlikuju se od svih pacijenata uključenih u ovu analizu ( $p = 0,597$  odnosno  $p = 0,589$ ) (slika 28.). Nadoplate za lijekove u ovom istraživanju nije imala utjecaj na adherenciju.



**Slika 28. Adherencija ovisno o (ne)postojanju nadoplate**



## **5. RASPRAVA**

Učinkovitost propisane farmakoterapije ne ovisi samo o pravilno odabranom lijeku i pravilno određenoj dozi, nego gotovo u istoj mjeri, o ponašanju pacijenta prema dogovorenom terapijskom režimu, o adherenciji odnosno neadherenciji u terapiji. Izmjeriti razinu pacijentove adherencije u farmakoterapiji nije jednostavno. Istraživači ovog područja primjenjivali su i još uvijek primjenjuju nekoliko različitih metoda, što jasno govori u prilog tezi da niti jedna nije dovoljno standardizirana i pouzdana. Osnovna metoda je procjena liječnika kod uzimanja anamneze i statusa prilikom kontrolnog pregleda, a upravo se ova metoda pokazala najmanje objektivnom. Naime, pacijent će, ne želeći pokvariti svoj odnos s liječnikom, rijetko kada reći istinu o svom (ne)uzimanju lijekova. Ukoliko objektivni pokazatelji, kao npr. mjerenje krvnog tlaka, ukažu na neučinkovitost terapije, liječnik će je ispraviti ili promijeniti. Takva je odluka u principu kontraproduktivna jer se pacijentovo ponašanje vjerojatno neće promijeniti te će liječnik biti nezadovoljan i s promijenjenim terapijskim režimom (Čulig i Leppée, 2010). Zato ne čudi da u našem istraživanju 26 % pacijenata navodi prečeste promjene terapije kao razlog za neadherenciju.

Kao potvrda prethodno opisane situacije može nam poslužiti švicarski primjer s refraktornom hipertenzijom. U ovom je istraživanju refraktorna hipertenzija kao dijagnoza postavljena nakon primjene svih raspoloživih kombinacija lijekova. Pacijenti su došavši u kliniku, bez da su znali, dobili istu terapiju, ali u bočicama s elektronskim uređajem za praćenje otvaranja bočice (Urquhart i Vrijens, 2006). Nakon dva tjedna kod polovine pacijenata je ustanovljeno da nemaju refraktornu hipertenziju, već da se ne pridržavaju terapijskog režima.

Pacijenti pokazuju iskrenost u odgovaranju na anketna pitanja, ali pod uvjetom da je anonimnost zajamčena. Tako dobiveni podaci mogu nam pomoći da na populacijskoj razini pokušamo adekvatnom strategijom poboljšati razumijevanje pacijenata o važnosti adherentnog ponašanja u farmakoterapiji kroničnih bolesti. Broj neadherentnih pacijenata u našoj studiji iznosi 58,3 % (Leppée i sur., 2011; Bošković i sur., 2013) što odgovara podacima objavljenim u publikaciji Svjetske zdravstvene organizacije iz 2003. u kojoj je procijenjeno da je više od 50 % pacijenata neadherentno u svojoj terapiji (Sabaté, 2003). Međutim, ovaj postotak neadherentnih pacijenata je značajno viši nego što je to u njemačkoj studiji, u kojoj se oko jedna trećina pacijenata može klasificirati kao neadherentna (Wilke i sur., 2011).

Prema podacima iz Sjedinjenih Američkih Država suboptimalna adherencija u farmakoterapiji je uobičajena i vodi do ozbiljnih zdravstvenih posljedica, ali se može poboljšati primjenom intervencija. Smanjenje doplate za lijekove, edukacija pacijenta zajedno s biheviornom podrškom poboljšavaju adherenciju u farmakoterapiji više različitih kroničnih bolesti (Viswanathan i sur., 2012).

Pacijenti bi trebali biti aktivni partneri sa zdravstvenim profesionalcima u brizi za svoje zdravlje te je za učinkovitu kliničku praksu potrebna dobra komunikacija između pacijenta i zdravstvenog djelatnika. Na adherenciju u isto vrijeme utječu:

- demografski i socioekonomski čimbenici (npr. dob, spol, zaposlenost, obiteljski status, rat)
- zdravstveni sustav (npr. stupanj educiranosti zdravstvenih djelatnika o važnosti adherencije pacijenata u propisanoj terapiji, prekratka savjetovanja pacijenata o terapiji, cijena lijeka)
- opće zdravstveno stanje pacijenta (npr. invalidnost, prisutnost više kroničnih bolesti u isto vrijeme)
- terapijski čimbenici (npr. uzimanje više lijekova u isto vrijeme, nuspojave lijekova, dostupnost propisanog lijeka)
- čimbenici vezani za samog pacijenta (npr. osobni stav pacijenta o lijekovima i liječenju, strah od pomisli da lijekovi izazivaju ovisnost ili da su otrovni, psihofizičko stanje pacijenta, ovisnost o alkoholu, fizička aktivnost) (Sabaté, 2003).

U ovom istraživanju, broj ispitanika je rastao prema starijim dobnim skupinama, tako da je bilo gotovo dvije trećine (64,7 %) starijih od 55 godina. Ovaj se podatak povezuje s činjenicom da potrošnja lijekova raste s dobi (Gu i sur., 2010). Starijim bolesnicima neracionalno se propisuju lijekovi. U Ujedinjenom Kraljevstvu stanovnici iznad 60 godina starosti troše oko 59 % svih propisanih lijekova te na njih otpada 50 % svih troškova vezanih za lijekove (Milton i sur., 2008) dok u Nizozemskoj stanovnici stariji od 65 godina predstavljaju samo 16 % stanovništva, a s njima je povezano čak 40 % troškova vezanih uz zdravstvo (OECD, 2016).

Iako bismo kod starijih ljudi očekivali lošiju adherenciju zbog komorbiditeta i kompliciranih terapijskih režima te povećane prevalencije kognitivnih i funkcionalnih poteškoća, u ovom istraživanju stupanj adherencije se lagano povećavao s dobi pa starije osobe pokazuju nešto viši stupanj adherencije od ostalih dobnih skupina, što odgovara podacima nađenima u literaturi (Morris i sur., 2006). Međutim, razlika u adherenciji među dobnim skupinama nije statistički značajna. Ovakav rezultat u skladu je s rezultatima iz drugih istraživanja u kojima također nije pronađena povezanost između adherencije i dobi (Corsonello i sur., 2009; Gazmararian i sur., 2006).

Slaba adherencija predstavlja poseban problem kod pacijenata s dijagnozom arterijske hipertenzije. Rezultati longitudinalnog istraživanja koje su proveli Vrijens i suradnici u kojem su proučavali elektronske zdravstvene kartone 4783 pacijenta pokazali su da oko polovine pacijenata prestane uzimati propisani antihipertenzivni lijek tijekom prve godine uzimanja (Vrijens i sur., 2008). U našem je istraživanju samo 39,3 % ispitanika s dijagnozom primarne hipertenzije bilo adherentno. Taj podatak osobito zabrinjava kada znamo da je slaba adherencija u antihipertenzivnoj terapiji povezana s povećanim rizikom kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih događaja (Corrao i sur., 2011) te da je najčešći uzrok rezistentne hipertenzije (Jung i sur., 2013). Ni u skupini pacijenata s arterijskom hipertenzijom, adherencija nije bila ovisna o dobi, za razliku od vijetnamske studije čiji su rezultati pokazali da se sa svakom godinom starosti vjerojatnost za adherenciju povećava za 1,04 puta (Nguyen i sur., 2017).

Podaci o povezanosti spola i adherencije u literaturi nisu konzistentni. Dok su prema nekim studijama žene manje adherentne od muškaraca (Chan i sur., 2010; Granger i sur., 2009; Puskas i sur., 2011), prema drugima su žene bolje u uzimanju lijekova na propisani način (Hawthorne i sur., 2008), dok u nekima, kao i u ovom istraživanju, nije pronađena razlika u adherenciji ovisno o spolu (DiMatteo, 2004; Demyttenaere i sur., 2001.; Nahon i sur., 2011; Thunander i sur., 2012).

Prema podacima iz meta-analize koja je obuhvatila 23 studije koje su istraživale utjecaj statusa zaposlenja na uzimanje antiretroviralne terapije, pacijenti koji su u trenutku studije bili zaposleni bili su 39 % adherentniji u uzimanju terapije nego oni koji su bili nezaposleni (International Labour Office, 2013). Naši podaci pokazuju da su nezaposleni ispitanici bili značajno manje adherentni u uzimanju terapije. To se može objasniti time što zaposleni imaju redovita primanja koja im omogućavaju ne samo sredstva za zadovoljavanje minimalnih životnih potreba, nego i plaćanje prijevoza do liječnika te eventualno plaćanje pregleda ili nadoplaćivanje lijekova. Nezaposleni su, s druge strane, zbog nedostatka financijskih sredstava, skloniji depresiji, imaju nisko samopoštovanje i često se osjećaju beznadno. Osim toga, ponekad upravo zbog nedostatka financijskih sredstava, uopće nisu u mogućnosti doći na pregled ili u ljekarnu po lijekove ili ne mogu platiti lijekove koje trebaju uzimati (International Labour Office, 2013). Svi ti čimbenici imaju negativni utjecaj na adherenciju u terapiji kroničnih bolesti.

Moglo bi se očekivati da je adherencija povezana sa stupnjem obrazovanja te da su pacijenti s višim stupnjem obrazovanja svjesniji važnosti pravilnog uzimanja lijekova i adherentniji od

pacijenata s nižim stupnjem obrazovanja, što su i pokazali rezultati velikih istraživanja provedenih u Sjedinjenim Američkim Državama. Tako su rezultati istraživanja koje je proveo Morisky na skupini od 1367 ispitanika s hipertenzijom (Morisky i sur., 2008) i istraživanja koje je proveo Gazmararian na skupini od 3260 korisnika Medicarea (Gazmararian i sur., 2006) pokazali da je stupanj edukacije važan prediktivni čimbenik adherencije te su ispitanici s višim stupnjem obrazovanja bili adherentniji. Slične rezultate pokazalo je i istraživanje provedeno u Koreji na uzorku od 160 ispitanika (Jin i sur., 2016). Međutim, u našem istraživanju pacijenti nisu pokazivali različitu adherenciju ovisno o stupnju obrazovanja.

Tek 10 % ispitanika u našem istraživanju pripada braniteljskoj populaciji. Unatoč podacima Svjetske zdravstvene organizacije (Sabaté, 2003), prema kojima ratno iskustvo ima negativan utjecaj na adherenciju, braniteljski status ispitanika u našem istraživanju nije imao utjecaj na adherenciju.

Literaturni podaci o utjecaju samačkog načina života na adherenciju u farmakoterapiji nisu konzistentni. U nekim istraživanjima, kao npr. u istraživanju Nayaka i suradnika na temu adherencije u terapiji glaukoma, samački način života identificiran je kao prepreka za adherenciju u farmakoterapiji (Nayak i sur., 2012). Međutim, rezultati istraživanja koje je provela Braverman pokazali su da su žene koje žive same adherentnije od žena koje ne žive same, dok su muškarci koji žive sami manje adherentni od muškaraca koji ne žive sami (Braverman i sur., 2009). Ipak, većina radova sugerira da je potrebno provesti dodatna istraživanja na ovu temu. U našem istraživanju ispitanici koji su živjeli sami bili su značajno manje adherentni od onih koji nisu živjeli sami. Isto tako, adherentni ispitanici su u značajno većem postotku izjavili da se nikada nisu osjećali osamljeno. Takvi rezultati mogu upućivati na važnost potpore obitelji i društva u uzimanju lijekova na propisani način, što su i pokazali rezultati istraživanja koje je proveo Morisky sa suradnicima (2008). To istraživanje je pokazalo da podrška društva značajno utječe na adherenciju, isto kao i stupanj obrazovanja, osjećaj zadovoljstva, sposobnost snalaženja u društvu, razina stresa i kompleksnost terapijskog režima.

Kada govorimo o povezanosti bračnog statusa s adherencijom u farmakoterapiji kroničnih bolesti, prema rezultatima našeg istraživanja bračni status ne utječe na adherenciju. Takvi rezultati odgovaraju rezultatima studije koju su 2013. proveli Weng i suradnici na populaciji pacijenata s transplantiranim bubregom (Weng i sur., 2013). Međutim, prema rezultatima studija provedenih na populaciji pacijenata s dijagnozom hipertenzije veća je vjerojatnost da će oženjeni pacijenti biti adherentni (Trivedi i sur., 2008; Kulkarni i sur., 2006). Ti se rezultati

poklapaju sa zaključcima meta-analize koja je obuhvatila 122 studije provedene u razdoblju 1948. - 2001., a prema kojima su oženjeni pacijenti adherentniji (DiMatteo, 2004).

U našem istraživanju pacijenti s nekim stupnjem invaliditeta značajno su adherentniji od pacijenata bez invaliditeta. Jedan od faktora koji doprinosi slaboj adherenciji pacijenta u terapiji kroničnih bolesti je asimptomatski karakter mnogih kroničnih bolesti. Kod osoba s invaliditetom, situacija je drugačija. Naime, oni su zbog prisutnosti invaliditeta, stalno svjesni svoje bolesti čime možemo objasniti njihovu bolju adherenciju u uzimanju lijekova.

Iako se prema podacima iz literature neadherencija povećava s brojem kroničnih bolesti i lijekova koje pacijent uzima (Chapman i sur., 2008; Choudhry i sur., 2011; Turner i sur., 2009), rezultati našeg istraživanja sugeriraju da broj lijekova koje pacijent uzima ne utječe na adherenciju. Takve rezultate su pokazala i neka istraživanja provedena na populaciji pacijenata sa šećernom bolešću (Grant i sur., 2003; Lee i sur., 2017), kao i studija koju su proveli Gazmararian i suradnici na ispitanicima s različitim kardiovaskularnim bolestima i šećernom bolešću (Gazmararian i sur., 2006). Prisutnost više različitih dijagnoza i politerapija se često navode kao prepreka za adherenciju u uzimanju lijekova, međutim prema našim podacima čini se da je adherencija, kao i neadherencija, oblik ponašanja tj. može se reći da je netko ili adherentan ili neadherentan. Prema tomu, osoba koja je adherentna u uzimanju lijeka za jednu dijagnozu, vjerojatno će pokazati takvo ponašanje u uzimanju lijekova za sve ostale dijagnoze. Neka istraživanja su čak pokazala pozitivan učinak kompleksnijih terapijskih režima na adherenciju te su ispitanici koji su koristili više lijekova bili adherentniji (Shalansky i sur., 2002; Grant i sur., 2004). To se može objasniti time da su ovi pacijenti više fokusirani na svoje liječenje.

Pacijenti kojima je barem jedna dijagnoza iz skupine novotvorevina pokazali su najviši stupanj adherencije, međutim i njihova je adherencija niska. Za pacijente s ovim dijagnozama očekivala bi se visoka motiviranost u uzimanju terapije, ali ona niti u ovoj skupini nije bila veća od 60 %. Najmanje adherentni od svih ispitanika bili su pacijenti s dijagnozom iz skupine bolesti dišnog sustava, sa stopom adherencije od samo 34 %. Taj podatak s jedne strane iznenađuje jer pacijenti s bolestima dišnog sustava osjećaju teškoće koje im otežavaju ili čak onemogućuju izvršavanje svakodnevnih aktivnosti pa je neshvatljivo da ovi pacijenti nisu adherentni u uzimanju svojih lijekova. S druge strane, naši rezultati su u skladu s podacima objavljenim u publikaciji Svjetske zdravstvene organizacije, prema kojima se otprilike polovina lijekova propisanih za liječenje astme ne uzima kako je propisano, a između 6 i 44 % pacijenta s astmom pokazuje primarnu neadherenciju tj. nikad ni ne preuzme u ljekarni prvu dozu lijeka koju im je liječnik propisao (Sabaté, 2003). U studiji koju je proveo Krigsman sa suradnicima koristeći

ljekarničke baze podataka, samo je 28 % ispitanika s astmom ili kroničnom opstruktivnom bolešću pluća koji su koristili inhalacijske kortikosteroide, na vrijeme preuzimalo lijekove u ljekarni. Čak 59 % njih imalo je kod sebe manju količinu lijeka nego što im je bilo potrebno za određeni vremenski period (Krigsman i sur., 2007). Moguće objašnjenje za ovakvo ponašanje je da ovi pacijenti nisu svjesni koristi redovitog uzimanja lijekova za dugotrajnu kontrolu bolesti te za lijekovima posežu samo kada osjete simptome bolesti, a ti lijekovi djeluju vrlo brzo te pružaju trenutno i značajno uklanjanje tegoba.

Kada smo analizirali adherenciju pacijenata prema pojedinačnim dijagnozama, u svim dijagnozama adherencija se kretala između 39 i 48 %, s tim da su najveću adherenciju imali pacijenti s dijagnozom osteoporoze bez patološkog prijeloma, koji lijekove za liječenje ove bolesti uzimaju jednom tjedno ili čak jednom mjesečno. Adherencija od 48 % za pacijente s dijagnozom osteoporoze u skladu je s rezultatima istraživanja iz drugih zemalja koji konzistentno ukazuju na nisku adherenciju u uzimanju oralnih bifosfonata. Tako na primjer rezultati američke studije provedene na uzorku od 8454 žena pokazuju da 60 dana nakon propisivanja 29,5 % žena još uvijek nije preuzelo lijek u ljekarni (Carro i sur., 2004), dok je, prema rezultatima kanadskog istraživanja, dvije godine nakon propisivanja lijeka, samo 49 % žena bilo adherentno u terapiji (Reynolds i sur., 2013). Na adherenciju u terapiji osteoporoze važni utjecaj ima učestalost doziranja. Kod doziranja jednom tjedno adherencija je pet puta veća, a kod doziranja jednom mjesečno osam puta veća nego kada se lijek dozira jednom dnevno (Bianchi i sur., 2015). S izuzetkom dorzalgije, deset najzastupljenijih pojedinačnih dijagnoza u našem istraživanju karakterizira asimptomatski karakter, u čemu vjerojatno i leži razlog slabe adherencije. Tako je npr. stopa adherencije kod pacijenata s dijagnozom arterijske hipertenzije bila 39,3 %, a kod pacijenata s dijagnozom šećerne bolesti 41,7 %. Rezultati meta-analize koja je uključila 28 studija iz 15 zemalja sa sveukupno 13688 pacijenata s hipertenzijom pokazali su da su i u drugim zemljama pacijenti također imali adherenciju u terapiji antihipertenzivima manju od optimalne, ali ipak višu od one pronađene u našem istraživanju, te je ona iznosila 54,8 % (Abegaz i sur., 2017). Prema rezultatima studije koju su proveli Currie i suradnici na uzorku od 867 ispitanika sa šećernom bolešću tipa 1, adherencija pacijenata u Ujedinjenom Kraljevstvu iznosi 70,6 % (Currie i sur., 2013), dok je u Maleziji stupanj adherencije ovih ispitanika niži i iznosi 47 % (Ahmad i sur., 2013). S obzirom na to da se radi o bolestima koje zahtijevaju strogu i stalnu kontrolu, od ovih se pacijenata očekivao visoki stupanj adherencije u farmakoterapiji. Međutim, činjenica je da su simptomi kod ovih bolesti

vrlo često slabo izraženi i pacijenti nemaju subjektivnih poteškoća. Teško je nekome tko se osjeća zdrav shvatiti da je nužno mjesecima i godinama uzimati lijekove (Pavlović i sur., 2009).

Istraživanja o adherenciji u uzimanju lijekova obično su usmjerena na prepreke s kojima se bolesnici suočavaju uzimajući svoje lijekove. Najčešće prepreke u adherenciji u terapiji su pod kontrolom pacijenata, tako da je usmjeravanje pozornosti na njih potreban i važan korak u poboljšanju adherencije u terapiji.

Među brojnim razlozima za neadherenciju u uzimanju lijekova, zaboravnost je najčešći. Zato je ključno pitanje: „Zašto ljudi zaboravljaju?“. Ponekad je riječ o psihološkom mehanizmu poricanja. Već sama činjenica da je bolest kod bolesnika uzrokuje zabrinutost, a potreba za uzimanjem lijeka je stalni podsjetnik na vlastitu bolest. Ponekad su razlozi za neadherenciju u uzimanju lijekova vezani za samu terapiju, npr. moguće nuspojave, koje mogu uvelike utjecati na bolesnika i rezultirati njegovim otporom za uzimanje lijekova na način na koji se dogovorio sa svojim liječnikom. Pričajući o svojim brigama, bolesnici mogu naučiti da poricanje same bolesti/poremećaja i zablude koje imaju o terapiji može dovesti do toga da zaborave uzeti lijek na način na koji su se dogovorili s liječnikom, što posljedično može rezultirati raznim neželjenim efektima lijekova (Porter i Kaplan, 2007).

