

ВЕЗА ИЗМЕЂУ НАЧИНА ДОЗИРАЊА АЦЕ-ИНХИБИТОРА И АДХЕРЕНЦЕ ПАЦИЈЕНАТА У АМБУЛАНТИ ОПШТЕ МЕДИЦИНЕ: ПИЛОТ СТУДИЈА

Мирјана Макевић Ђурић¹, Миливоје Ђурић²

¹Дом здравља "Др Даринка Лукић", Коцелјева

²Дом здравља "Шабац", Шабац

RELATIONSHIP BETWEEN DOSAGE REGIMENS OF ACE-INHIBITORS AND PATIENTS' ADHERENCE IN GENERAL PRACTICE: A PILOT STUDY

Mirjana Makević Djurić¹, Milivoje Djurić²

¹Health center "Dr Darinka Lukić", Koceljeva

²Health center "Šabac", Šabac

Примљен/Received: 4.7.2012.

Прихваћен/Accepted: 21.8.2012.

СКРАЋЕНИЦЕ:

АЦЕ-инхибитори (инхибитори ангиотензин - конвертујећег ензима)

MMAS-4, MMAS-8 (Morisky Medication Adherence Scale, 4 или 8 питања)

SPSS (Statistical Package for the Social Sciences, компјутерски програм за статистичку обраду података)

САЖЕТАК

Увод/Циљ. Висока адхеренца према инхибиторима ангиотензин конвертујећег ензима код новодијагностикованих хипертоничара знатно смањује ризик од настанка кардиоваскуларних компликација. Циљ ове пилот студије био је да путем Morisky-8 скале оцени висину адхеренце пацијената према инхибиторима ангиотензин конвертујећег ензима и утврди да ли се она разликује ако се лек узима у појединачној, односно у више подељених дневних доза .

Пацијенти и метод. У студију је био укључен 51 хипертоничар (60,8 % жене) на монотерапији инхибитором ангиотензин

конвертујећег ензима, сврстан у једну од две групе (А и Б) на основу броја дневних доза лека који користи у терапији. На основу оствареног резултата Morisky-8 скале, пацијентима је оцењен ниво адхеренце према леку. Према унапред одређеним критеријумима, сви који су на Morisky-8 скали имали збир >2 оцењени су као слабо адхерентни, они са збиром од 1 или 2 су били средње адхерентни, а они чији је Morisky збир био једнак нули оцењени су као високо адхерентни. Резултати су обрађени компјутерским програмом за статистичку анализу података (SPSS, верзија 20), а коришћене су методе дескриптивне статистике, Студентов т-тест, Фишеров тест тачне вероватноће и линеарна корелација.

Резултати. Према резултатима Morisky-8 скале, од укупног броја испитаника било је 51% слабо адхерентних, 31,4% средње адхерентних и 17,6% високо адхерентних, а просечна вредност оствареног резултата на скали била је $2,8 \pm 2,3$ поена. Група А (пацијенти чији се лек користи подељен у више дневних доза) се састојала од 83,3% слабо адхерентних, 12,5% средње адхерентних и 4,2% високо адхерентних пацијената и просечним ре-

зултатом од $4,42 \pm 1,9$ поена. У групи Б (пацијенти који су свој лек узимали у појединачној дневној дози) је било 22,2% слабо адхерентних, 48,1% средње адхерентних и 29,7% високо адхерентних, са просечним резултатом од $1,37 \pm 1,4$ поена. Студентовим Т-тестом је потврђена статистички значајна разлика међу групама ($p < 0,0001$).

Закључак. Анализа добијених резултата показала је да више од половине испитаних пацијената има низак ниво адхеренце. Поређењем групе А и Б открили смо да је адхеренца нижа у групи А, што може указати на то да је ниво адхеренце виши ако се лек користи у само једној дневној дози.

Кључне речи: хипертензија, АЦЕ-инхибитори, адхеренца, Morisky-8 скала, фреквенца дозирања.

ABSTRACT

Background/Aim. High adherence to angiotensin-converting-enzyme inhibitors in newly diagnosed hypertensive patients reduces the risk of cardiovascular complications. The aim of this pilot study was to assess the adherence level in patients by Morisky-8 item scale and to determine whether it is different if the medicine is taken in single or multiple daily doses.

Methods. In this study 51 hypertensive patient (60.8% women) on monotherapy with angiotensin-converting-enzyme (ACE) inhibitor was included, categorized into two groups (A and B) based on the number of daily doses that were used in therapy. On the basis of the results of Morisky-8 scale, the patients were categorized in 3 subgroups. The patients that had a score on the Morisky-8 item scale > 2 were categorized as low adherent, those with a score of 1 or 2 were medium adherent and those with Morisky score zero were categorized as highly adherent.

Results. According to the Morisky-8 scale, from the total number of respondents 51% were categorized as low adherent, 31.4% as medium adherent and 17.6% were categorized as highly adherent; the average value of the Morisky-8 score was 2.8 ± 2.3 points. Group A (patients who were taking medication divided into multiple daily doses) consisted of 83.3% low adherent, 12.5% medium adherent and 4.2% highly adherent patients, and the average score was 4.42 ± 1.9 points. In the group B (patients who were taking their medication in a single daily dose) 22.2% were low adherent, 48.1% medium adherent and 29.7% highly adherent patients; the average

score was 1.37 ± 1.4 points. The average Morisky-8 scale scores of the examined groups were significantly different ($p\text{-value} < 0.0001$).

Conclusion. The results show that more than half of the patients have low levels of adherence. Comparing groups A and B, we found that adherence was lower in group A, which may indicate that the level of adherence is higher if the drug is used in a single daily dose.

Key Words: hypertension, ACE inhibitors, adherence, Morisky-8 scale, frequency of dosing.

УВОД

"Лекови не могу да делују уколико их пацијенти не узимају"

C. Everett Коор, доктор медицине¹

Литературни подаци указују на чињеницу да пацијенти редовно примењују прописане лекове према савету лекара и фармацеута у тек 50% случајева. Сматра се да је половина изостанка примене лекова узрокована намером, док преостали пацијенти не знају правилан начин примене лекова или не могу да га постигну услед комплексне фармакотерапије. Последице оваквог понашања се огледају у прогресији болести и повећаном ризику од хоспитализације. Иако наизглед делује једноставно, правилна примена лекова је сложен и код хроничних болести дуготрајан процес². Непоштовање прописане терапије не представља проблем само у здравственом систему, него је проблем читавог друштва због неповољног исхода лечења и самим тим повећања трошкова здравствене заштите³. Поштовање договора између лекара и пацијента да пацијент узме лек како му је прописано (нпр. два пута дневно) назива се адхеренца¹.

Адхеренца је термин који потиче из англо-саксонске литературе и означава сарадњу, партнерство и у равнотежен однос са пацијентом. Она представља правилно и редовно узимање лекова током дужег временског периода у коме активну улогу има пацијент³. Адхеренца према лековима може се поделити на два главна концепта: адхеренцију и перзистенцију, тј. поштовање и упорност. Иако концептуално сличне, адхеренција се односи на интензитет употребе лекова, а