Zaboravnost je u našem istraživanju glavni razlog neuzimanja lijeka kod većine ispitanika, dok su drugi naglašeni razlozi činjenica da nije bio kod kuće te da nije imao lijeka jer ga je potrošio. Ova dva razloga također se može povezati sa zaboravnošću jer je pacijent trebao misliti na lijek prije negoli je izašao van odnosno prije nego što je potrošio cijelu količinu lijeka koju je imao kod kuće (Bošković i sur., 2013). Zaboravnost se navodi kao glavni razlog za neadherenciju i u istraživanjima u drugim zemljama (Gomes i sur., 2017; Aggarwal i sur., 2015; Islam i sur., 2017). Rješenje bi moglo biti u obliku podsjetnika. Čak 80 % sudionika u jednom istraživanju je reklo kako bi voljeli imati neki podsjetnik kako bi sa sigurnošću znali jesu li uzeli svoju dnevnu terapiju (Haynes i sur., 2002). Od velike bi pomoći pacijentima mogli biti podsjetnici na njihovim mobilnim telefonima, osobni digitalni asistenti te kutije lijekova sa sustavom za alarmiranje (Urquhart i Vrijens, 2006).

U visokom postotku pacijenti kao razlog za neadherenciju navode činjenicu da su se osjećali dobro i strah od nuspojava. U našem istraživanju više od trećine ispitanika navodi da nisu uzeli lijek jer su se osjećali dobro, dok u istraživanju koje je proveo Aggarwal sa suradnicima (2015) činjenica da se pacijent osjeća dobro jer nema simptoma naveden je kao razlog neuzimanja lijeka kod 20 % ispitanika. Čak 30 % ispitanika u našem istraživanju kao razlog za neuzimanje



lijeka navelo je strah od nuspojava. U vrlo sličnom postotku u talijanskoj studiji provedenoj na populaciji pacijenata starijih od 65 godina, ovo je bio glavni razlog zbog kojeg su pacijenti sami sebi mijenjali dozu lijeka (Pasina i sur., 2014). Važnu ulogu u uklanjanju ovih razloga za neadherenciju trebali bi odigrati ljekarnici savjetovanjem o važnosti dugoročnog, redovitog i pravilnog uzimanja propisane terapije, kao i o načinu uzimanja lijekova i postupanja u slučaju pojave nuspojava lijeka.

Kada smo pitali pacijente da se izjasne jesu li u posljednjih mjesec dana iskusili neku od zdravstvenih tegoba koje spadaju u najčešće nuspojave lijekova, više od 70 % ispitanika izjasnilo se da je osjećalo umor ili gubitak energije, bol i ukočenost, nesanicu ili pospanost te bol u mišićima i zglobovima. Rezultati statističke analize pokazali su da su adherentni pacijenti imali značajno manje tegoba, a da je u skupini pacijenata s tegobama značajno više neadherentnih pacijenata što upućuje na povezanost pojave nuspojava i neadherencije u farmakoterapiji. Odnos između pojave nuspojava i (ne)adherencije u terapiji u literaturi se opisuje kao dvosmjerna uzročno-posljedična povezanost. S jedne strane, neadherencija u terapiji povećava rizik pojave nuspojava lijekova, a s druge strane pojava nuspojava može dovesti do slabe adherencije odnosno neadherencije u terapiji kao rezultat pacijentovog nastojanja da minimalizira komplikacije povezane s upotrebom lijeka (Leporini i sur., 2014).

Činjenice da pacijent uzima više lijekova nekoliko puta dnevno te da ima problema pri uzimanju lijeka u određeno vrijeme u našem se istraživanju navodi kao razlog za neadherenciju u vrlo visokom postotku (oko 40 %). Jedna od intervencija za poboljšanje adherencije pacijenta koji koriste više različitih lijekova može biti i pojednostavljenje terapijskog režima. Studija čiji je cilj bio utvrđivanje razlika između adherencije u monoterapiji s jednom pilulom kombinirane terapije i politerapiji s dvije pilule pokazala je da je primjena kombinirane terapije u jednoj piluli doprinijela adherenciji u terapiji (Dodds i Rebar-Brown, 2000).

U našem istraživanju dob nije imala utjecaj na razloge za neadherenciju, međutim u najstarijoj dobnoj skupini (66+) češće se nego u drugim dobnim skupinama kao razlog navodi uzimanje više lijekova nekoliko puta dnevno, što je opet povezano s činjenicom da potrošnja lijekova raste s dobi. Isto tako, i kod pacijenata s dijagnozama arterijske hipertenzije i šećerne bolesti ne postoji statistički značajna razlika u razlozima neuzimanja lijeka između pojedinih dobnih skupina za prva četiri najčešća razloga tj. redosljed tih razloga je isti kod svih dobnih skupina. Dakle, iako bi bilo prirodno očekivati da će zaboravnost kao razlog neuzimanja lijeka biti češći kod starijih osoba, to nije slučaj. Životna dob pacijenata koji boluju od arterijske hipertenzije i šećerne bolesti, isto kao i kod svih ispitanika, nije utjecala na razloge za neadherenciju u terapiji.

Usporede li se najčešći razlozi za neadherenciju u terapiji kod cjelokupne ispitivane populacije s tim istim razlozima kod pacijenata s dijagnozom arterijske hipertenzije i kod pacijenata s dijagnozom šećerne bolesti, vidi se da ne postoji statistički značajna razlika što ukazuje na to da najčešći razlozi za neadherenciju nisu povezani s karakteristikama same bolesti.

Promatrano pojedinačno po dijagnozama, ako usporedimo tri najčešća razloga za neadherenciju pacijenata s dijagnozom arterijske hipertenzije, šećerne bolesti, poremećaja metabolizma lipoproteina i ostalih lipidemija te pacijenata s depresivnim poremećajima, kod svih, osim kod pacijenata s depresivnim poremećajima, prva tri najčešća razloga za neadherenciju su zaboravnost, činjenica da pacijent više nije imao lijeka jer ga je zaboravio nabaviti i činjenica da nije bio kod kuće. Kod pacijenata s depresivnim poremećajem glavni razlog za neadherenciju također je zaboravnost, međutim kao drugi najčešći razlog u ovoj se skupini navodi problem s uzimanjem lijeka u određeno vrijeme, a kao treći činjenica da se propisani lijek nije mogao nabaviti zbog nestašice. Ovo možemo objasniti time što su pacijenti sa psihičkim tegobama često vezani ne samo za trgovački naziva lijeka koji uzimaju, već i za dizajn kutijice. Ukoliko im se tijekom nestašice lijeka predloži generički lijek, nerijetko odbijaju i čekaju da se normalizira opskrba tržišta njihovim lijekom što uzrokuje neuzimanje lijeka tijekom određenog razdoblja. U indijskom presječnom istraživanju u kojem se ispitala adherencija pacijata s depresijom, zaboravnost je isto kao i u našem istraživanju bila glavni razlog za neuzimanje lijeka (kod 56,5 % ispitanika). Kao drugi najčešći razlog i u ovom su se istraživanju navodile poteškoće s uzimanjem lijeka u određeno vrijeme. Međutim razlog da se propisani lijek nije mogao nabaviti zbog nestašice u ovom istraživanju naveo je tek jako mali broj ispitanika (2,6 %) (Banerjee i Varma, 2013).

U svim dobnim skupinama ukupno ispitivane populacije, pozitivan stav prema vlastitoj sposobnosti uzimanja lijeka u skladu s onim što je dogovoreno s liječnikom prevladava nad negativnim stavom. Sličan obrazac zabilježen je u skupini pacijenata s dijagnozom arterijske hipertenzije i pacijenata s dijagnozom šećerne bolesti. Vjerovanje ispitanika (i u ukupno ispitivanoj populaciji i kod hipertoničara) u svoju sigurnost da će moći uzimati sve lijekove na način na koji je im liječnik objasnio nije povezano s dobi.

Neadherentni ispitanici su statistički značajno više nesigurni u vlastitu mogućnost uzimanja lijekova na dogovoren način u odnosu na adherentne ispitanike, dok su se adherentni pacijenti u značajno većem broju izjasnili da su izrazito sigurni da će moći uzimati lijekove na propisani način.

Većina ispitanika vjeruje u pozitivan učinak uzimanja lijekova na njihovo zdravlje. Ovakvo mišljenje prevladava u svim dobnim skupinama tj. nije povezano s dobi. Neadherentni pacijenti su značajno nesigurniji u pozitivan učinak lijekova za razliku od adherentnih pacijenata, dok su adherentni značajno sigurniji u pozitivan učinak lijekova na njihovo zdravlje. U populaciji ispitanika s arterijskom hipertenzijom, većina ispitanika je sigurna u pozitivan učinak lijekova na njihovo zdravlje. I u ovoj skupini neadherentni ispitanici su u manjoj mjeri sigurni u pozitivan učinak lijekova u odnosu na adherentne, međutim ta razlika nije značajna (Čulig i sur., 2011).

Ovi rezultati sugeriraju da su pacijentova uvjerenja i stavovi povezani s adherencijom u terapiji, što je u skladu s objavljenim rezultatima. Prema rezultatima meta-analize koju su priredili Horne i suradnici veće adherencija je bila povezana s vjerovanjem da će primjena terapije biti korisna (Horne i sur., 2013). Rezultati studije koju su proveli Park i suradnici pokazuju da su pacijenti koji su imali pozitivan stav prema uzimanju lijekova bili adherentniji od onih koji su bili jako zabrinuti o mogućem negativnom učinku lijekova na njihovo zdravlje (Park i sur., 2018). Gagnon i suradnici su zaključili da su negativna uvjerenja o učinku lijekova značajno više povezana s neadherencijom u uzimanju lijekova nego što su vanjske barijere kao što su cijena lijeka, nestašica lijeka u ljekarni, zaboravnost da se obnovi zaliha lijeka, prisutnost nuspojava itd. (Gagnon i sur., 2017). Pacijentovi stavovi i uvjerenja važna su odrednica adherencije u terapiji. S ciljem poboljšanja adherencije te smanjenja komplikacija i troškova povezanih s neadherencijom u terapiji, liječnik bi prije propisivanja lijekova trebao pokušati saznati kakvi su stavovi i vjerovanja pacijenta o lijekovima te edukacijskim intervencijama pokušati promijeniti negativna uvjerenja. S druge strane, ljekarnik svojom savjetodavnom aktivnošću može identificirati pacijente koji imaju negativan stav prema propisanoj terapiji i/ili vlastitoj sposobnosti uzimanja terapije na propisani način te savjetovanjem i edukacijom pomoći pacijentu u prihvatanju njegove bolesti i propisane terapije.

Kako bismo ispitali povezanost sklonosti depresivnim osjećajima odnosno prisutnosti depresivnih simptoma s adherencijom u terapiji, pitali smo pacijente koliko su se često u posljednjih tjedan dana osjećali tužno, usamljeno, potišteno bez obzira na podršku okoline ili koliko su često imali poteškoća s pamćenjem svega što trebaju napraviti. Adherentni pacijenti su se u značajno većem broju u odnosu na neadherentne pacijente izjasnili da se u posljednjih tjedan dana nikada nisu osjećali tužno, usamljeno ili potišteno niti su imali poteškoća s pamćenjem. S druge strane, među pacijentima koji su prijavili teškoće s pamćenjem značajno je više neadherentnih pacijenata, što možemo dovesti u vezu s time da je upravo zaboravnost

najčešći razlog za neadherenciju u uzimanju lijekova. Rezultati drugih presječnih studija pokazuju da je slaba adherencija povezana s prisutnošću depresivnih simptoma (Wang i sur., 2002.; Morris i sur., 2006), a prema rezultatima meta-analize iz 2000. depresivni pacijenti imaju tri puta veću vjerojatnost da budu neadherentni u terapiji u odnosu na pacijente koji nisu depresivni (DiMatteo i sur., 2000).

Slično kao i kod depresivnih simptoma, prisutnost anksioznih osjećaja i psihosocijalnog stresa predstavlja rizik za neadherenciju u terapiji (Bautista i sur., 2012) jer može negativno utjecati na motivaciju pacijenata i volju za uzimanje lijekova na propisani način (DiMatteo i sur., 2000). U našem istraživanju neadherentni pacijenti su u posljednjih mjesec dana često imali osjećaje povezane s anksioznošću i psihosocijalnim stresom tj. često su se osjećali uzrujano, bili nervozni i imali osjećaj da su se problemi nagomilali i da ih više ne mogu riješiti. Za razliku od njih, adherentni pacijenti se nikada nisu tako osjećali. Podaci iz literature vezani za povezanost anksioznosti i neadherencije u terapiji su različiti. U meta-analizi koju su napravili Di Matteo i suradnici ne nalazi se povezanost između osjećaja anksioznosti i adherencije (DiMatteo i sur., 2000.). Međutim, rezultati nekih studija ukazuju na negativni utjecaj anksioznosti na adherenciju u terapiji (Crayton i sur., 2017; Gentil i sur., 2012; Vawter i sur., 2008). Rezultati našeg istraživanja sugeriraju povezanost prisutnosti ovog osjećaja sa neadherencijom u terapiji te bi liječnik prilikom propisivanja lijekova anksioznim pacijentima i pacijentima izloženim psihosocijalnom stresu trebao voditi računa na povećan rizik od neadherencije u propisanoj terapiji.

Redovita fizička aktivnost i nekonзумiranje alkoholnih pića navike su koje su povezane sa zdravim načinom života. Pacijenti koji redovito vježbaju te nisu skloni konzumiranju alkoholnih pića više brinu o svom zdravlju. Stoga ne čudi da je u skupini pacijenata koji se bave fizičkom aktivnošću više od pet puta tjedno, kao i u skupini pacijenta koji nikada ne konzumiraju alkoholna pića, značajno više adherentnih pacijenata. Neadherentni pacijenti se u značajno većem broju nikada ne bave fizičkom aktivnošću te češće konzumiraju alkoholna pića pa kod pacijenata s ovakvim životnim navikama treba voditi računa da su pod velikim rizikom da budu neadherentni u terapiji. Rezultati naše studije ukazuju na povezanost fizičke aktivnosti i adherencije u terapiji, međutim podaci u literaturi vezano za ovu temu su rijetki i nisu konzistentni. Također, prema rezultatima iz našeg istraživanja konzumiranje alkohola utječe na adherenciju te su neadherentni pacijenti u značajno većem broju konzumirali alkohol više puta tjedno. Ovi rezultati su u skladu s podacima iz drugih istraživanja. U istraživanju provedenom na populaciji pacijenata s HIV-om, pacijenti koji su konzumirali alkoholna pića su u većem

broju zaboravljali uzeti lijek ili su ga uzeli kasnije nego što im je bilo propisano (Cook i sur., 2001). Podaci iz studije provedene na populaciji veterana koji su koristili antihipertenzivne lijekove, antihiperlipemike i oralne antidijabetike pokazali su da su pacijenti koji nisu konzumirali alkoholna pića bili adherentniji u terapiji s antihipertenzivnim lijekovima i antihiperlipemicima dok razlika u adherenciji u terapiji oralnim antidijabeticima između ispitanika koji su konzumirali alkoholna pića i onih koji nisu nije pronađena (Bryson i sur., 2008).

Odnos liječnika i pacijenta ispitivali smo kroz devet pitanja, a u odgovorima na šest od devet pitanja našli smo značajnu razliku između adherentnih i neadherentnih pacijenata. Ovakvi rezultati ukazuju na važnu ulogu liječnika obiteljske medicine u adherenciji pacijenata.

Adherentni i neadherentni ispitanici se razlikuju u svim pitanjima kojima se ispituje razina komunikacije pacijenta s njegovim liječnikom obiteljske medicine, stupanj povjerenja, kao i u pitanjima u kojima se ispituje pacijentova uključenost u preventivne preglede. Adherentni ispitanici su pokazali bolju razinu komunikacije i veće povjerenje u svog liječnika obiteljske medicine te veću uključenost u preventivne preglede.

Najveća je razlika između adherentnih i neadherentnih ispitanika kod tvrdnje ispitanika da ga njegov liječnik ponekad ne sluša. Ovdje se radi o izravnom kontaktu s liječnikom, gdje pacijent iznoseći svoje probleme smatra da bi ga liječnik trebao saslušati. Međutim, zbog raznih razloga i okolnosti pacijent ima subjektivan osjećaj da se liječnik nije dovoljno zainteresirao za njegov problem i stječe dojam da ga liječnik ponekad ne sluša.

Odnos pacijent - liječnik obiteljske medicine jako je važan u poboljšavanju adherencije u farmakoterapiji. Poboljšanje komunikacije između liječnika i pacijenta moglo bi značajno doprinijeti poboljšanju adherencije pacijenata u terapiji kroničnih bolesti. Rezultati velikog europskog istraživanja koje je Stavropoulou proveo na uzorku od 45700 ispitanika u 24 zemlje pokazuju da neovisno o karakteristikama bolesti i specifičnim okolnostima u kojim se pacijent nalazi, njegova percepcija odnosa s liječnikom predstavlja najvažniju odrednicu (ne)adherencije u terapiji. Ovi rezultati naglašavaju da je dobar odnos liječnika i pacijenta osnova svih intervencija za poboljšanje adherencije te da su najvažniji čimbenici koji mogu pridonijeti poboljšanju adherencije uključivanje pacijenta u donošenje odluke o terapiji, razjašnjavanje svih nejasnoća prilikom propisivanja lijeka, kao i potreba da se pacijent osjeća ravnopravnim liječniku (Stavropoulou, 2011).

Liječnik treba uvijek pokušati otkriti neadherentno ponašanje i pokušati ga poboljšati naglašavanjem važnosti praćenja propisanog terapijskog režima, pojednostavljenjem terapijskog režima i prilagođavanjem terapijskog režima načinu života (Molassiotis i sur., 2013; Weingarten i sur., 2002; Ofman i sur., 2004; Farris i sur., 2004).

S obzirom na činjenicu da pacijenti u visokom postotku kao razlog za neadherenciju navode uzimanje više različitih lijekova nekoliko puta dnevno, liječnici bi posebnu pažnju trebali usmjeriti na pacijente s politerapijom, kod kojih je pojednostavljenje terapijskog režima nužno u svrhu poboljšanja adherencije. Liječnici mogu pojednostavniti terapijske režime koristeći kombinirane lijekove, kada se pomoću jednog lijeka pokriva više indikacija te se smanjuje broja lijekova, broj puta u danu kada bolesnik treba uzeti lijek i time se može poboljšati adherenciju u farmakoterapiji.

U našem istraživanju adherentni pacijenti su češće odlazili na preventivne preglede što je vjerojatno i odraz njihova karaktera i odnosa prema zdravlju jer im je svojstvena briga za vlastito zdravlje na način da idu na preventivne preglede, redovito uzimaju propisanu terapiju i vjerojatno brinu o vlastitu zdravlju i na druge načine.

Podatak da se značajno više adherentnih nego neadherentnih pacijenata liječi kod svog liječnika obiteljske medicine duže od 5 godina sugerira da su adherentni pacijenti zadovoljni odnosom sa svojim liječnikom i nemaju ga potrebu mijenjati te da dobar odnos s liječnikom ima pozitivan utjecaj na adherenciju u terapiji.

Odnos ljekarnika i pacijenta ispitivali smo kroz osam pitanja, a samo su se u odgovorima na dva od osam pitanja adherentni pacijenti razlikovali od neadherentnih. Adherentni pacijenti su se u značajno većem broju izjasnili da ih ljekarnik pita da na glas ponove kako treba uzimati lijek i da ih ljekarnik savjetuje o važnosti pridržavanja terapije što upućuje na zaključak da savjet ljekarnika ipak ima utjecaj na adherenciju u terapiji.

U odvojenom upitniku, a u okviru istog istraživanja, ista pitanja o odnosu pacijenta i ljekarnika postavili smo ljekarnicima. Uspoređivanjem odgovora koje je na pojedino pitanje dao pacijent i odgovora koje je na isto pitanje dao ljekarnik, utvrđeno je da postoji nesklad u njihovim izjavama. Kod šest od osam pitanja postoji statistički značajna razlika u odgovorima pacijenata i ljekarnika. Ljekarnici u većem postotku od samih pacijenata tvrde da provjeravaju uzima li pacijent lijek po prvi put, detaljno savjetuju pacijenta o načinu uzimanja lijeka, o važnosti pridržavanja terapije te o kombinaciji propisanih lijekova s drugim lijekovima koji se kupuju bez recepta. Radi se o subjektivnoj interpretaciji njihova odnosa s pacijentom.

Zanimljivo je da pacijenti u mnogo većem broju misle da ljekarnike zanima njihov stav o uzimanju propisanih lijekova nego što to tvrde sami ljekarnici, kao i da u značajno većem broju tvrde da ljekarnik provjerava preskaču li uzimanje propisanog lijeka i zašto.

Najznačajniji čimbenici koji utječu na adherenciju pacijenata su, prema mišljenju ljekarnika, vrsta bolesti i odnos s liječnikom dok za strah od nuspojava i svoj savjet smatraju da su čimbenici koji imaju najmanji značaj.

Navodi ljekarnika o trajanju savjetovanja pacijenta pri izdavanju lijeka od 4,81 minuta (za lijek propisan prvi put) odnosno 1,76 minuta kod ponovnog izdavanja čine se dužim od trajanja stvarnog kontakta. Međutim, niti dužina trajanja ljekarnikovog savjetovanja nije imala utjecaj na adherenciju pa i ovaj rezultat, kao i rezultat da su se u ovom istraživanju adherentni od neadherentnih ispitanika po pitanju odnosa s liječnikom razlikovali u šest od devet postavljenih pitanja, a po pitanju odnosa s ljekarnikom u dva od osam postavljenih pitanja ukazuju da je odnos pacijent – liječnik obiteljske medicine ima veći utjecaj na adherenciju od odnosa pacijent – ljekarnik.

Prema podacima iz literature intervencija ljekarnika može poboljšati adherenciju u farmakoterapiji kroničnih bolesnika te posljedično smanjiti korištenje i troškove zdravstvenih usluga (Murray i sur., 2007). Ljekarnici zaposleni u javnim ljekarnama savjetovanjem pacijenata mogu pozitivno utjecati na adherenciju kroničnih bolesnika u farmakoterapiji. Postoji mnogo prostora za poboljšanje programa ljekarničke skrbi u ljekarnama javnog tipa što bi moglo utjecati na porast broja pacijenata koji se uredno pridržavaju propisane im terapije. Ljekarnici su u izvrsnoj poziciji za praćenje pacijenata između njihovih posjeta liječniku i za pružanje korisnih informacija kako pacijentima, tako i njihovim liječnicima (Svarstad i sur., 2009).

Što se tiče odnosa ljekarnik – liječnik obiteljske medicine, u našem se istraživanju polovica anketiranih ljekarnika savjetuje s pacijentovim liječnikom u slučaju da zamijeti probleme koje pacijent ima zbog neredovitog uzimanja terapije, dok dvije trećine ljekarnika navodi da u slučaju nuspojava koje pacijent prijavi ljekarniku kontaktira pacijentovog liječnika te ga upozna s tim nuspojavama. Prema tomu, postoji relativno dobra suradnja između ljekarnika i pacijentova liječnika. Osim toga, u većini slučajeva ljekarnici koji su u kontaktu s pacijentovim liječnikom, aktivniji su u davanju savjeta pacijentima. Prema podacima iz kanadske studije u kojoj su sudjelovali obiteljski liječnici, liječnici su svjesni važnosti adherencije u terapiji, međutim iako većina njih vjeruje da liječnici i ljekarnici imaju

jednaku važnost i odgovornost u podržavanju pacijenata da budu adherentni u propisanom terapijskom režimu, priznaju da rijetko surađuju s ljekarnicima. Liječnici u ovoj studiji većinom smatraju da je neki stupanj suradnje s ljekarnicima potreban, ali se razlikuju u mišljenjima koje su aktivnosti potrebne za promicanje adherencije u farmakoterapiji njihovih pacijenata (Laubscher i sur., 2009). Ispravna upotreba lijekova uključuje tri kritična odnosa: liječnik - pacijent, ljekarnik - pacijent i liječnik - ljekarnik (Hawkins i sur., 1985). Postoje dokazi da se adherencija poboljšala u slučajevima kada je ljekarnik bio uključen u edukaciju pacijenata (Presley i sur., 2019).

U izravnoj komunikaciji s ljekarnikom, pacijent može propustiti priliku da postavi pitanja koja ga zanimaju o njegovoj bolesti ili terapiji, dok mu s druge strane, ljekarnik, podrazumijevajući da bolesnik zna sve o svojoj terapiji, može uskratiti pružanje detaljnih uputa o korištenju terapije (Bošković i sur., 2016.).

Dobra ljekarnička praksa u nekim zemljama već uključuje savjetovanje o pravilnoj upotrebi lijekova pacijenata s politerapijom (Latif i Boardman, 2008). Ovakva savjetovanja uključuju savjetovanje o interakcijama između lijekova te između lijekova i hrane tj. informacije koje pacijent ne može sam pronaći u običnim informacijskim platformama. Također, izuzetno je važno provjeriti razumije li pacijent svoje stanje, što zna o svojoj bolesti, koje su njegove sumnje i poteškoće vezane za uzimanje terapije i koji su razlozi za moguću neadherenciju. Uvijek treba dovoljno vremena posvetiti razjašnjavanju svega što je nejasno i slušanju pacijenta. Treba mu objasniti zašto je važno redovito uzimanje propisane terapije na način na koji mu je propisano i zajedno s njim pokušati naći način kako će se moći podsjetiti da uzme terapiju.

Nedostatno znanje o bolesti, kao i o razlozima zašto su lijekovi potrebni, nedostatak motivacije, nisko samopouzdanje, kao i zloupotreba opojnih droga povezani su sa slabom adherencijom (Krueger i sur., 2005; Wiedenmayer i sur., 2006). Percepcija pojedinca o opasnostima povezanim s njegovom bolešću može utjecati na adherenciju u uzimanju potrebnih lijekova. Osobe s kroničnim bolestima koje im ne predstavljaju neposredna ograničenja ili koje imaju samo malo simptoma ili ih uopće nemaju, kao što je slučaj kod bolesnika s hipertenzijom, hiperkolesterolemijom ili osteoporozom, sklone su odbacivanju važnosti adherencije u farmakoterapiji. Kada je za postizanje učinka terapije potrebno duže vrijeme kao što je to u slučaju antidepresiva, bolesnik može smatrati da lijek ne djeluje i zbog toga postati neadherentan. S druge strane, vjerovanje pacijenta da će lijek djelovati ili primjećivanje djelovanja lijeka, kao i pozitivan stav prema terapiji te sposobnost da se



otklone nuspojave lijeka, izravno su povezani s dobrom adherencijom u uzimanju lijekova (Krueger i sur., 2005).

Dobro je poznato da dostatno znanje o propisanoj terapiji, motivacija i pozitivan stav mogu značajno utjecati na adherenciju pacijenata. Svjetska zdravstvena organizacija predložila je temeljni model adherencije u farmakoterapiji koji se temelji na tri faktora: informacija, motivacija i ponašajne vještine. Intervencije temeljene na ovom modelu vrlo učinkovito utječu na promjenu ponašanja. I adherencija i neadherencija su oblici ponašanja. Informacija je preduvjet za promjenu ponašanja, ali sama nije dovoljna da bi se postigla promjena; motivacija i ponašajne vještine su kritične odrednice. Informacije i motivacija uglavnom kroz ponašajne vještine utječu na ponašanje; međutim, kada ponašajne vještine nisu komplicirane i osoba ih već ima, tada informacija i motivacija mogu izravno utjecati na ponašanje (WHO i FIP, 2006.).

Ljekarnici su najdostupniji visoko educirani zdravstveni djelatnici te bi trebali imati značajniju ulogu u liječenju pacijenata (Ehret i Wang, 2013). Ljekarnik bi, kao visokoobrazovani stručnjak na području farmakoterapije, trebao biti važan sudionik u procesu poboljšavanja adherencije u farmakoterapiji kroničnih bolesti. Iako se u Hrvatskoj u posljednjih godina dosta radi na razvoju ljekarničkih kompetencija i naglašavanju savjetodavne uloge ljekarnika, još uvijek nedostaju strukturirani i standardizirani podaci koji pokazuju na promjenu u značaju i ulozi ljekarnika u našem društvu. Osim pojedinačnog doprinosa ljekarnika u praksi, treba naglasiti da se u posljednjih 20 godina i kurikulum Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta mijenjao kako bi podržao tranziciju ljekarnika u smjeru aktivnog sudionika u farmakoterapiji pa su tako u dodiplomsku nastavu kao obavezni predmeti uvedeni: Ljekarnička skrb, Klinička farmacija s farmkoterapijom i Konzultacijske vještine (Farmaceutsko-biokemijski fakultet, 2016/2017), a 2010. osnovan je i poslijediplomski specijalistički studij Klinička farmacija. Nedavno istraživanje koje je proveo Falamić sa suradnicima u kojem se ispitala ljekarnička intervencija edukacije na kvalitetu antikoagulantne terapije mjerenjem vremena provedenog u terapijskom rasponu (TTR) jasno pokazuje koliki može biti značaj i doprinos ljekarnika u uspješnosti terapije. Rezultati ovog istraživanja su pokazali značajni utjecaj ljekarničke intervencije na TTR te je nakon 6 mjeseci TTR bio značajno veći u intervencijskoj skupini u odnosu na kontrolnu (93 % vs 31,2 %) (Falamić i sur., 2018).

U svrhu poboljšanja adherencije u terapiji te posljedičnog smanjenja komplikacija povezanih s neadherencijom i povezanih troškova koji dodatno opterećuju zdravstveni sustav, potrebno je još više osnažiti savjetodavnu ulogu ljekarnika te intenzivno raditi na promjeni percepcije

ljekarnikove uloge od strane liječnika i pacijenata. U procesu tranzicije uloge ljekarnika od uloge „izdavača lijekova na recept“ prema ulozi zdravstvenog stručnjaka koji je uključen u proces liječenja pacijenta važnu bi ulogu trebala odigrati stručna društva koja bi trebala raditi na tomu da se ljekarnikova savjetodavna aktivnost prepozna kao usluga koju zdravstveno osiguranje stimulira.

Niti jedna metoda za mjerenje adherencije ne predstavlja zlatni standard (Haynes i sur., 1980; Walsh i sur., 2002) te je preporuka koristiti kombinaciju barem dvije metode (Forbes i sur., 2018). U sklopu ovog doktorata korištene su dvije, najčešće metode za mjerenje adherencije u uzimanju lijekova: metoda upitnika i metoda pretraživanja ljekarničkih baza podataka s izračunavanjem omjera posjedovanja lijeka prema propisanoj dozi „*Medication Possession Ratio* (MPR)“, koje spadaju u kategoriju neizravnih metoda. Zajednička karakteristika obje metode je da se pomoću njih može izmjeriti stupanj adherencije i da su jednostavno provodive, ali u svim drugim aspektima, upitnik za pacijente ima niz prednosti. Naime, koristeći metodu upitnika možemo prikupiti mnogo drugih podataka o pacijentu kao što su demografske, socijalne i ekonomske karakteristike pacijenata, odnose između pacijenta i liječnika te pacijenta i ljekarnika, podatke o pacijentovoj bolesti i mnoge druge (Bošković i sur., 2014).

MPR je što se tiče podataka siromašnija metoda u odnosu na upitnik, ali je jeftinija i jednostavnija za provođenje. Također, ova nam metoda omogućava dobivanje točnih podataka o adherenciji pacijenata (Forbes i sur., 2018).

U istraživanju u kojem smo koristili metodu ljekarničkih baza i izračunavanja MPR-a ustanovili smo da broj neadherentnih pacijenata u ukupno ispitivanoj populaciji prevladava nad adherentnim što odgovara podacima dobivenim u istraživanju u kojem se koristila metoda upitnika, s razlikom što je u istraživanju u kojem smo koristili metodu ljekarničkih baza i izračunavanja MPR stopa neadherencija bila nešto viša nego u istraživanju u kojem se koristila metoda samoizvještavanja putem upitnika. Slična razlika uočena je i u stopi neadherencije u uzimanju antihipertenziva i drugih kardiovaskularnih lijekova. Iako su ovi rezultati dobiveni na različitim uzorcima i s vremenskom razlikom od tri godine te ih ne možemo uspoređivati, ipak oba rezultata ukazuju na niski stupanj adherencije kod kroničnih bolesnika u gradu Zagrebu (41,7 % metoda upitnika vs. 36 % metoda izračunavanjem MPR-a). Metodom upitnika za pacijente, u kojem se oni sami definiraju kao adherentni odnosno neadherentni, dobiva se viša stopa adherencije nego objektivnijim alatom za procjenu adherencije, kao što su podaci iz ljekarničke elektroničke baze podataka i mjerenja MPR-a (Bošković i sur., 2014.) što je u

skladu s literaturom u kojoj se navodi da se metodom upitnika dobiva veći stupanj adherencije no što je stvarno (Anghel i sur., 2019).

Korištenjem metode ljekarničkih baza podataka ustanovili smo da dužina perioda između dva podizanja lijeka tijekom kojeg je bolesnik bez lijeka varira u velikom rasponu od osam mjeseci na niže (Bošković i sur., 2014). Prema nekim autorima, dužina perioda bez lijeka između 8 i 19 dana je visoko prediktivna za prekid odnosno diskontinuitet terapije bez da se prekorači 20 % lažno pozitivne stope. Na temelju elektroničkih zapisa propisivanja lijekova, liječnici obiteljske medicine mogu identificirati stvarnu razinu problema vezanih za adherenciju u terapiji kroničnih bolesti (Mabotuwana i sur., 2009).

Korištenje ljekarničkih baza podataka omogućilo nam je da vidimo postoji li povezanost (ne)postojanja doplata za lijekove i adherencije u terapiji te možemo zaključiti da plaćanje doplate za lijekove ne utječe na adherenciju pacijenata u terapiji (Leppée i sur., 2012).

Također, ovom metodom smo dobili podatke o adherenciji pacijenata ovisno o broju lijekova koje koriste. Ne postoji razlika u adherenciji između pacijenata koji koriste 1, 2, 3 ili 4 lijeka, što je u skladu s tvrdnjom da je pacijent ili adherentan ili neadherentan, a ovi rezultati odgovaraju onima koje smo dobili u ispitivanju adherencije metodom upitnika. Međutim, pacijenti koji su koristili 5 različitih lijekova bili su manje adherentni nego oni koji su koristili manji broj lijekova. Takav rezultat vjerojatno je posljedica straha pacijenata od uzimanja velikog broja lijekova pa samostalno uvode promjene u shemu uzimanja lijekova (smanjuju broj tableta koji trebaju uzeti, smanjuju frekvenciju uzimanja ili odluče da određeni lijek uopće neće koristiti) (Leppée i sur., 2012).

Problem pretraživanja elektroničke baze podataka je nesposobnost da se utvrdi stvarno uzimanje lijekova, iako pacijenti redovito podižu propisane lijekove u ljekarni (Anghel i sur., 2019). Naime, mnogi ljudi podižu propisane lijekove bez obzira trebaju li im oni zaista, tako da podaci dobiveni iz ljekarničkih baza podataka ne mogu biti pravi pokazatelj pravovremenih uzimanja lijekova, ali jesu dobar alat kojim se mogu identificirati neadherentni ispitanici.

## OGRANIČENJA STUDIJE

Provedene studije imale su nekoliko ograničenja koja se moraju uzeti u obzir pri interpretaciji rezultata.

U dijelu istraživanja u kojima se koristila metoda upitnika, relativno je mali postotak (38,8 % upitnik za pacijente; 24 % upitnik za ljekarnike) ukupno distribuiranih upitnika bilo moguće iskoristiti za analizu. Iako su upitnici distribuirani u 171 ljekarni, ispunjene upitnike smo dobili

iz samo 110 ljekarni (63,2 %). Dio upitnika koji su vraćeni nije bilo moguće iskoristiti u statističkoj obradi zbog nedostatne potpunosti. Čak 64 ljekarne, iako su nakon što im je ljekarnik - volonter predstavio projekt pristale sudjelovati u istraživanju, ipak na kraju nisu u njemu sudjelovale. Razlog tomu je što mnoge ljekarne rade s minimalnim ljudskim reursima te je često u smjeni samo jedan ljekarnik koji brine o velikom broju pacijenata.

Kao ograničenje studije trebamo navesti da s obzirom da je sudjelovanje bilo dobrovoljno vjerojatno je da su oni koji su se odlučili na sudjelovanje i inače više motivirani u svim aktivnostima vezanim za zadržavanje od onih koji nisu pristali na sudjelovanje pa je moguće da su dobiveni rezultati bolji od stvarnih.

Uzorak ispitanika koji je bio uključen u drugi dio istraživanja u kojem se adherencija mjerila metodom upitnika nije isti kao i onaj iz prvog dijela istraživanja, međutim ovaj dio istraživanja proveden je u jednoj od ljekarni koja je bila uključena u prvi dio istraživanja, a s obzirom na to da se radi o kroničnim bolesnicima koji terapiju uzimaju duži niz godina može se očekivati je da je dio pacijenata čiji su podaci obrađeni metodom MPR-a također sudjelovalo u istraživanju metodom upitnika. Također, ovaj dio istraživanja proveden je 3 godine poslije prvog dijela istraživanja. Broj ispitanika uključen u drugi dio istraživanja je mali ( $n = 150$ ). Zbog ta tri razloga podatke iz ova dva dijela istraživanja ne može se direktno uspoređivati.

## **6. ZAKLJUČCI**

- Veliki problem u terapiji kroničnih bolesti predstavlja niski stupanj adherencije. U ovoj doktorskoj disertaciji analizirana je adherencija kroničnih pacijenata prema propisanoj farmakoterapiji u gradu Zagrebu, što predstavlja prve validirane podatke o adherenciji pacijenata u uzimanju lijekova za liječenje kroničnih bolesti u Republici Hrvatskoj. Adherenciju u terapiji kroničnih bolesti u gradu Zagrebu mjerili smo dvjema različitim metodama: metodom upitnika i metodom izračunavanja omjera posjedovanja lijeka prema propisanoj dozi tzv. „*Medication Possession Ratio* (MPR)“. Obje metode omogućuju mjerenje stupnja adherencije. Prema podacima dobivenim ovim metodama, više od polovine pacijenata nije adherentno u terapiji kroničnih bolesti te je time potvrđeno da se adherencija zagrebačkih pacijenata u uzimanju lijekova za liječenje kroničnih bolesti bitno ne razlikuje od podataka objavljenih u publikaciji Svjetske zdravstvene organizacije „*Adherence to long-term therapies*“ (Sabaté, 2003.). Metoda izračunavanja omjera posjedovanja lijeka prema propisanoj terapiji objektivna je metoda te je stupanj adherencije dobiven ovom metodom nešto niži nego stupanj adherencije dobiven metodom upitnika. Metodom upitnika možemo prikupiti podatke o pacijentu kao što su demografske, socijalne i ekonomske karakteristike pacijenata, odnos između pacijenta, liječnika i ljekarnika, podatke o pacijentovoj bolesti, razloge neadherencije i mnoge druge.
- U ovom istraživanju adherenciju pacijenata u terapiji kroničnih bolesti izmjerili smo vlastitom skalom, Čuligovom skalom za mjerenje adherencije, koja je razvijena i validirana tijekom projekta (Čulig i Leppée, 2014.; Leppée, 2016.; Momirović i sur., 2016). Pokazalo se da je ova skala prikladna za određivanje razine adherencije pacijenata u terapiji svih kroničnih bolesti, a Cronbach alfa koeficijent je čak 0,89. Ova skala, koja je izvorno razvijena za potrebe ovog istraživanja, našla je svoju primjenu i kod drugih istraživača koji se bave problematikom adherencije u terapiji kroničnih bolesti (Wasnik i sur., 2018).
- Statistički su određene značajnosti pojedinih faktora koji utječu na neadherenciju pacijenata u gradu Zagrebu u farmakoterapiji kroničnih bolesti s obzirom na dob, spol, obrazovanje, socijalne parametre, vrstu i broj dijagnoza.
- Adherencija nezaposlenih ispitanika je značajno manja nego adherencija zaposlenih i umirovljenih ispitanika. Samački način života utječe na adherenciju te su samci manje adherentni od ispitanika koji ne žive sami. Ispitanici s nekim stupnjem invaliditeta su adherentniji u uzimanju lijekova za liječenje kroničnih bolesti nego ispitanici koji nemaju

nikakav invaliditet. Dob ne utječe na adherenciju, a ni za ostale sociodemografske karakteristike kao što su: spol, bračni status, stručna sprema, braniteljski status nije ustanovljena povezanost s adherencijom.

- Najčešće navođeni razlog za neadherenciju je zaboravnost, a s visokim postotkom kao razlog za neadherenciju navodi se izbjivanje iz kuće, kao i činjenica da ispitanici više nisu imali lijeka jer su ga potrošili. Ova druga dva razloga također su povezana sa zaboravnošću. Dob ne utječe na razloge za neadherenciju.
- Analizom podataka o adherenciji pacijenata s najzastupljenijim kroničnim bolestima ustanovljeno je da nema značajne razlike u adherenciji pacijenata s različitim dijagnozama tj. adherencija nije povezana s vrstom dijagnoze, a vrsta dijagnoze ne utječe na razloge za neadherenciju. Također, broj dijagnoza nema utjecaj na neadherenciju. Adherencija odnosno neadherencija je vrsta ponašanja.
- Neadherentni pacijenti imaju značajno više zdravstvenih tegoba koje predstavljaju nuspojave lijekova. Neadherencija u terapiji kroničnih bolesti povezana je s povećanim rizikom razvoja nuspojava lijekova, nastankom komplikacija bolesti, pogoršanjem tijeka bolesti, pojavom invaliditeta te s drugim negativnim ishodima koji imaju negativan učinak na zdravstveni sustav i u konačnici na cijelo društvo.
- Vjerovanje u pozitivan učinak lijekova na zdravlje, kao i pozitivan stav prema vlastitoj sposobnosti uzimanja lijekova na propisani način, imaju utjecaj na adherenciju u terapiji. Pacijenti koji ne vjeruju u korist dugotrajnog uzimanja lijekova za zdravlje skloniji su neadherenciji u uzimanju lijekova.
- Prisutnost psihosocijalnog stresa, anksioznosti i depresivnih simptoma povezana je s neadherentnim ponašanjem. Pacijente kod kojih su prisutni ovi simptomi treba posebno pratiti jer postoji povećani rizik od neadherencije u terapiji.
- Adherentni pacijenti općenito više brinu o svom zdravlju nego neadherentni: redovito vježbaju, ne konzumiraju alkohol i redovito odlaze na preventivne preglede. Javno-zdravstvene službe bi trebale intenzivnije promicati zdravi način života te, uz jačanje svijesti o važnosti redovite fizičke aktivnosti, zdrave prehrane i štetnih utjecaja alkohola, podizati svijest o važnosti adherencije u uzimanju lijekova. Liječnici i ljekarnici bi, kao zdravstveni djelatnici koji su u osobnom kontaktu s pacijentima, trebali provoditi ciljana savjetovanja pacijenata koji su skloni nezdravom načinu života te pokušati podignuti svijest o važnosti promjene štetnih navika.

- Ljekarnici i pacijenti imaju različitu percepciju ljekarnikove savjetodavne uloge. Manje od 40 % ljekarnika pokušava saznati stav pacijenta o uzimanju lijekova. Ljekarnici bi intervencijom savjetovanja trebali pokušati saznati kakav je stav pacijenata o uzimanju lijekova i educirati pacijente o koristima i važnosti redovitog uzimanja lijekova.
- Pacijenti veću važnost u liječenju daju liječniku nego ljekarnicima. Dobra komunikacija između liječnika i pacijenta povezana je s većom adherencijom u terapiji kroničnih bolesti pa bi liječnici trebali težiti uspostavljanju bolje komunikacije sa svim pacijentima. Izuzetno je važno da liječnik više sluša pacijenta te da se uspostavi atmosfera u kojoj pacijentu nije neugodno postavljati pitanja liječniku. Kod pacijenata koji uzimaju više lijekova, liječnici bi trebali pokušati pojednostaviti terapijske sheme uvođenjem fiksni kombinacija lijekova.
- Adherencija je multidimenzionalni problem pa je treba istraživati multidisciplinarno (biomedicinske i socijalne znanosti). Niska razina adherencije dovodi do komplikacija i povećanja zdravstvenih troškova.
- Ova doktorska disertacija promovira jednostavne i lako primjenjive alate za istraživanje.



## **7. LITERATURA**

- Abegaz TM, Shehab A, Gebreyohannes EA, Bhagavathula AS, Elnour AA, 2017, Nonadherence to antihypertensive drugs: A systematic review and meta-analysis. *Medicine*, 96(4), e5641. DOI: 10.1097/MD.0000000000000564.
- Ahmad NS, Ramli A, Islahudin F, Paraidathathu T, 2013, Medication adherence in patients with type 2 diabetes mellitus treated at primary health clinics in Malaysia. *Patient Preference and Adherence*, 17;7:525-30. DOI: 10.2147/PPA.S44698.
- Aggarwal B, Pender A, Mosca L, Mochari-Greenberger H, 2015, Factors associated with medication adherence among heart failure patients and their caregivers, *Journal of nursing education and practice*, 5(3), 22–27. DOI: DOI: 10.5430/jnep.v5n3p22.
- Ammassari A, Trotta MP, Murri R, Castelli F, Narciso P, Noto P, Vecchiet J, D'Arminio Monforte A, Wu AW, Antinori A; AdICoNA Study Group, 2002, Correlates and predictors of adherence to highly active antiretroviral therapy: overview of published literature, *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 15;31 Suppl 3:S123-7, DOI: 10.1097/00126334-200212153-00007.
- Anghel LA, Farcas AM, Oprean RN, 2019, An overview of the common methods used to measure treatment adherence, *Medicine and pharmacy reports*, 92(2), 117–122. DOI: 10.15386/mpr-1201.
- Balkrishnan R. Predictors of medication adherence in the elderly, 1998, *Clinical Therapeutics*; 20:764-771. DOI: 10.1016/s0149-2918(98)80139-2.
- Bangsberg DR, Hecht FM, Charlebois ED, Zolopa AR, Holodniy M, Sheiner L, Bamberger JD, Chesney MA, Moss A, 2000, Adherence to protease inhibitors, HIV-1 viral load, and development of drug resistance in an indigent population. *AIDS*, 10;14(4):357-66, DOI: 10.1097/00002030-200003100-00008.
- Banerjee S, Varma RP, 2013, Factors Affecting Non-Adherence among Patients Diagnosed with Unipolar Depression in a Psychiatric Department of a Tertiary Hospital in Kolkata, India, *Depression research and treatment*, 809542. DOI: 10.1155/2013/809542.
- Bautista LE, Vera-Cala LM, Colombo C, Smith P, 2012, Symptoms of depression and anxiety and adherence to antihypertensive medication. *American Journal of Hypertension*, 25(4):505-11, DOI: 10.1038/ajh.2011.256.

- Bell J, Yach D, 1998, Tuberculosis patient compliance in the western Cape, 1984. *South African Medical Journal*, 73:31-33. PMID: 3257589.
- Benjamin RM, 2012, Medication adherence: helping patients take their medicines as directed, *Public Health Reports*, 127(1):2-3. DOI: 10.1177/003335491212700102.
- Benner JS, Glynn RJ, Mogun H, Neumann PJ, Weinstein MC, Avorn J, 2002, Long-term persistence in use of statin therapy in elderly patients. *Journal of the American Medical Association*, 24-31;288(4):455-61, DOI: 10.1001/jama.288.4.455.
- Bernardini J, 2004, Ethical issues of compliance/adherence in the treatment of hypertension. *Advances in Chronic Kidney Disease*, 11:222–7. DOI: 10.1053/j.arrt.2004.01.003.
- Bianchi ML, Duca P, Vai S, Guglielmi G, Viti R, Battista C, Scillitani A, Muscarella S, Luisetto G, Camozzi V, Nuti R, Caffarelli C, Gonnelli S, Albanese C, de Tullio V, Isaia G, D'Amelio P, Broggi F, Croci M, 2015, Improving adherence to and persistence with oral therapy of osteoporosis, *Osteoporosis International*, 26, 1629–1638. DOI: 10.1007/s00198-015-3038-9.
- Blackwell B., 1992, Compliance. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 58:161–9. DOI: 10.1159/000288624.
- Blackwell B., 1996, From compliance to alliance. A quarter century of research. *The Netherlands Journal of Medicine*, 48:140–9. DOI: 10.1016/S0300-2977(96)80017-9.
- Blackwell B, Compliance, 1998, u: Fava GA i Freyberger H (ur.). *Handbook of Psychosomatic Medicine*. Prvo izdanje. Madison, CT: International Universities Press; 625–38.
- Blenkinsopp A, Phelan M, Bourne J, Dakhil N, 2000, Extended adherence support by community pharmacists for patients with hypertension: A randomised controlled trial. *International Journal of Pharmacy Practice*, 8:165-175. DOI: 10.1111/j.2042-7174.2000.tb01002.x.
- Bloom BS, 2001, Daily regimen and compliance with treatment. *BMJ*, 323: 647. DOI: 10.1136/bmj.323.7314.647.
- Bokhour BG, Cohn EC, Cortés DE, Yinusa-Nyahkoon LS, Hook JM, Smith LA, Rand CS, Lieu TA, 2008, Patterns of concordance and non-concordance with clinician recommendations and parents' explanatory models in children with asthma. *Patient Education and Counseling*, 70:376–85. DOI: 10.1016/j.pec.2007.11.007.

- Bošković J, Leppée M, Čulig J, Erić M, 2013, Patient self-reported adherence for the most common chronic medication therapy. *Scandinavian Journal of Public Health*, 41 (4), 333-335. DOI: 10.1177/1403494812471447.
- Bošković J, Leppée M, Čulig J, Fučkar S, Mandić-Zovko N, Ratz A, Jakovljević M, 2014, Comparison of two different methods (Patient questionnaire and medication possession ratio - MPR) for measuring the chronic patient's behavior. *Psychiatria Danubina*, 26 (Suppl 3), 498-508. PMID: 25536988.
- Bošković J, Meštrović A, Leppée M, Bago M, Šostar Z, Naletilić D, 2016, Pharmacist Competences and Impact of Pharmacist Intervention on Medication Adherence: an Observational Study. *Psychiatria Danubina*, 28(4):420-427. PMID: 27855435.
- Boudreau DM, Capoccia KL, Sullivan SD, Blough DK, Ellsworth AJ, Clark DL, Katon WJ, Walker EA, Stevens NG, 2002, Collaborative care model to improve outcomes in major depression. *Annals of Pharmacotherapy*, 36(4):585-91. DOI: 10.1345/aph.1A259.
- Bovet P, Burnier M, Madeleine G, Waeber B, Paccaud F, 2002, Monitoring one year compliance to antihypertension medication in the Seychelles. *Bulletin of the World Health Organization*, 80:33-39. PMID: 11884971.
- Braverman J, Dedier J, 2009, Predictors of medication adherence for African American patients diagnosed with hypertension. *Ethnicity & Disease*, 19(4):396-400. PMID: 20073139.
- Brown MT, Bussell JK, 2011, Medication Adherence: WHO Cares? *Mayo Clinic Proceedings*, 86(4):304–314. DOI: 10.4065/mcp.2010.0575.
- Bryson CL, Au DH, Sun H, Williams EC, Kivlahan DV, Bradley KA, 2008, Alcohol Screening Scores and Medication Nonadherence, *Annals of Internal Medicine*, 149(11), 795-803. DOI: 10.7326/0003-4819-149-11-200812020-00004.
- Bull SA, Hu XH, Hunkeler EM, Lee JY, Ming EE, Markson LE, Fireman B, 2002, Discontinuation of use and switching of antidepressants: influence of patient-physician communication, *Journal of the American Medical Association*, 18; 288(11):1403-9.
- Burkhart P, Dunbar-Jacob J, 2001, Accuracy of children's self-reported adherence to treatment. *Journal of Nursing scholarship*, 33:27-32. DOI: 10.1001/jama.288.11.1403.

- Burkhart P, Dunbar-Jacob J, 2002, Adherence research in the pediatric and adolescent populations: A decade in review. u: Hayman L, Mahorn M i Turner R (ur.) *Chronic Illness in children: An evidence based approach*. New York, Springer,199-229.
- Burton SC, 2005, Strategies for improving adherence to second-generation antipsychotics in patients with schizophrenia by increasing ease of use. *Journal of Psychiatric Practice*, 11(6):369-78. DOI: 10.1097/00131746-200511000-00003.
- Caro JJ, Ishak KJ, Huybrechts KF, Raggio G, Naujoks C, 2004, The impact of compliance with osteoporosis therapy on fracture rates in actual practice, *Osteoporosis International*, 15:1003-1008. DOI: 10.1007/s00198-004-1652-z.
- Chan M, Nicklason F, Vial JH, 2001, Adverse drug events as a cause of hospital admission in the elderly. *Journal of Internal Medicine*, 31(4):199-205. DOI: 10.1046/j.1445-5994.2001.00044.x.
- Chan CD, Shrank WH, Cutler D, 2010, Patient, physician, and payment predictors of statin adherence, *Medical care*, 48:196-202. DOI: 10.1097/MLR.0b013e3181c132ad.
- Chatterjee JS, 2006, From compliance to concordance in diabetes. *Journal of Medical Ethics*, 32:507–10. DOI: 10.1136/jme.2005.012138.
- Chapman RH, Benner JS, Petrilla AA, Tierce JC, Collins SR, Battleman DS, Schwartz JS, 2005, Predictors of adherence with antihypertensive and lipid-lowering therapy. *Archives of internal medicine*, 23;165(10):1147-52. DOI: 10.1001/archinte.165.10.1147.
- Chapman RH, Petrilla AA, Benner JS, Schwartz JS, Tang SS, 2008, Predictors of adherence to concomitant antihypertensive and lipid-lowering medications in older adults: a retrospective, cohort study. *Drugs & Aging*, 25(10):885-92. DOI: 10.2165/00002512-200825100-00008.
- Chen SL, Lee WL, Liang T, Liao IC, 2014, Factors associated with gender differences in medication adherence: a longitudinal study. *Journal of Advanced Nursing*, 70(9):2031-2040. DOI: 10.1111/jan.12361.
- Chesney MA, Morin M, Sherr L, 2000, Adherence to HIV combination therapy. *Social Science & Medicine*, 50(11):1599-605. DOI: 10.1016/s0277-9536(99)00468-2.
- Chisholm MA, Mulloy LL, Jagadeesan M, DiPiro JT, 2001, Impact of clinical pharmacy services on renal transplant patients' compliance with immunosuppressive medications. *Clinical Transplantation*, 15(5):330-6. DOI: 10.1034/j.1399-0012.2001.150505.x.

Chisholm-Burns MA, Spivey CA, 2008, Pharmacoaderence: a new term for a significant problem. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 65:661–7. DOI: 10.2146/ajhp070372.

Choudhry NK, Fischer MA, Avorn J, Liberman JN, Schneeweiss S, Pakes J, Brennan TA, Shrank WH, 2011, The implications of therapeutic complexity on adherence to cardiovascular medications. *Archives of internal medicine*, 9; 171(9):814-22. DOI: 10.1001/archinternmed.2010.495.

Christensen DB, Williams B, Goldberg HI, Martin DP, Engelberg R, LoGerfo JP, 1997, Assessing compliance to antihypertensive medications using computer-based pharmacy records. *Medical care*, 35:1164-70. DOI: 10.1097/00005650-199711000-00008.

Ciechanowski PS, Katon WJ, Russo JE, 2000, Depression and diabetes: impact of depressive symptoms on adherence, function, and costs. *Archives of internal medicine*, 27;160(21):3278-85. DOI: 10.1001/archinte.160.21.3278.

Clifford S, Barber N, Horne R, 2008, Understanding different beliefs held by adherers, unintentional nonadherers, and intentional nonadherers: application of the Necessity-Concerns Framework. *Journal of Psychosomatic Research*, 64(1):41–46. DOI: 10.1016/j.jpsychores.2007.05.004.

Cocosila M, Archer N, 2005, A framework for mobile healthcare answers to chronically ill outpatient non-adherence. *Informatics in Primary Care*, 13(2):145–152. DOI: 10.14236/jhi.v13i2.591.

Cook RL, Sereika SM, Hunt SC, Woodward WC, Erlen JA, Conigliaro J, 2001, Problem drinking and medication adherence among persons with HIV infection. *Journal of general internal medicine*, 16(2), 83–88. DOI: 10.1111/j.1525-1497.2001.00122.x

Cordina M, McElnay JC, Hughes CM, 2001, Assessment of a community pharmacy-based program for patients with asthma. *Pharmacotherapy*, 21(10):1196-203. DOI: 10.1592/phco.21.15.1196.33894.

Corrao G, Parodi A, Nicotra F, Zambon A, Merlino L, Cesana G, Mancia G, 2011, Better compliance to antihypertensive medications reduces cardiovascular risk. *Journal of Hypertension*, 29(3):610-8, DOI: 10.1097/HJH.0b013e328342ca97

Corsonello A, Pedone C, Lattanzio F, Lucchetti M, Garasto S, Carbone C, Greco C, Fabbietti P, Incalzi RA, 2009, Regimen complexity and medication nonadherence in elderly patients. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 5(1):209-16. DOI: 10.2147/tcrm.s4870

Cramer J. Identifying and improving compliance patterns., 1991, u: Cramer JA i Spilker B (ur.) Patient compliance in medical practice and clinical trials. New York: Raven Press, 387-92.

Cramer J, 1998, Consequences of intermittent treatment for hypertension: the case for medication compliance and persistence. *American Journal of Managed Care*, 4:1563-1568. PMID: 10338902.

Cramer JA, Scheyer RD, Mattson RH, 1990, Compliance declines between clinic visits. *Archives of internal medicine*, 150:1509–10. PMID: 2369248.

Cramer J, Rosenheck R, Kirk G, Krol W, Krystal J; VA Naltrexone Study Group 425., 2003, Medication compliance feedback and monitoring in a clinical trial: predictors and outcomes. *Value in Health*. 6(5):566-73. DOI: 10.1046/j.1524-4733.2003.65269.x.

Crayton E, Fahey M, Ashworth M, Besser SJ, Weinman J Wright AJ, 2017, Psychological Determinants of Medication Adherence in Stroke Survivors: a Systematic Review of Observational Studies. *Annals of behavioral medicine: a publication of the Society of Behavioral Medicine*, 51(6), 833–845. DOI: 10.1007/s12160-017-9906-0.

Currie CJ, Peyrot M, Morgan CL, Poole CD, Jenkins-Jones S, Rubin RR, Burton CM, Evans M, 2013, The impact of treatment non-compliance on mortality in people with type 1 diabetes. *Journal of Diabetes and its Complications*, 27(3):219-23. 52. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2012.10.006.

Čulig J, Leppée M, 2010, Novosti u farmakoterapiji-fiksne kombinacije lijekova kao strategija povećanja adherencije pacijenata prema propisanoj terapiji: X. *Kongres Hrvatskog Društva Obiteljskih Doktora*.

Čulig J, Leppée M, Bošković J, Erić M, 2011, Determining the difference in medication compliance between the general patient population and patients receiving antihypertensive therapy: a case study. *Archives of Pharmacal Research*, 34(7):1143-52. DOI: 10.1007/s12272-011-0712-0.

Čulig J, Leppée M, 2014, From Morisky to Hill-Bone; self-reports scales for measuring adherence to medication. *Collegium Antropologicum*, 38 (1):55-62. PMID: 24851597.

De Las Cuevas C, Peñate W, 2014, Psychometric properties of the eight-item Morisky Medication Adherence Scale (MMAS-8) in a psychiatric outpatient setting. *International Journal of Clinical and Health Psychology*, 2015 May-Aug;15(2):121-129. DOI: 10.1016/j.ijchp.2014.11.003.

Demyttenaere K, Haddad P, 2000, Compliance with antidepressant therapy and antidepressant discontinuation symptoms. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 403:50-56. DOI: 10.1111/j.1600-0447.2000.tb10948.x.

Demyttenaere K, Enzlin P, Dewé W, Boulanger B, De Bie J, De Troyer W, Mesters P, 2001, Compliance with antidepressants in a primary care setting, 1: Beyond lack of efficacy and adverse events. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 62 Suppl 22:30-3. PMID: 11599645.

Dickinson D, Wilkie P, Harris M, 1999, Taking medicines: concordance is not compliance. *British Medical Journal*, 319:787. DOI: 10.1136/bmj.319.7212.787.

DiMatteo MR, 2004, Evidence-based strategies to foster adherence and improve patient outcomes. *Journal of the American Academy of Physician Assistants*, 17(11):18-21. PMID: 15575518.

DiMatteo MR, 2004, Social support and patient adherence to medical treatment: A meta-analysis. *Health Psychology*, 23(2), 207–218. DOI:10.1037/0278-6133.23.2.207.

DiMatteo MR, 2004, Variations in patients' adherence to medical recommendations: a quantitative review of 50 years of research. *Medical Care*, 42(3):200-209. DOI: 10.1097/01.mlr.0000114908.90348.f9.

DiMatteo MR, Sherbourne CD, Hays RD, Ordway L, Kravitz RL, McGlynn EA, Kaplan S, Rogers WH, 1993, Physicians' characteristics influence patients' adherence to medical treatment: results from the Medical Outcomes Study. *Health Psychology*, 12:93-102. DOI: 10.1037/0278-6133.12.2.93.

DiMatteo MR, Haskard-Zolnierok KB, Martin LR, 2012, Improving patient adherence: a three-factor model to guide practice. *Health Psychology Review*, 6(1):74–91. DOI: 10.1080/17437199.2010.537592.

DiMatteo MR, Lepper HS, Croghan TW, 2000, Depression is a risk factor for noncompliance with medical treatment: meta-analysis of the effects of anxiety and depression on patient adherence. *Archives of internal medicine*, 24;160(14):2101-7. DOI: 10.1001/archinte.160.14.2101.



- Dodds F, Rebar-Brown APS, 2000, A systematic review of randomized controlled trials that attempt to identify interventions that improve patient adherence with prescribed antipsychotic medication. *Clinical Effectiveness in Nursing*, 4:47-53. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK68140/> (29. studenog 2020.).
- Dunbar-Jacob J, Erlen J, Schlenk E, Ryan C, Sereika S, Doswell W, 2000, Adherence in chronic disease. *Annual Review in Nursing Research*, 18:48-90. DOI: 10.1891/0739-6686.18.1.48.
- Ehret MJ, Wang M, 2013, How to increase medication adherence: What works? *Mental Health Clinician*, 8(2):232-232. DOI: 10.9740/mhc.n132973.
- Elliott RA, Shinogle JA, Peele P, Bhosle M, Hughes DA, 2008, Understanding medication compliance and persistence from an economics perspective. *Value in Health*, 11(4):600-10. DOI: 10.1111/j.1524-4733.2007.00304.x.
- Elliott RA, 2009, Non-adherence to medicines: not solved but solvable. *Journal of Health Services Research & Policy*, 14:58–61. DOI: 10.1258/jhsrp.2008.008088.
- Elliott WJ, Maddy R, Toto R, Bakris G, 2000, Hypertension in patients with diabetes. Overcoming barriers to effective control. *Postgraduate Medical Journal*, 107(3):29-32, 35-6, 38. DOI: 10.3810/pgm.2000.03.940.
- Ellis JJ, Erickson SR, Stevenson JG, Bernstein SJ, Stiles RA, Fendrick AM, 2004, Suboptimal statin adherence and discontinuation in primary and secondary prevention populations. *Journal of General Internal Medicine*, 19(6):638-45. DOI: 10.1111/j.1525-1497.2004.30516.x.
- Fairman K, Motheral B, 2000, Evaluating Medication Adherence: Which measure is right for your program? *Journal of Managed Care*, Vol 6, No 6, 499-506. DOI: 10.18553/jmcp.2000.6.6.499.
- Fabbrini G, Abbruzzese G, Barone P, Antonini A, Tinazzi M, Castegnaro G, Rizzoli S, Morisky DE, Lessi P, Ceravolo R, 2013, Adherence to anti-Parkinson drug therapy in the REASON sample of Italian patients with Parkinson's disease: The linguistic validation of the Italian version of the Morisky Medical Adherence Scale-8 items, *Neurological Sciences*, 2013;34:2015–2022. DOI: 10.1007/s10072-013-1438-1.

Falamić S, Lucijanić M, Hadžiabdić MO, Marušić S, Bačić VO, 2018, Pharmacist's interventions improve time in therapeutic range of elderly rural patients on warfarin therapy: a randomized trial. *International Journal of Clinical Pharmacy*, 40, 1078–1085. DOI: 10.1007/s11096-018-0691-z.

Farmaceutsko-biokemijski fakultet, Katalog predmeta s ishodima učenja - 2016./2017. Dostupno na: [http://www.pharma.unizg.hr/hr/studij-i-studiranje/diplomski-studij/\(25.studenog 2020.\)](http://www.pharma.unizg.hr/hr/studij-i-studiranje/diplomski-studij/(25.studenog%202020.)).

Farris KB, Côté I, Feeny D, Johnson JA, Tsuyuki RT, Brilliant S, Dieleman S, 2004, Enhancing primary care for complex patients. Demonstration project using multidisciplinary teams. *Canadian Family Physician*, 50:998-1003. PMID: 15317232.

Forbes CA, Deshpande S, Sorio-Vilela F, Kutikova L, Duffy S, Ioanna Gouni-Berthold I, Hagström E, 2018, A systematic literature review comparing methods for the measurement of patient persistence and adherence. *Current Medical Research and Opinion*, 34:9, 1613-1625, DOI: 10.1080/03007995.2018.1477747.

Gadkari AS, McHorney CA, 2012, Unintentional nonadherence to chronic prescription medication: How unintentional is it really? *BMC Health Services Research*, 12:98. DOI: 10.1186/1472-6963-12-98.

Gagnon MD, Waltermaurer E, Martin A, Friedenson C, Gayle E, Hauser DL, 2017, Patient Beliefs Have a Greater Impact Than Barriers on Medication Adherence in a Community Health Center. *Journal of the American Board of Family Medicine*, 30(3):331-336. DOI: 10.3122/jabfm.2017.03.160129.

Gazmararian JA, Kripalani S, Miller MJ, Echt KV, Ren J, Rask K, 2006, Factors associated with medication refill adherence in cardiovascular-related diseases: a focus on health literacy. *Journal of General Internal Medicine*, 21(12):1215-21. DOI: 10.1111/j.1525-1497.2006.00591.x.

Gentil L, Vasiliadis HM, Prévile M, Bossé C, Berbiche D, 2012, Association between depressive and anxiety disorders and adherence to antihypertensive medication in community-living elderly adults, *Journal of the American Geriatrics Society*, 60(12):2297-301. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2012.04239.x.

Gerber BS, Cho YI, Arozullah AM, Lee SY, 2010, Racial differences in medication adherence: A cross-sectional study of Medicare enrollees. *American Journal of Geriatric Pharmacotherapy*, 8(2):136-45. DOI: 10.1016/j.amjopharm.2010.03.002.

Golin CE, Liu H, Hays RD, Miller LG, Beck CK, Ickovics J, Kaplan AH, Wenger NS, 2002, A prospective study of predictors of adherence to combination antiretroviral medication. *Journal of General Internal Medicine*, 17(10):756-65. DOI: 10.1046/j.1525-1497.2002.11214.x.

Gomes D, Placido AI, M6o R, Sim6oes JL, Amaral O, Fernandes I, Lima F, Morgado M, Figueiras A, Herdeiro MT, Roque F, 2019, Daily Medication Management and Adherence in the Polymedicated Elderly: A Cross-Sectional Study in Portugal. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 27;17(1):200. DOI: 10.3390/ijerph17010200.

Granger BB, Ekman I, Granger CB, Ostergren J, Olofsson B, Michelson E, McMurray JJ, Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, 2009, Adherence to medication according to sex and age in the CHARM programme. *European Journal of Heart Failure*, 11(11):1092-8. DOI: 10.1093/eurjhf/hfp142.

Grant RW, Devita NG, Singer DE, Meigs, JB, 2003, Polypharmacy and Medication Adherence in Patients With Type 2 Diabetes, *Diabetes Care*, 26 (5) 1408-1412; DOI: 10.2337/diacare.26.5.1408.

Grant RW, O'Leary KM, Weilburg JB, Singer DE, Meigs JB, 2004, Impact of concurrent medication use on statin adherence and refill persistence. *Archives of internal medicine*, 164:2343–8. DOI: 10.1001/archinte.164.21.2343.

Graves JW, 2000, Management of difficult to control hypertension Mayo Clinic Proceedings, 75(3):278-284 DOI: 10.4065/75.3.278. (Erratum published in *Mayo Clinical Proceedings*, 2000, 75(5):542 PMID: 10725955.).

Gross R, Bilker WB, Friedman HM, Coyne JC, Strom BL, 2002, Provider inaccuracy in assessing adherence and outcomes with newly initiated antiretroviral therapy, *AIDS*, 16(13). DOI: 10.1097/00002030-200209060-00021.

Gu Q, Dillon CF, Burt VL, 2010, Prescription drug use continues to increase: U.S. prescription drug data for 2007-2008. *NCHS Data Brief*, (42):1-8. PMID: 20854747.

- Gupta K, Horne R, 2001, The influence of health beliefs on the presentation and consultation outcome in patients with chemical sensitivities. *Journal of Psychosomatic Research*, 50:131-137. DOI: 10.1016/s0022-3999(00)00218-x.
- Gurwitz JH, Field TS, Harrold LR, Rothschild J, Debellis K, Seger AC, Cadoret C, Fish LS, Garber L, Kelleher M, Bates DW, 2003, Incidence and preventability of adverse drug events among older persons in the ambulatory setting. *Journal of the American Medical Association*, 289(9):1107-16. DOI: 10.1001/jama.289.9.1107.
- Hansen RA, Farley JF, Droege M, Maciejewski ML, 2010, A retrospective cohort study of economic outcomes and adherence to monotherapy with metformin, pioglitazone, or a sulfonylurea among patients with type 2 diabetes mellitus in the United States from 2003 to 2005. *Clinical Therapeutics*, 32(7):1308-19. DOI: 10.1016/j.clinthera.2010.07.011.
- Hawthorne AB, Rubin G, Ghosh S, 2008, Review article: medication non-adherence in ulcerative colitis – strategies to improve adherence with mesalazine and other maintenance therapies. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 27:1157-1166. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2008.03698.x.
- Haynes RB, Taylor DW, Sackett DL, Gibson ES, Bernholz CD, Mukherjee J, 1980, Can simple clinical measurements detect patient noncompliance? *Hypertension*, 2(6):757-764. DOI: 10.1161/01.hyp.2.6.757.
- Haynes RB, 1979, Determinants of compliance: The disease and the mechanics of treatment. Baltimore MD, Johns Hopkins University Press.
- Haynes RB, McDonald H, Garg AX, Montague P, 2002, Interventions for helping patients to follow prescriptions for medications. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (2):CD000011. DOI: 10.1002/14651858.CD000011. Update in: *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2005;(4):CD000011. PMID: 12076376.
- Haynes RB, McDonald HP, Garg AX, 2002, Helping patients follow prescribed treatment: clinical applications. *Journal of the American Medical Association*, 288(22):2880-3. DOI: 10.1001/jama.288.22.2880.
- Haynes RB, Ackloo E, Sahota N, McDonald HP, Yao X, 2008, Interventions for enhancing medication adherence. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 16;(2):CD000011. doi: 10.1002/14651858.CD000011.pub3. Update in: *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2014;11:CD000011.

- Hess LM, 2009, Terminology used in medication adherence research must reflect current models of health care. *Value Health*, 12:630. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2012.04167.x.
- Horne R., 1999, Patients' beliefs about treatment: the hidden determinant of treatment outcome? *Journal of Psychosomatic Research*, 47:491-495. DOI: 10.1016/s0022-3999(99)00058-6.
- Horne R, Weinman J, Hankins M, 1998, The beliefs about medicines questionnaire: the development and evaluation of a new method for assessing the cognitive representation of medication, *Psychology & Health*, 1998, 14:1–24. DOI: 10.1080/08870449908407311.
- Horne R, Hankins M, Jenkins R, 2001, The satisfaction with information about medicines scale (SIMS): A new measurement tool for audit and research. *Quality in Health care*, 10:135-140. DOI: 10.1136/qhc.0100135.
- Horne R, Chapman SC, 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): e80633. DOI:10.1371/journal.pone.0080633.
- Hughes CM, 2004, Medication non-adherence in the elderly: how big is the problem? *Drugs & Aging*, 21(12):793-811. DOI: 10.2165/00002512-200421120-00004.
- Hugtenburg JG, Timmers L, Elders PJ, Vervloet M, van Dijk L, 2013, Definitions, variants, and causes of nonadherence with medication: a challenge for tailored interventions. *Patient Preference and Adherence*, 10;7:675-82. DOI: 10.2147/PPA.S29549.
- Ickovics JR, Meade CS, 2002, Adherence to HAART among patients with HIV: breakthroughs and barriers. *AIDS Care*, 14(3):309-18. DOI: 10.1080/09540120220123685.
- International Labour Office, 2013, The Impact of Employment on HIV Treatment Adherence, Geneva 2013. Dostupno na: [http://www.ilo.org/public/libdoc/ilo/2013/113B09\\_375\\_engl.pdf](http://www.ilo.org/public/libdoc/ilo/2013/113B09_375_engl.pdf) (27.studenog 2020.)
- Islam SM, Biswas T, Bhuiyan FA, Mustafa K, Islam A, 2017, Patients' perspective of disease and medication adherence for type 2 diabetes in an urban area in Bangladesh: a qualitative study. *BMC research notes*, 10(1), 131. DOI: 10.1186/s13104-017-2454-7.
- Jackevicius CA, Mamdani M, Tu JV, 2002, Adherence with statin therapy in elderly patients with and without acute coronary syndromes. *Journal of the American Medical Association*, 24-31;288(4):462-7. DOI: 10.1001/jama.288.4.462.

- Jimmy B, Jose J, 2011, Patient medication adherence: measures in daily practice. *Oman Medical Journal*, 26(3):155-9. DOI: 10.5001/omj.2011.38.
- Jin H, Kim Y, Rhie SJ, 2016, Factors affecting medication adherence in elderly people, *Patient Preference and Adherence*, 10, 2117–2125. DOI: 10.2147/PPA.S118121
- Johnson KH, Bazargan M, Bing EG, 2000, Alcohol consumption and compliance among inner-city minority patients with type 2 diabetes mellitus. *Archives of Family Medicine*, 9(10):964-70. DOI: 10.1001/archfami.9.10.964.
- Jung O, Gechter JL, Wunder C, Paulke A, Bartel C, Geiger H, Toennes SW, 2013, Resistant hypertension? Assessment of adherence by toxicological urine analysis. *Journal of Hypertension*, 31(4):766-74, DOI: 10.1097/HJH.0b013e32835e2286.
- Kampman O, Lehtinen K, 1999, Compliance in psychoses. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 100:167–75. DOI: 10.1111/j.1600-0447.1999.tb10842.x.
- Kerse N, Buetow S, Mainous AG 3rd, Young G, Coster G, Arroll B, 2004, Physician-patient relationship and medication compliance: a primary care investigation. *Annals of Family Medicine*, 2(5):455-61. DOI: 10.1370/afm.139.
- Kim MT, Hill MN, Bone LR, Levine DM, 2000, Development and testing of the Hill-Bone Compliance to High Blood Pressure Therapy Scale, *Progress in Cardiovascular Nursing*, 15:90-96. DOI: 10.1111/j.1751-7117.2000.tb00211.x.
- Krigsman K, Moen J, Nilsson JL, Ring L, 2007, Refill adherence by the elderly for asthma/chronic obstructive pulmonary disease drugs dispensed over a 10-year period. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 32(6):603-11. DOI: 10.1111/j.1365-2710.2007.00866.x.
- Kripalani S, Yao X, Haynes RB, 2007, Interventions to enhance medication adherence in chronic medical conditions: a systematic review. *Archives of internal medicine*, 26;167(6):540-50. DOI: 10.1001/archinte.167.6.540.
- Kripalani S, Risser J, Gatti ME, Jacobson TA, 2009, Development and evaluation of the Adherence to Refills and Medications Scale (ARMS) among low-literacy patients with chronic disease. *Value in Health*, 12(1):118-23. DOI: 10.1111/j.1524-4733.2008.00400.x.
- Krousel-Wood MP, Muntner PA, Jannu J, Desalvo K, Re RN, 2005, Reliability of medication adherence measure in an outpatient setting. *American Journal of the Medical Sciences*, 330:128-133. DOI: 10.1097/00000441-200509000-00006.

- Krueger KP, Berger BA, Felkey B, 2005, Medication adherence and persistence: a comprehensive review. *Advances in Therapy*, 22(4):313-56. DOI: 10.1007/BF02850081.
- Kulkarni SP, Alexander KP, Lytle B, Heiss G, Peterson ED, 2006, Long-term adherence with cardiovascular drug regimens. *American Heart Journal*, 151(1):185-91. DOI: 10.1016/j.ahj.2005.02.038.
- Kyngäs H, Duffy ME, Kroll T, 2000, Conceptual analysis of compliance. *Journal of Clinical Nursing*, 9(1):5-12. DOI: 10.1046/j.1365-2702.2000.00309.x.
- Lask B, 1998, Compliance, adherence, concordance. *British Journal of Psychiatry*, 173:271–2. DOI: 10.1192/bjp.173.3.271c.
- Lacro JP, Dunn LB, Dolder CR, Leckband SG, Jeste DV, 2002, Prevalence of and risk factors for medication nonadherence in patients with schizophrenia: a comprehensive review of recent literature. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 63(10):892-909. DOI: 10.4088/jcp.v63n1007.
- Latif A, Boardman H, 2008, Community pharmacists' attitudes towards medicines use reviews and factors affecting the numbers performed. *Pharmacy World and Science*, 30(5):536-43. DOI: 10.1007/s11096-008-9203-x.
- Lau HS, de Boer A, Beuning KS, Porsius A, 1997, Validation of pharmacy records in drug exposure assessment. *Journal of Clinical Epidemiology*; 50:619-25. DOI: 10.1016/s0895-4356(97)00040-1.
- Laubscher T, Evans C, Blackburn D, Taylor J, McKay S, 2009, Collaboration between family physicians and community pharmacists to enhance adherence to chronic medications: opinions of Saskatchewan family physicians. *Canadian Family Physician*, 55: e69–e75. PMID: 20008581.
- Lavsa SM, Holzworth A, Ansani NT, 2011, Selection of a validated scale for measuring medication adherence. *Journal of the American Pharmacists Association* (2003), 51(1):90-4. DOI: 10.1331/JAPhA.2011.09154.
- Lee IA, Maibach HI, 2006, Pharmionics in dermatology: a review of topical medication adherence. *American Journal of Clinical Dermatology*, 7(4):231-6. DOI: 10.2165/00128071-200607040-00004.
- Lee CS, Tan JHM, Sankari U, Koh YLE, Tan, NC, 2017, Assessing oral medication adherence among patients with type 2 diabetes mellitus treated with polytherapy in a

developed Asian community: a cross-sectional study, *BMJ Open*, 14;7(9):e016317. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-016317.x.

Lehane E, McCarthy G, 2007, Intentional and unintentional medication non-adherence: a comprehensive framework for clinical research and practice? A discussion paper. *International Journal of Nursing Studies*, 44(8):1468-77. DOI: 10.1016/j.ijnurstu.2006.07.010.

Leporini C, De Sarro G, Russo E, 2014, Adherence to therapy and adverse drug reactions: is there a link? *Expert Opinion on Drug Safety*, 13 Suppl 1:S41-55. DOI: 10.1517/14740338.2014.947260.

Leppée M, Čulig J, Bošković J, 2011, Medication non-compliance in Zagreb, Croatia. *Patient*, 4(3):203-4. DOI: 10.2165/11585550-000000000-00000.

Leppée M, Bošković J, Čulig J, Erić M, 2012, Pharmacy claims data as a tool to measure adherence. *Current Medical Research and Opinion*, 28(8):1389-93. DOI: 10.1185/03007995.2012.705781.

Leppée M, 2016, Measurement adherence to medication with the new scale. *European Journal of Public Health*, Vol. 26, Supplement 1. DOI: 10.1093/eurpub/ckw175.091.

Lerner BH, 1997, From careless consumptives to recalcitrant patients: the historical construction of noncompliance. *Social Science & Medicine*, 1997;45:1423–31. DOI: 10.1016/s0277-9536(97)00067-1.

Levensky ER, 2006, Nonadherence to treatment. u: Fisher JE (ur.), *Practioner's Guide to Evidence-Based Psychotherapy*. New York: Springer Science + Business Media, 442–52.

Liu H, Golin CE, Miller LG, Hays RD, Beck CK, Sanandaji S, Christian J, Maldonado T, Duran D, Kaplan AH, Wenger NS, 2001, A comparison study of multiple measures of adherence to HIV protease inhibitors. *Annals of Internal Medicine*, 15;134(10):968-77. DOI: 10.7326/0003-4819-134-10-200105150-00011. Erratum in: *Annals of Internal Medicine*, 2002, 15;136(2):175.

Lowry KP, Dudley TK, Oddone EZ, Bosworth HB, 2005, Intentional and unintentional nonadherence to antihypertensive medication. *Annals of Pharmacotherapy*, 39(7-8):1198-203. DOI: 10.1345/aph.1E594.

Lutfey KE, Wishner WJ, 1999, Beyond 'compliance' is 'adherence'. Improving the prospect of diabetes care. *Diabetes Care*, 22:635–9. DOI: 10.2337/diacare.22.4.635.



Mabotuwana T, Warren J, Harrison J, Kenealy T, 2009, What can primary care prescribing data tell us about individual adherence to long-term medication?-comparison to pharmacy dispensing data. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 18(10):956-64. DOI: 10.1002/pds.1803.

Machtinger EL, Bangsberg DR, 2005, Adherence to HIV antiretroviral therapy, HIV InSite Knowledge Base Chapter. Dostupno na: <http://hivinsite.ucsf.edu/InSite?page=kb-03-02-09#S1X>. (28. studenog 2020.)

Madden BP, 1990, The hybrid model for concept development: its value for the study of therapeutic alliance. *Advances in Nursing Sciences*, 12:75–87. DOI: 10.1097/00012272-199004000-00008.

Mandal A, 2006, The concept of concordance and its relation to leg ulcer management. *Journal of Wound Care*, 15:339–41. DOI: 10.12968/jowc.2006.15.8.26947.

Marinker M., 1998, The current status of compliance. *European Respiratory Review*, 1998;8:235–38.

Martin LR, Williams SL, Haskard KB, Dimatteo MR, 2005, The challenge of patient adherence. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 1(3):189-99. PMID: 18360559.

Mathes T, Jaschinski T, Pieper D, 2014, Adherence influencing factors - a systematic review of systematic reviews. *Archives of Public Health*, 27;72(1):37. DOI: 10.1186/2049-3258-72-37.

Matsui D, Hermann C, Klein J, Berkovitch M, Olivieri N, Koren G, 1994, Critical comparison of novel and existing methods of compliance assessment during a clinical trial of an oral iron chelator. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 34(9):944-9. DOI: 10.1002/j.1552-4604.1994.tb04009.x.

McKesson Patient Relationship Solutions, 2012, McKesson Identifies Medication-Adherence Trends That Impact Patient Care. Dostupno na: <https://www.mckesson.com/about-mckesson/newsroom/press-releases/2012/mckesson-identifies-medication-adherence-trends-that-impact-patient-care/> (27. studenog 2020.)

Menditto E, Cahir C, Aza-Pascual-Salcedo M, Bruzzese D, Poblador-Plou B, Malo S, Costa E, González-Rubio F, Gimeno-Miguel A, Orlando V, Kardas P, Prados-Torres A, 2018, Adherence to chronic medication in older populations: application of a common protocol among three European cohorts, *Patient Preference and Adherence*, 12:1975–1987. DOI: 10.2147/ppa.s164819.

- Miller NH, Hill M, Kottke T, Ockene IS, 1997, The multilevel compliance challenge: recommendations for a call to action. A statement for healthcare professionals. *Circulation*, 18;95(4):1085-90. DOI: 10.1161/01.cir.95.4.1085.
- Milton JC, Hill-Smith I, Jackson SH, 2008, Prescribing for older people, *BMJ*.;336(7644):606-609, DOI:10.1136/bmj.39503.424653.80.
- Mitchell AJ, 2007, Adherence behaviour with psychotropic medication is a form of self-medication. *Medical Hypotheses*, 68(1):12-21. DOI: 10.1016/j.mehy.2006.07.005.
- Molassiotis A, Lopez-Nahas V, Chung WY, Lam SW, 2013, A pilot study of the effects of a behavioural intervention on treatment adherence in HIVinfected patients. *AIDS Care*, 15: 125–35. DOI: 10.1080/0954012021000039833.
- Momirović A, Ganza M, Čulig B, Leppée M, Prga I, 2016, Psychometric properties of the Čulig's questionnaire. *Psychiatria Danubina*, 28 Suppl 2:234-241. PMID: 28035128.
- Morisky DE, Green LW, Levine DM, 1986, Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Medical Care*, 1986;24:67-74. DOI: 10.1097/00005650-198601000-00007.
- Morisky DE, Ang A, Krousel-Wood M, Ward, HJ, 2008, Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting. *Journal of clinical hypertension (Greenwich, Conn.)*, 10(5), 348–354, DOI: 10.1111/j.1751-7176.2008.07572.
- Morris AB, Li J, Kroenke K, Bruner-England TE, Young JM, Murray MD, 2006, Factors associated with drug adherence and blood pressure control in patients with hypertension. *Pharmacotherapy*, 26(4):483-92, DOI: 10.1592/phco.26.4.483.
- Mongkhon P, Ashcroft DM, Scholfield N, Kongkaew C, 2018, Hospital admissions associated with medication non-adherence: a systematic review of prospective observational studies, *BMJ quality & safety*, 27(11):902-914. DOI:10.1136/bmjqs-2017-007453.
- Mullen PD, 1997, Compliance becomes concordance. *BMJ*. 1997;314:691–2. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.314.7082.691>
- Murphy DA, Sarr M, Durako SJ, Moscicki AB, Wilson CM, Muenz LR, Adolescent Medicine HIV/AIDS Research Network, 2003, Barriers to HAART adherence among human immunodeficiency virus-infected adolescents. *Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine* , 157:249-55. DOI: 10.1001/archpedi.157.3.249.

- Nahon S, Lahmek P, Saas C, Durance C, Olympie A, Lesgourgues B, Gendre JP, 2011, Socioeconomic and psychological factors associated with nonadherence to treatment in inflammatory bowel disease patients: results of the ISSEO survey. *Inflammatory Bowel Diseases*, 17(6):1270-6. DOI: 10.1002/ibd.21482.
- Nayak NV, Lin J, Forster S, Tsai JC, 2012, Assessment of barriers to medication adherence and follow-up exams in glaucoma patients. *Investigative Ophthalmology & Visual science*, Vol. 53, 4485.
- Nguyen TP, Schuiling-Veninga CC, Nguyen TB, Vu TH, Wright EP, Postma MJ, 2017, Adherence to hypertension medication: Quantitative and qualitative investigations in a rural Northern Vietnamese community. *PLOS ONE*, 12(2), e0171203, DOI: 10.1371/journal.pone.0171203.
- Nichols-English GJ, Provost M, Koopalum D, Chen H, Athar M, 2002, Strategies for pharmacists in the implementation of diabetes mellitus management programs – new roles in primary and collaborative care. *Disease Management and Health Outcomes*, 10, 783–803.18. DOI: 10.2165/00115677-200210120-00005.
- Nordqvist O, Södergård B, Tully MP, Sönnernborg A, Lindblad AK, 2006, Assessing and achieving readiness to initiate HIV medication. *Patient Education and Counseling*, 62(1):21-30. DOI: 10.1016/j.pec.2005.09.014.
- Nunally JC, Bernstein IH, 1994, Psychometric theory, 3rd ed. New York, McGraw-Hill.
- O'Brien MK, Petrie K, Raeburn J, 1992, Adherence to medication regimens: updating a complex medical issue. *Medical Care Research and Review*, 1992;49:435–54. DOI: 10.1177/002570879204900403.
- OECD, 2016, Focus on Health Spending: Expenditure by disease, age and gender. Dostupno na: <https://www.oecd.org/health/Expenditure-by-disease-age-and-gender-FOCUS-April2016.pdf>. (28.studenog 2020.)
- Ofman JJ, Badamgarav E, Henning JM, Knight K, Gano AD Jr, Levan RK, Gur-Arie S, Richards MS, Hasselblad V, Weingarten SR, 2004, Does disease management improve clinical and economic outcomes in patients with chronic diseases? A systematic review. *American Journal of Medicine*, 1;117(3):182-92. DOI: 10.1016/j.amjmed.2004.03.018.

- Okuno J, Yanagi H, Tomura S, 2001, Is cognitive impairment a risk factor for poor compliance among Japanese elderly in the community? *European Journal of Clinical Pharmacology*, 57(8):589-94. DOI: 10.1007/s002280100347.
- Osterberg L, Blaschke T, 2005, Adherence to medication. *The New England Journal of Medicine*, 4;353(5):487-97. DOI: 10.1056/NEJMra050100.
- Park HY, Seo SA, Yoo H, Lee K, 2018, Medication adherence and beliefs about medication in elderly patients living alone with chronic diseases. *Patient Preference and Adherence*, 24;12:175-181. DOI: 10.2147/PPA.S151263.
- Pasina AL, Brucato C, Falcone E, Cucchi A, Bresciani M, Sottocorno GC, Taddei M, Casati C, Franchi CD, Djade A, Nobili A, 2014, Medication Non-Adherence Among Elderly Patients Newly Discharged and Receiving Polypharmacy. *Drugs & Aging*, 31:283–289. DOI: 10.1007/s40266-014-0163-7.
- Paterson DL, Swindells S, Mohr J, Brester M, Vergis EN, Squier C, Wagener MM, Singh N, 2002, Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. *Annals of Internal Medicine*, 2000, 4;133(1):21-30. DOI: 10.7326/0003-4819-133-1-200007040-00004. Erratum in: *Annals of Internal Medicine*, 5;136(3):253.
- Paterson DL, Potoski B, Capitano B, 2002, Measurement of adherence to antiretroviral medications. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 15;31 Suppl 3:S103-6. DOI: 10.1097/00126334-200212153-00003.
- Pavlović D, Bačeković A, Pavlović N, 2009, Kako povećati uspješnost liječenja hipertenzije? Dostupno na: <http://www.plivamed.net/aktualno/clanak/2941/Kako-poboljsati-uspjesnost-lijecenja-hipertenzije.html> (27.studenog 2020.)
- Perkins DO, 2002, Predictors of noncompliance in patients with schizophrenia. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 63(12):1121-8. DOI: 10.4088/jcp.v63n1206.
- Peterson AM, Takiya L, Finley R, 2003, Meta-analysis of trials of interventions to improve medication adherence. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 1;60(7):657-65. DOI: 10.1093/ajhp/60.7.657.
- Peterson AM, Nau DP, Cramer JA, Benner J, Gwadry-Sridhar F, Nichol M, 2007, A checklist fo medication compliance and persistence studies using retrospective databases. *Value in Health*, 10(1):3-12. DOI: 10.1111/j.1524-4733.2006.00139.x.

- Petrie KJ, Wessely S, 2002, Modern worries, new technology, and medicine. *BMJ*, 23;324(7339):690-1. DOI: 10.1136/bmj.324.7339.690.
- Presley B, Groot W, Pavlova M, 2019, Pharmacy-led interventions to improve medication adherence among adults with diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Research in Social and Administrative Pharmacy*, 15(9):1057-1067. DOI: 10.1016/j.sapharm.2018.09.021.
- Price PE, 2008, Education, psychology and 'compliance'. *Diabetes/Metabolism Research and Review*, 24 Suppl 1:S101-5. DOI: 10.1002/dmrr.851.
- Puskas CM, Forrest JI, Parashar S, Salters KA, Cescon AM, Kaida A, Miller CL, Bangsberg DR, Hogg RS, 2011, Women and vulnerability to HAART non-adherence: a literature review of treatment adherence by gender from 2000 to 2011. *Current HIV/AIDS Reports*,8(4):277-87. DOI: 10.1007/s11904-011-0098-0.
- Reid D, Abramson M, Raven J, Walters HE, 2000, Management and treatment perceptions among young adults with asthma in Melbourne: the Australian experience from the European Community Respiratory Health Survey. *Respirology*, 5(3):281-7. DOI: 10.1046/j.1440-1843.2000.00265.x.
- Reynolds K, Muntner P, Cheetham TC, Harrison TN, Morisky DE, Silverman S, Gold DT, Vansomphone SS, Wei R, O'Malley CD, 2013, Primary non-adherence to bisphosphonates in an integrated healthcare setting. *Osteoporosis International*, 24:2509-2517. DOI: 10.1007/s00198-013-2326-5.
- Rier DA, Indyk D, 2006, Flexible rigidity: supporting HIV treatment adherence in a rapidly-changing treatment environment. *Social Work in Health Care*, 42:133–50. DOI: 10.1300/J010v42n03\_09.
- Risser J, Jacobson TA, 2007, Kripalani S, Development and psychometric evaluation of the Self-efficacy for Appropriate Medication Use Scale (SEAMS) in low-literacy patients with chronic disease, *Journal of Nursing Measurement*, 15(3):203-219. DOI: 10.1891/106137407783095757.
- Rollnick S, Butler CC, Kinnersley P, Gregory J, Mash B, 2010, Motivational interviewing. *BMJ*, 27;340:c1900. DOI: 10.1136/bmj.c1900.

- Rose LE, Kim MT, Dennison CR, Hill MN, 2000, The contexts of adherence for African Americans with high blood pressure. *Journal of Advanced Nursing*, 32(3):587-94. DOI: 10.1046/j.1365-2648.2000.01538.x.
- Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, 1997, From Compliance to Concordance: Towards Shared Goals in Medicine Taking. London: RPS.
- Rybacki JJ, 2002, Improving cardiovascular health in postmenopausal women by addressing medication adherence issues. *Journal of the American Pharmacists Association* (Wash), 42(1):63-71; quiz 72-3. DOI: 10.1331/108658002763538099.
- Sabaté E, 2003, Adherence to long-term therapies: evidence for action. Geneva, World Health Organization.
- Sackett DL, Haynes RB, 1976, Compliance with Therapeutic Regimens. Baltimore, MD: The Johns Hopkins University Press.
- Sakthong P, Chabunthom R, Charoevisuthiwongs R, 2009, Psychometric properties of the Thai version of the 8-item Morisky Medication Adherence Scale in patients with type 2 diabetes. *Annals of Pharmacotherapy*, 43:950–957. DOI: 10.1345/aph.1L453.
- Schulz M, Verheyen F, Mühlig S, Müller JM, Mühlbauer K, Knop-Schneickert E, Petermann F, Bergmann KC, 2001, Pharmaceutical care services for asthma patients: a controlled intervention study. *Journal of Clinical Pharmacology*, 41(6):668-76. DOI: 10.1177/00912700122010438.
- Segal JZ, 2007, "Compliance" to "concordance": a critical view. *Medical Humanities*, 28(2):81-96. DOI: 10.1007/s10912-007-9030-4.
- Sewitch MJ, Abrahamowicz M, Barkun A, Bitton A, Wild GE, Cohen A, Dobkin PL, 2003, Patient nonadherence to medication in inflammatory bowel disease. *The American Journal of Gastroenterology*, 98(7):1535-44. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2003.07522.x.
- Shalansky SJ, Levy AR, 2002, Effect of number of medications on cardiovascular therapy adherence. *Annals of Pharmacotherapy*, 36:1532–9. DOI: 10.1345/aph.1C044.
- Shearer HM, Evans DR, 2001, Adherence to health care. In: Kazarian SS, Evans DR, editors. *Handbook of Cultural Health Psychology*. San Diego, CA: US Academic Press, 113–38.

Sidorkiewicz S, Tran VT, Cousyn C, Perrodeau E, Ravaud P, 2016, Discordance Between Drug Adherence as Reported by Patients and Drug Importance as Assessed by Physicians, *The Annals of Family Medicine*, 14 (5) 415-421; DOI: 10.1370/afm.1965.

Siegel K, Karus D, Schrimshaw EW, 2000, Racial differences in attitudes toward protease inhibitors among older HIV-infected men. *AIDS Care*, 12(4):423-34. DOI: 10.1080/09540120050123828.

Södergård B, Halvarsson M, Tully MP, Mindouri S, Nordström ML, Lindbäck S, 2006, Adherence to treatment in Swedish HIV-infected patients. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 2006;31:605–616. DOI: 10.1111/j.1365-2710.2006.00782.x.

Sokol MC, McGuigan KA, Verbrugge RR, Epstein RS, 2005, Impact of medication adherence on hospitalization risk and healthcare cost. *Medical Care*, 43(6):521-30. DOI: 10.1097/01.mlr.0000163641.86870.af.

Spector SL, Kinsman R, Mawhinney H, Siegel SC, Rachelefsky GS, Katz RM, Rohr AS, 1986, Compliance of patients with asthma with an experimental aerosolized medication: implications for controlled clinical trials. *Journal of Allergy & Clinical Immunology*, 77:65-70. DOI: 10.1016/0091-6749(86)90325-8.

Spilker B, 1991, Methods of assessing and improving compliance in clinical trials. U: Cramer JA, Spilker B (ur.), Patient compliance in medical practice and clinical trials. New York: Raven Press, 37-56.

Stavropoulou C, 2011, Non-adherence to medication and doctor–patient relationship: Evidence from a European survey. *Patient Education and Counseling*, 83(1):7-13. DOI: 10.1016/j.pec.2010.04.039.

Steiner JF, Prochazka AV, 1997, The assessment of refill compliance using pharmacy records: methods, validity and applications. *Journal of Clinical Epidemiology*, 50:105-16. DOI: 10.1016/s0895-4356(96)00268-5.

Stevenson FA, 2001, Concordance. *International Journal of Pharmacy Practice*, 9:67–70. DOI: 10.1111/j.2042-7174.2001.tb01032.x.

Stilley CS, Sereika S, Muldoon MF, Ryan CM, Dunbar-Jacob J, 2004, Psychological and cognitive function: predictors of adherence with cholesterol lowering treatment. *Annals of Behavioral Medicine*, 27(2):117-24. DOI: 10.1207/s15324796abm2702\_6.

Stone VE, Hogan JW, Schuman P, Rompalo AM, Howard AA, Korkontzelou C, Smith DK, 2001, HERS STUDY. Antiretroviral regimen complexity, self-reported adherence, and HIV patients' understanding of their regimens: survey of women in the her study. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 1;28(2):124-31. DOI: 10.1097/00042560-200110010-00003.

Stuart B, Zacker C, 1999, Who bears the burden of Medicaid drug copayment policies? *Health Affairs (Milwood)*, 18(2):201-12. DOI: 10.1377/hlthaff.18.2.201.

Svarstad BL, Kotchen JM, Shireman TI, Crawford SY, Palmer PA, Vivian EM, Brown RL, 2009, The Team Education and Adherence Monitoring (TEAM) trial: pharmacy interventions to improve hypertension control in blacks. *Circulation. Cardiovascular Quality and Outcomes*, 2(3):264-71. DOI: 10.1161/CIRCOUTCOMES.109.849992.

Thompson K, Kulkarni J, Sergejew AA, 2000, Reliability and validity of a new Medication Adherence Rating Scale (MARS) for the psychoses. *Schizophrenia Research*, 42(3), 241-247. DOI: 10.1016/s0920-9964(99)00130-9.

Thunander Sundbom L, Bingefors K, 2012, Women and men report different behaviours in, and reasons for medication nonadherence: a nationwide Swedish survey. *Pharmacy Practice*, 10(4):207-221. DOI: 10.4321/s1886-36552012000400005.

Tilson HH, 2004, Adherence or compliance? Changes in terminology. *Annals of Pharmacotherapy*, 38(1):161-2. DOI: 10.1345/aph.1D207.

Trivedi RB, Ayotte B, Edelman D, Bosworth HB, 2008, The association of emotional well-being and marital status with treatment adherence among patients with hypertension. *Journal of Behavioral Medicine*, 31(6):489-97. DOI: 10.1007/s10865-008-9173-4.

Turner BJ, Hollenbeak C, Weiner MG, Have TT, Roberts C, 2009, Barriers to adherence and hypertension control in a racially diverse representative sample of elderly primary care patients. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 18:672–81. DOI: 10.1002/pds.1766.

Turner BJ, Hecht FM, 2001, Improving on a coin toss to predict patient adherence to medications. *Annals of Internal Medicine*, 15;134(10):1004-6. DOI: 10.7326/0003-4819-134-10-200105150-00015.



World Population Ageing 2019: Highlights (ST/ESA/SER.A/430), 2019, United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division. Dostupno na: <https://www.un.org/en/development/desa/population/publications/pdf/ageing/WorldPopulationAgeing2019-Highlights.pdf> (27.studenog 2020.).

Urquhart J, 1997, The electronic medication event monitor; lessons for pharmacotherapy. *Clinical Pharmacokinetics*, 32:345-56. DOI: 10.2165/00003088-199732050-00001.

Urquhart J, 2004, Pharmionics: research on what patients do with prescription drugs. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 13:587–90. DOI:10.1002/pds.1004.

Urquhart J, Vrijens B, 2005, New findings about patient adherence to prescribed drug dosing regimens: an introduction to pharmionics. *European Journal of Hospital Pharmacy: Science and Practice*, 11:103–6.

Urquhart J., Vrijens B., 2006, Patient adherence to Prescribed Drug Dosing Regimens in Ambulatory Pharmacotherapy. U: Storm BL i Kimmel SE (ur.) Textbook of pharmacoepidemiology, 2006, John Wiley & Sons, Ltd, 367-382. DOI:10.1002/9781118707999.

van der Sande MA, Milligan PJ, Nyan OA, Rowley JT, Banya WA, Ceesay SM, Dolmans WM, Thien T, McAdam KP, Walraven GE, 2000, Blood pressure patterns and cardiovascular risk factors in rural and urban gambian communities. *Journal of Human Hypertension*, 14(8):489-96. DOI: 10.1038/sj.jhh.1001050.

van Servellen G, Chang B, Garcia L, Lombardi E, 2002, Individual and system level factors associated with treatment nonadherence in human immunodeficiency virusinfected men and women. *AIDS Patient Care and STDs*, 16:269-81. DOI: 10.1089/10872910260066705.

Vawter L, Tong X, Gemilyan M, Yoon PW, 2008, Barriers to antihypertensive medication adherence among adults--United States, 2005. *Journal of Clinical Hypertension (Greenwich)*, 10(12):922-9. DOI: 10.1111/j.1751-7176.2008.00049.x.

Vermeire E, Hearnshaw H, Van Royen P, Denekens J, 2001, Patient adherence to treatment: three decades of research. A comprehensive review. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 26(5):331-42. DOI: 10.1046/j.1365-2710.2001.00363.x.

Vervloet M, van Dijk L, Santen-Reestman J, van Vlijmen B, Bouvy ML, de Bakker DH, 2011, Improving medication adherence in diabetes type 2 patients through Real Time Medication Monitoring: a randomised controlled trial to evaluate the effect of monitoring patients' medication use combined with short message service (SMS) reminders, *BMC Health Services Research*, 11, 5, DOI: 10.1186/1472-6963-11-5.

Vervloet M, Linn AJ, van Weert JC, de Bakker DH, Bouvy ML, van Dijk L, 2012, The effectiveness of interventions using electronic reminders to improve adherence to chronic medication: a systematic review of the literature. *Journal of the American Medical Informatics Association*, 19(5):696-704. DOI: 10.1136/amiajnl-2011-000748.

Viswanathan M, Golin CE, Jones CD, Ashok M, Blalock SJ, Wines RC, Coker-Schwimmer EJ, Rosen DL, Sista P, Lohr KN, 2012, Interventions to improve adherence to self-administered medications for chronic diseases in the United States: a systematic review. *Annals of Internal Medicine*, 157(11):785-95. DOI: 10.7326/0003-4819-157-11-201212040-00538.

Vitolins MZ, Rand CS, Rapp SR, Ribisl PM, Sevick MA, 2000, Measuring adherence to behavioral and medical interventions. *Controlled Clinical Trials*, 21(5 Suppl):188S-94S. DOI: 10.1016/s0197-2456(00)00077-5.

Vrijens B, Vincze G, Kristanto P, Urquhart J, Burnier M, 2008, Adherence to prescribed antihypertensive drug treatments: longitudinal study of electronically compiled dosing histories. *BMJ*, 336(7653):1114-7.. DOI: 10.1136/bmj.39553.670231.25.

Vrijens B, De Geest S, Hughes DA, Przemyslaw K, Demonceau J, Ruppar T, Dobbels F, Fargher E, Morrison V, Lewek P, Matyjaszczyk M, Mshelia C, Clyne W, Aronson JK, Urquhart J, ABC Project Team, 2012, A new taxonomy for describing and defining adherence to medications. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 73(5):691-705. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2012.04167.x.

Wahl LM, Nowak MA, 2002, Adherence and drug resistance: predictions for therapy outcome. *Proceedings of the Royal Society of London – Series B: Biological Sciences*, 267: 835-843. DOI: 10.1098/rspb.2000.1079.

Walsh JC, Mandalia S, Gazzard BG, 2002, Responses to a 1 month self-report on adherence to antiretroviral therapy are consistent with electronic data and virological treatment outcome. *AIDS*, 16(2):269-77. DOI: 10.1097/00002030-200201250-00017.

- Wang PS, Bohn RL, Knight E, Glynn RJ, Mogun H, Avorn J, 2002, Noncompliance with antihypertensive medications: the impact of depressive symptoms and psychosocial factors. *Journal of General Internal Medicine*, 17(7):504-11. DOI: 10.1046/j.1525-1497.2002.00406.x.
- Wang Y, Kong MC, Ko Y, 2012, Psychometric properties of the 8-item Morisky Medication Adherence Scale in patients taking warfarin. *Thrombosis and Haemostasis*, 108:789–795. DOI: 10.1160/TH12-05-0368.
- Ward-Collins D., 1998, 'Noncompliant.' Isn't there a better way to say it? *American Journal of Nursing*. 98(5):26–31. PMID: 9612429.
- Wasnik RN, Marupuru S, Mohammed ZA, Rodrigues GS, Miraj SS, 2019, Evaluation of antimicrobial therapy and patient adherence in diabetic foot infections, *Clinical Epidemiology and Global Health*, 7(3):283-287. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.cegh.2018.10.005>.
- Weiden PJ, Rao N, 2005, Teaching medication compliance to psychiatric residents: placing an orphan topic into a training curriculum. *Academic Psychiatry*, 29:203–10. DOI: 10.1176/appi.ap.29.2.203
- Weingarten SR, Henning JM, Badamgarav E, Knight K, Hasselblad V, Gano A Jr, Ofman JJ, 2002, Interventions used in disease management programmes for patients with chronic illness-which ones work? Meta-analysis of published reports. *BMJ*, 26;325(7370):925. DOI: 10.1136/bmj.325.7370.925.
- Weng FL, Chandwani S, Kurtyka KM., Zacker C, Chisholm-Burns MA, Demissie K, 2013, Prevalence and correlates of medication non-adherence among kidney transplant recipients more than 6 months post-transplant: a cross-sectional study, *BMC nephrology*, 1;14:261. DOI: 10.1186/1471-2369-14-261.
- Wilke T, Muller S, Morisky DE, 2011, Toward identifying the causes and the combination of causes increasing the risks of nonadherence to medical regimens: combined results of two German self-reported surveys. *Value in Health*, 14:1092-1100. DOI: 10.1016/j.jval.2011.06.002.
- Wilson J, Axelsen K, Tang S, 2005, Medicaid prescription drug access restrictions: exploring the effect on patient persistence with hypertension medications. *American Journal of Managed Care*, 11 Spec No:SP27-34. PMID: 15700907.

Wiedenmayer K, Summers RS, Mackie CA, Gous AGS, Everard M i sur., 2006, Developing pharmacy practice : a focus on patient care : handbook ed. World Health Organization.

World Health Organization, The World Health Report 2002: Reducing Risks, Promoting Healthy Life. Dostupno na: [https://www.who.int/whr/2002/en/whr02\\_en.pdf?ua=1](https://www.who.int/whr/2002/en/whr02_en.pdf?ua=1) (28.studenog 2020.).

Wroe AL, 2002, Intentional and unintentional nonadherence: a study of decision making. *Journal of Behavioral Medicine*, 25(4):355-72. DOI: 10.1023/a:1015866415552.

Yach D, 1988, Tuberculosis in the Western Cape health region of South Africa. *Social Science & Medicine*, 27:683-689. DOI: 10.1016/0277-9536(87)90328-5.

Yan J, You LM, Yang Q, Liu B, Jin S, Zhou J, Lin C. Morisky DE, 2014, Translation and validation of a Chinese version of the 8-item Morisky medication adherence scale in myocardial infarction patients. *Journal of Evaluation in Clinical Practice*, 20:311–317. DOI: 10.1111/jep.12125.

Zyczynski TM, Coyne KS, 2000, Hypertension and current issues in compliance and patient outcomes. *Current Hypertension Reports*, 2:510-514. DOI: 10.1007/s11906-996-0034-7.

Zwikker H, van den Bemt B , van den Ende C, van Lankveld W, Broeder A, van den Hoogen F, van de Mosselaar B, van Dulmen S, 2012, Development and content of a group-based intervention to improve medication adherence in non-adherent patients with rheumatoid arthritis. *Patient Education and Counseling*, 89 (1), 143–151. DOI: 10.1016/j.pec.2012.07.007.

## **8. PRILOZI**

## Prilog 1.

# PROMICANJE USTRAJNOSTI U PRIMJENI TERAPIJE

Poštovane kolegice i kolege,

Pred Vama je upitnik o ustrajnosti u primjeni terapije za pacijente koji pate od kroničnih bolesti. Molimo da na temelju MKB šifre bolesti ispisane na liječničkom receptu i propisane terapije ispunite pitanje pod rednim brojem 1. na ovoj stranici, te da od pacijenta pokušate doznati koliko dugo boluje od kronične bolesti zbog koje uzima propisanu terapiju. Odgovor zabilježite pod rednim brojem 2. Preostali dio upitnika ispunjava pacijent. Vi možete pomoći ukoliko mu nešto nije jasno. Ispunjeni upitnik pacijent vraća ljekarniku voditelju upitnika. Voditelj upitnika predaje ispunjeni upitnik ljekarniku volonteru. Hvala Vam na suradnji!

### Ispunjava magistar farmacije voditelj upitnika

1. MKB šifra kronične bolesti na liječničkom receptu (ukoliko za istog pacijenta imate više recepata molimo upišite MKB šifre svih kroničnih bolesti): \_\_\_\_\_

### Ispunjava magistar farmacije voditelj upitnika u suradnji s pacijentom

2. Kada je pacijentu utvrđena kronična bolest od koje se liječi propisanom terapijom? Ukoliko pacijent pati od više kroničnih bolesti, ovo pitanje se odnosi na kroničnu bolest koja se prva javila \*.

- a) prije manje od 3 mjeseca
- b) prije 3 mjeseca od godinu dana
- c) prije 1 do 5 godina
- d) prije 5 do 10 godina
- e) prije 10 do 20 godina
- f) prije više od 20 godina

\* MKB šifra kronične bolesti koja se prva javila: \_\_\_\_\_

### Ispunjava magistar farmacije voditelj upitnika

	Pacijent	Voditelj upitnika	Zajedno
3. Upitnik je ispunio?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3

Naziv ljekarne i pečat: \_\_\_\_\_

Ime i prezime magistra farmacije voditelja upitnika: \_\_\_\_\_

Potpis: \_\_\_\_\_

Ime i prezime voditelja ljekarne: \_\_\_\_\_

Potpis: \_\_\_\_\_

Datum: \_\_\_\_\_

Mjesto: \_\_\_\_\_

## **UPITNIK ZA PACIJENTE**

Poštovani,

Upitnik koji ćete ispunjavati je anoniman. Svrha ispunjavanja upitnika je promicanje ustrajnosti pri uzimanju propisane terapije.

Organizatori projekta su Zavod za javno zdravstvo grada Zagreba i Hrvatska ljekarnička komora.

Podaci iz ispunjenog upitnika neće biti dostupni trećim osobama ili javnosti. Upotrebljavat će se samo u znanstvene i istraživačke svrhe, u izradi plana pomoći svim ljudima koji imaju poteškoća pri uzimanju više lijekova u isto vrijeme.

Ne postoje točni i netočni odgovori. Ukoliko ne želite odgovoriti na neko pitanje, molimo, precrtajte ga. Ukoliko Vam pitanje nije jasno, potražite pomoć od voditelja upitnika. Ispunjeni upitnik predajte ljekarniku.

Unaprijed zahvaljujemo na suradnji!

### **A. Opći podaci**

1. Dob:

- a) do 26 do 35
- b) od 36 do 45
- c) od 46 do 55
- d) od 56 do 65 godina
- e) iznad 65 godina

2. Spol:

- a) muški
- b) ženski

3. Jeste li:

- a) zaposlen
- b) nezaposlen
- c) umirovljen
- d) primatelj socijalne pomoći
- e) student
- f) domaćica
- g) poljoprivrednik
- h) ostalo

4. Vaša stručna sprema je:

- a) visoka
- b) srednja
- c) završena osnovna škola
- d) ništa od navedenog

5. Hrvatski ste branitelj:

- a) da
- b) ne

6. Živate li sami:

- a) da
- b) ne

7. Jeste li:

- a) oženjen
- b) rastavljen
- c) udovac/udovica
- d) živim u izvanbračnoj zajednici
- e) nikada se nisam vjenčao/vjenčala

8. Je li Vam utvrđena invalidnost?

- a) da
- b) ne

Ako jeste, znate li u kojem postotku? \_\_\_\_\_

**B. Molimo Vas da prije ispunjavanja ovog dijela upitnika obratite pažnju na to da je lijek svaka tvar namijenjena liječenju ili sprečavanju bolesti. Prema tome, osim u obliku tableta, dražeja i kapsula, lijek može biti i u obliku masti, čepića, sirupa, flastera, kapi, inhalatora, spreja, injekcije, infuzije i tako redom.**

Molimo zaokružite jedan broj uz svako pitanje.

	Nisam uopće siguran	Uglavnom sam siguran	Vrlo sam siguran	Izrazito sam siguran
2. Koliko ste sigurni:				
a. Da ćete moći uzimati sve lijekove na način koji Vam je liječnik objasnio?	0	1	2	3
b. Da će liječenje imati pozitivan utjecaj na Vaše zdravlje?	0	1	2	3

**C. Sljedeća pitanja se odnose na to koliko Vas Vaša šira i uža zajednica podržava u liječenju:**

Molimo zaokružite jedan broj uz svako pitanje.

	Vrlo nezadovoljan	Uglavnom nezadovoljan	Uglavnom zadovoljan	Vrlo zadovoljan
1. Koliko ste zadovoljni načinom na koji Vas kao bolesnika prihvaća Vaša obitelj i prijatelji?	0 Uopće ne	1 Malo	2 Mnogo	3 Ništa od navedenog
2. Koliko Vam Vaša obitelj ili prijatelji pomažu da se sjetite kada trebate uzeti lijek?	0	1	2	3

**D. Ljudi ne uzimaju propisane lijekove iz raznih razloga. Ovdje je popis mogućih razloga zbog kojih niste uzeli ili ste zaboravili uzeti svoj lijek/lijekove unutar posljednjih mjesec dana.**

Ako uzimate lijekove duže od mjesec dana, molimo zaokružite jedan broj uz svako pitanje.

Koliko često niste uzimali propisane lijekove u posljednjih mjesec dana:

	Nikada	Vrlo rijetko	Ponekad	Često
1. jer niste bili kod kuće?	0	1	2	3
2. jer niste mogli nabaviti propisani lijek zbog nestašice?	0	1	2	3
3. jer ste jednostavno zaboravili?	0	1	2	3
4. jer uzimate više lijekova nekoliko puta dnevno?	0	1	2	3
5. jer ste željeli izbjeći nuspojave?	0	1	2	3
6. jer niste željeli da netko primijeti da uzimate lijekove?	0	1	2	3
7. jer Vam liječnik često mijenja terapiju?	0	1	2	3
8. jer ste imali osjećaj da je lijek otrovan/štetan?	0	1	2	3
9. jer Vam se spavalo kad ste trebali uzeti lijek?	0	1	2	3
10. jer ste bili prehladeni?	0	1	2	3
11. jer ste se osjećali depresivno ili shrvano?	0	1	2	3
12. jer ste imali problema pri uzimanju lijeka u određeno vrijeme (npr. uz jelo, na prazan želudac)?	0	1	2	3
13. jer više niste imali lijeka (jer ste ga potrošili)?	0	1	2	3
14. jer ste se osjećali dobro?	0	1	2	3
15. jer ste se bojali da ćete postati ovisni o lijeku?	0	1	2	3
16. jer Vam je lijek bio preskup?	0	1	2	3

**E. Kad ste zadnji put zaboravili uzeti svoj lijek?**

Molimo nacrtajte križić u kućici uz jedan odgovor.

1. Tijekom prošlog tjedna <sub>5</sub>
2. Prije 1-2 tjedna <sub>4</sub>
3. Prije 2-4 tjedna <sub>3</sub>
4. Prije 1-3 mjeseca <sub>2</sub>
5. Prije više od 3 mjeseca <sub>1</sub>
6. Nikad ne zaboravim uzeti lijek <sub>0</sub>



**F. U proteklih tjedan dana koliko ste se često:**

Molimo zaokružite jedan broj uz svako pitanje.

	Nikada	Vrlo rijetko	Ponekad	Često
1. osjećali tužno?	0	1	2	3
2. osjećali usamljeno?	0	1	2	3
3. biti potišteni bez obzira na podršku obitelji?	0	1	2	3
4. imali poteškoća u pamćenju svega što trebate napraviti?	0	1	2	3

**G. U proteklih mjesec dana koliko ste često bili:**

Molimo zaokružite jedan broj uz svako pitanje.

	Nikada	Vrlo rijetko	Ponekad	Često
1. uzrujani jer se dogodilo nešto neočekivano?	0	1	2	3
2. uvjereni da sami možete riješiti svoje probleme?	0	1	2	3
3. nervozni ili pod stresom?	0	1	2	3
4. imali osjećaj da su se problemi previše nagomilali i da ih više ne možete riješiti?	0	1	2	3

**H. Ljudi imaju različite zdravstvene navike. Sljedeća pitanja se odnose na to koliko aktivno vježbate i da li konzumirate alkohol i koliko. Nacrtajte križić uz jedan odgovor.**

1. Koliko često aktivno vježbate (npr. vozite bicikl, brzo hodate, trčite i slično)?

- a) nikada <sub>4</sub>  
 b) manje od jedan put tjedno <sub>3</sub>  
 c) jedan do dva puta tjedno <sub>2</sub>  
 d) tri do četiri puta tjedno <sub>1</sub>  
 e) pet ili više puta tjedno <sub>0</sub>

2. Koliko često ste konzumirali piće koje sadrži alkohol – čašu piva, vina odnosno bilo kakav alkoholni napitak – u proteklih mjesec dana? Nacrtajte križić uz jedan odgovor.

- |                            |                            |                            |                            |                            |                            |                          |
|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|--------------------------|
| Svaki dan                  | Skoro svaki dan            | 3 ili 4 puta u tjednu      | 1 ili 2 puta u tjednu      | 2 ili 3 puta u mjesecu     | Jednom mjesečno            | Nikada                   |
| <input type="checkbox"/> 6 | <input type="checkbox"/> 5 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> |

**I. Sljedeća pitanja se odnose na zdravstvene tegobe koje ste imali u proteklih mjesec dana. Zaokružite broj pokraj odgovora koji najbolje opisuje koliko Vam je smetala navedena tegoba.**

	NEMAM OVU		IMAM OVU TEGOBU I ...		
	TEGOBU	Ne smeta mi	Malo mi smeta	Dosta mi smeta	Jako mi smeta
1. Umor ili gubitak energije	0	1	2	3	4
2. Vrućica ili prehlada	0	1	2	3	4
3. Vrtoglavica	0	1	2	3	4
4. Bol, ukočenost	0	1	2	3	4
5. Problemi s pamćenjem	0	1	2	3	4
6. Mučnina ili povraćanje	0	1	2	3	4
7. Dijareja (proljevi)	0	1	2	3	4
8. Depresija	0	1	2	3	4
9. Nervozna, tjeskoba	0	1	2	3	4
10. Nesanica ili pospanost	0	1	2	3	4
11. Kožne promjene, kao što je osip, svrab itd.	0	1	2	3	4
12. Kašalj	0	1	2	3	4
13. Glavobolja	0	1	2	3	4
14. Gubitak apetita	0	1	2	3	4
15. Osjećaj nadimanja u trbuhu	0	1	2	3	4
16. Bol u mišićima ili zglobovima	0	1	2	3	4
17. Promjena spolne želje	0	1	2	3	4
18. Promjene tjelesne težine	0	1	2	3	4

**J. Molimo zaokružite broj uz odgovor slažete li se ili ne sa sljedećim tvrdnjama o Vašem odnosu s liječnikom opće prakse.**

	<u>Da</u>	<u>Ne</u>			
1. Mogu se obratiti svom liječniku kad god imam neki <u>osobni ili emocionalni problem</u> .	0	1			
2. Odlazim liječniku na <u>preventivne</u> preglede.	0	1			
3. Moj liječnik <u>zna</u> hranim li se zdravo, pušim li, pijem li alkohol ili ne.	0	1			
4. Ponekad me moj liječnik <u>ne sluša</u> .	0	1			
5. Nije mi uvijek ugodno <u>postavljati pitanja</u> svom liječniku.	0	1			
6. Moj liječnik <u>prati</u> rješavanje mog problema (bito izravno ili telefonski).	0	1			
7. Moj liječnik zna koliko <u>moja obitelj utječe</u> na moje zdravlje.	0	1			
8. Moj liječnik mi <u>uvijek razjašnjava</u> rezultate laboratorijskih testova, rendgenskih snimaka i drugih specijalističkih nalaza.	0	1			
9. Primjećujem da se moj liječnik <u>savjetuje i dobro surađuje</u> s drugim zdravstvenim radnicima (npr. ljekarnicima, medicinskim sestrama)	0	1			
10. Koliko se dugo liječite kod svog sadašnjeg liječnika opće prakse?					
a) manje od 6 mjeseci					
b) 6-12 mjeseci					
c) 1-2 godine					
d) 3-5 godina					
e) preko 5 godina					
11. Koliko Vas često ljekarnik:					
	<u>Uvijek</u>	<u>Ponekad</u>	<u>Nikad</u>		
a) pita da li uzimate lijek <u>prvi put</u> ?	0	1	2		
b) pita da <u>naglas ponovite kako</u> trebate uzimati lijek?	0	1	2		
12. Molimo zaokružite broj uz odgovor slažete li se ili ne sa sljedećim tvrdnjama.					
	<u>Da</u>	<u>Ne</u>			
a) Ljekarnik pokušava saznati <u>koliko često preskačem</u> uzimanje lijeka koji mi je propisan i zašto.	0	1			
b) Ljekarnika općenito zanima <u>moj stav o uzimanju</u> propisanih lijekova.	0	1			
13. Ljekarnik me savjetuje:					
	<u>Uvijek</u>	<u>Ponekad</u>	<u>Nikad</u>		
a) <u>zašto je važno</u> pridržavati se terapiji koju mi je liječnik propisao?	0	1	2		
b) tako da mi <u>detaljno usmeno i pismeno objašnjava kako i kada</u> uzimati propisani lijek?	0	1	2		
c) <u>smijem li uzimati</u> propisanu terapiju s drugim lijekovima koje kupujem bez recepta?	0	1	2		
d) <u>o načinima rješavanja poteškoća</u> nastalih zbog uzimanja lijeka (npr. nesanica, probavne smetnje)?	0	1	2		
15. Koliko često posjećujete ljekarnu?					
a) jednom ili više puta tjedno					
b) jednom ili više puta mjesečno					
c) nekoliko puta godišnje					

## Prilog 2.

### Promicanje ustrajnosti u primjeni terapije

Poštovane kolegice i kolege,

Upitnik koji ćete ispunjavati je anoniman. Svrha ispunjavanja upitnika je promicanje ustrajnosti u primjeni terapije. Za ispunjavanje upitnika bit će Vam potrebno desetak minuta. Ne postoje točni i netočni odgovori. Ukoliko ne želite odgovoriti na neko pitanje, molimo precrtajte ga.

Podaci iz ispunjenog upitnika neće biti dostupni trećim osobama, a nigdje se neće navoditi iz koje ljekarne dolaze upitnici. Ispunjenu anketu predajte ljekarniku volonteru pri njegovom sljedećem dolasku u ljekarnu.

Hvala Vam na sudjelovanju!

#### UPITNIK ZA LJEKARNIKE

A. Dob:

- a) do 35
- b) od 36 do 45
- c) od 46 do 55
- d) od 56 do 65 godina

B. Spol:

- a) muški
- b) ženski

C. Ljekarna u kojoj radite je:

- a) privatna
- b) županijska (Grad Zagreb)
- c) u zakupu

D. Je li Vaše ime, prezime i titula istaknuta na radnoj odjeći?

- a) da
- b) ne

E. Ima li Vaša ljekarna prostor za savjetovanje (npr. odvojeni prostor u oficini ili prostoriju unutar ljekarne)?

- a) da
- b) ne

F. Koliko često:

	Uvijek	Ponekad	Nikad
a) pitate pacijenta <u>uzima li</u> propisani lijek <u>prvi put</u> ?	0	1	2
b) provjeravate da li pacijent <u>razumije upute</u> tako što ga pitate da <u>naglas ponovi</u> kako treba uzimati lijek?	0	1	2

G. Koliko minuta u prosjeku posvetite savjetovanju jednog pacijenta pri izdavanju lijeka na liječnički recept:

- a) kad mu je lijek propisan prvi put? \_\_\_\_ min
- b) kod ponovljenog izdavanja istog lijeka? \_\_\_\_ min

H. Koliko često:

1. pacijenta savjetujete o važnosti pridržavanja propisanoj terapiji?

- a) svaki put
- b) svaki put, osim ako pacijent naglasi da ne treba
- c) ponekad, osim ako pacijent naglasi da ne treba
- d) samo ukoliko pacijent to zatraži
- e) nikada

2. detaljno pismeno i usmeno objašnjavate pacijentu kako i kada uzimati propisani lijek?

- a) svaki put
- b) svaki put, osim ako pacijent naglasi da ne treba
- c) ponekad, osim ako pacijent naglasi da ne treba
- d) samo ukoliko pacijent to zatraži
- e) nikada

3. objašnjavate pacijentu posljedice kombiniranja bezreceptnih lijekova koje uzima s propisanom terapijom?

- a) svaki put
- b) svaki put, osim ako pacijent naglasi da ne treba
- c) ponekad, osim ako pacijent naglasi da ne treba
- d) samo ukoliko pacijent to zatraži
- e) nikada

4. predlaganja načina rješavanja nuspojava nastalih zbog uzimanja propisane terapije?

- a) svaki put
- b) svaki put, osim ako pacijent naglasi da ne treba
- c) ponekad, osim ako pacijent naglasi da ne treba
- d) samo ukoliko pacijent to zatraži
- e) nikada

I. 1. pokušavate saznati od pacijenta preskače li uzimanje propisane terapije?

- a) svaki put
- b) svaki put, osim ako pacijent naglasi da ne treba
- c) ponekad, osim ako pacijent naglasi da ne treba
- d) samo ukoliko pacijent to zatraži
- e) nikada

2. Ukoliko pacijent preskače uzimanje propisane terapije, pokušavate doznati zašto zaboravlja ili namjerno ne uzima propisanu terapiju?

- a) svaki put
- b) svaki put, osim ako pacijent naglasi da ne treba
- c) ponekad, osim ako pacijent naglasi da ne treba
- d) samo ukoliko pacijent to zatraži
- e) nikada

3. pokušavate doznati stav pacijenta o uzimanju propisane terapije?

- a) svaki put
- b) svaki put, osim ako pacijent naglasi da ne treba
- c) ponekad, osim ako pacijent naglasi da ne treba
- d) samo ukoliko pacijent to zatraži
- e) nikada

J. 1. Savjetujete li se s pacijentovim izbornim liječnikom opće prakse kada zamijetite probleme koje pacijent ima zbog neredovitog uzimanja terapije?

- a) da
- b) ne

2. Upoznajete li pacijentovog izbornog liječnika opće prakse s nuspojavama lijekova koje je pacijent Vama prijavio?

- a) da
- b) ne

K. Prema Vašem iskustvu koliko navedeni čimbenici utječu na ustrajnost pacijenta u primjeni terapije (označite ponuđene opcije brojevima od 1 do 9, pri čemu je broj 1 čimbenik sa najviše utjecaja dok je broj 9 čimbenik s najmanje utjecaja):

- a) obrazovanje pacijenta -
- b) strah od bolesti -
- c) odnos s liječnikom -
- d) psihički profil pacijenta -
- e) vrsta bolesti -
- f) strah od štetnih posljedica lijeka -
- g) cijena lijeka -
- h) vaš savjet -
- i) ostalo - (molimo, navedite koji bi to čimbenik bio) \_\_\_\_\_

L.1. Gdje ste najviše naučili o lijekovima (zaokružiti jedan odgovor) ?

- a) na fakultetu
- b) na stručnim kongresima
- c) na poslijediplomskom studiju
- d) u okviru trajnog obrazovanja
- e) od predstavnika farmaceutskih tvrtki

2. Treba li Vam dodatno obrazovanje o lijekovima?

- a) da
- b) ne

3. Treba li Vam dodatno obrazovanje iz područja komunikacijskih vještina?

- a) da
- b) ne

4. Koliko je prosječno znanje Vaših pacijenata o lijekovima (zaokružiti broj pokraj odgovora):

Nedovoljno: 1

Dovoljno: 2

Dobro: 3

Vrlo dobro: 4

Izvršno: 5

















































## **9. ŽIVOTOPIS**

Jelena Bošković rođena je 27. ožujka 1981. u Splitu gdje je završila osnovnu školu, nižu glazbenu školu (violina) i II. gimnaziju. Diplomirala je 2005. godine na Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu i time stekla zvanje magistra farmacije. Doktorski studij Farmaceutske znanosti na istom fakultetu upisala je 2009. godine.

Nakon diplome radila je kao ljekarnik u praksi do 2013. godine. U ožujku 2013. počinje raditi u tvrtki Merck Sharp & Dohme d.o.o. u Odjelu za farmakovigilaciju, prvo kao stručni suradnik, a kasnije kao voditeljica Odjela za farmakovigilaciju za Hrvatsku i Bosnu i Hercegovinu te zamjenica odgovorne osobe za farmakovigilaciju u Republici Hrvatskoj. Krajem 2015. počinje raditi kao voditeljica Odjela za medicinske informacije za regiju Balkan (Albanija, Bosna i Hercegovina, Bugarska, Crna Gora, Hrvatska, Kosovo, Makedonija, Moldavija, Rumunjska, Slovenija i Srbija) u istoj farmaceutskoj kompaniji. Obavlja poslove vezane uz pripremu znanstvenih informacija o lijekovima čiji je proizvođač Merck Sharp and Dohme, kontrolu promotivnih materijala koji se koriste u oglašavanju lijekova, osiguranje kvalitete, edukaciju zaposlenika i operativnu izvrsnost.

Područje njenog znanstvenog istraživanja i interesa je adherencija pacijenata u terapiji kroničnih bolesti.

Članica je Hrvatskog društva farmakologa i ISPOR Hrvatska.

Koautor je šest znanstvenih radova u časopisima citiranim u bazi Web of Science Core Collection. Aktivno je sudjelovala na domaćim i međunarodnim skupovima s 35 posterska i usmena priopćenja. Na temu doktorskog rada održala je pozvana predavanja.

## **10. POPIS RADOVA**

Radovi indeksirani u *Web of Science Core Collection* bazi podataka:

1. Bošković J, Meštrović A, Leppée M, Bago M, Šostar Z, Naletilić D, 2016, Pharmacist competences and impact of pharmacist intervention on medication adherence: an observational study. *Psychiatria Danubina*, 28 (4), 420-427.
2. Bošković J, Leppée M, Čulig J, Fučkar S, Mandić-Zovko N, Ratz A, Jakovljević M, 2014, Comparison of two different methods (Patient questionnaire and medication possession ratio - MPR) for measuring the chronic patient's behavior. *Psychiatria Danubina*, 26 (Suppl 3), 498-508.
3. Bošković J, Leppée L, Čulig J, Erić M, 2013, Patient self-reported adherence for the most common chronic medication therapy. *Scandinavian Journal of Public Health*, 41 (4), 333-335.
4. Leppée M, Bošković J, Čulig J, Erić M, 2012, Pharmacy claims data as a tool to measure adherence. *Current Medical Research and Opinion*, 28 (8), 1389-1393.
5. Čulig J, Marcel L, Bošković J, Erić M, 2011, Determining the difference in medication compliance between the general patient population and patients receiving antihypertensive therapy: a case study. *Archives of Pharmacal Research*, 34 (7), 1143-1152.
6. Leppée M, Čulig J, Bošković J, 2011, Medication non-compliance in Zagreb, Croatia. *Patient*, 4 (3), 203-204.

Kongresna priopćenje objavljena u časopisima indeksiranim u *Web of Science Core Collection* bazi podataka:

1. Čulig J, Leppée M, Eric M, Bošković J, 2009, Improving patients' medication adherence in chronic diseases. 2<sup>nd</sup> European Public Health Conference, EUPHA, Lodz, Poland, 25-28 November 2009. *European Journal of Public Health*, 19(Suppl 1):172-3.
2. Leppée M, Čulig J, Bošković J, Eric M, 2009, Minerals, vitamins and food supplements as fetal malformation risk factors. 2<sup>nd</sup> European Public Health Conference, EUPHA, Lodz, Poland, 25-28 November 2009. *European Journal of Public Health*, 19(Suppl 1):137.
3. Čulig J, Leppée M, Bošković J, 2010, Patient's medication adherence in primary hypertension. 26<sup>th</sup> International conference of pharmacoepidemiology and therapeutic risk management. Brighton, United Kingdom, August, 19-22 2010. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 19(S):S146-7.
4. Leppée M, Čulig J, Bošković J, 2011, Patient-doctor relationship in improving drug adherence.. 4<sup>rd</sup> European Public Health Conference, EUPHA, Copenhagen, Netherland, 10-12 November 2011. *European Journal of Public Health*, 21(Suppl 1):111
5. Čulig J., Leppée M., Bošković J, Meštrović A, 2011, The Impact of Pharmacist on Patients' Adherence to Medication. 27<sup>th</sup> International Conference on Pharmacoepidemiology and Therapeutic Risk Management, Chicago, USA, August 14-17. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, vol.20, suppl.1 Abstracts S154.
6. Čulig J, Bošković J, Leppée M, Lesnikar V, 2009, Improving Patients' Medication Adherence in Primary Hypertension. 5<sup>th</sup> Central European Meeting on Hypertension. 2<sup>nd</sup> Croatian Congress on Hypertension. 2<sup>nd</sup> Croatian Meeting of Nurses in Hypertension. Zagreb, Croatia, October 22-25, 2009. *Kidney and Blood Pressure Research*, 32:328.



## **11. TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA**

## Temeljna dokumentacijska kartica

Sveučilište u Zagrebu  
Farmaceutsko-biokemijski fakultet  
Studij: Farmacija/Medicinska biokemija  
A. Kovačića 1, 10000 Zagreb, Hrvatska

Doktorski rad

### USTRAJNOST PACIJENATA S KRONIČNIM BOLESTIMA PRI TERAPIJI LIJEKOVIMA U GRADU ZAGREBU

Jelena Bošković

#### SAŽETAK

Veliki problem u terapiji kroničnih bolesti predstavlja niski stupanj adherencije. Pretpostavka je da je stvarna adherencija u farmakoterapiji kroničnih bolesti u Hrvatskoj manja od 50 % te ovisi o nizu čimbenika: dobi, obrazovanju, vrsti bolesti, politerapiji, nerazumijevanju svrhe terapije i uputa koje bi pacijenti trebali dobiti od liječnika i/ili ljekarnika. Ljekarnik i pacijent imaju različiti pristup značaju problema adherencije pri dugotrajnoj terapiji. Ciljevi istraživanja su: ustanoviti stupanj adherencije pacijenata s kroničnim bolestima u gradu Zagrebu; istražiti povezanost sociodemografskih i kliničkih čimbenika s adherencijom pacijenata; utvrditi razloge nedovoljne adherencije te istražiti stavove javnih ljekarnika i pacijenata o adherenciji u farmakoterapiji. U ovom istraživanju adherencija je mjerena dvjema metodama za mjerenje adherencije: metodom upitnika i metodom pretraživanja ljekarničkih elektroničkih baza podataka s izračunavanjem omjera posjedovanja lijeka prema propisanoj dozi (MPR). Pri mjerenju adherencije metodom upitnika korištena je skala za mjerenje adherencije pacijenata u terapiji svih kroničnih bolesti (Čuligova skala) koja je razvijena za potrebe ovog istraživanja, a čiji je Cronbach koeficijent 0,89. Ovom metodom identificirani su glavni razlozi za neadherenciju pacijenata u terapiji kroničnih bolesti, kao i glavne odrednice neadherencije. Adherencija pacijenata (n=635) izmjerena metodom upitnika bila je 41,7 %, a metodom izračunavanja MPR-a (n=150) 37 %. Ustanovljeno je da na adherenciju veći utjecaj od sociodemografskih karakteristika ima stav prema liječenju te odnos s liječnikom, a glavni razlog za neadherencije je zaboravnost. Ovo istraživanje je pokazalo da pacijenti ne prepoznaju savjetodavnu ulogu ljekarnika u terapiji kroničnih bolesti.

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

Rad sadrži: 184 stranica, 28 grafičkih prikaza, 33 tablice i 259 literaturnih navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: adherencija, farmakoterapija, kronične bolesti, upitnik, ljekarničke baze podataka, MPR

Mentor: **Prof. dr. sc. Josip Čulig**, redoviti profesor Sveučilišta u Osijeku Medicinskog fakulteta

Ocjenjivači: **Dr. sc. Lidija Bach-Rojecky**, izvanredna profesorica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

**Dr. sc. Viktorija Erdeljić Turk**, znanstvena suradnica Klinički bolnički centar Zagreb

**Dr. sc. Vesna Bačić Vrca**, redovita profesorica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad prihvaćen: 20. siječnja 2021.

## Basic documentation card

University of Zagreb  
Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
A. Kovačića 1, 10000 Zagreb, Croatia

Doctoral dissertation

### PATIENT MEDICATION ADHERENCE IN CHRONIC DISEASES IN CITY OF ZAGREB

**Jelena Bošković**

#### SUMMARY

Poor medication adherence is an important issue in the pharmacotherapy of chronic diseases. The hypothesis is that rate of adherence in pharmacotherapy of chronic diseases in Croatia is low, less than 50 % and that it depends on several factors such as: age, education, type of disease, polytherapy as well as understanding of purpose of the treatment and instructions provided by physician or pharmacist. Patients and pharmacists have different approach toward the importance of adherence in long-term therapy. The aim of this research was to determine level of adherence in long-term therapy in city of Zagreb, investigate relationship between socio-demographic and clinical parameters and adherence, determine the reasons for non-adherence as well as to investigate attitudes of pharmacists and patients regarding adherence. In this research patients' medication adherence was measured by using two, the most commonly used methods for measuring medication adherence: self-reported questionnaire and pharmacy data claims with calculating Medication Possession Ratio (MPR). As questionnaire Čulig scale was used. This scale with very good internal consistency (Cronbach  $\alpha=0,89$ ) is suitable for measurement of adherence to all chronic diseases and was originally developed for the purpose of this research. Patients' medication adherence measured by self-reported questionnaire (635 participants) was 41,7% and when measured using pharmacy claims (150 participants) data was 37%. It was found out that patient's attitudes toward therapy and relationship with physician have greater impact on patient medication adherence than sociodemographic characteristics and that the main reason for non-adherence is forgetfulness. The results of this research shown that the counselling role of pharmacist is not recognized by patients.

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

Thesis includes: 184 pages, 28 figures, 33 tables and 259 references. Original is in Croatian language.

Keywords: Medication adherence, pharmacotherapy of chronic diseases, questionnaire, pharmacy claims data, MPR

Mentor: **Josip Čulig, Ph.D.** *Full Professor*, University of Osijek School of Medicine

Reviewers: **Lidija Bach-Rojecky, Ph.D.** *Associate Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

**Viktorija Erdeljić Turk, Ph.D.** *Senior Research Associate*, University Hospital Center Zagreb

**Vesna Bačić Vrca, Ph.D.** *Full Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

The thesis was accepted: 20.January 2021.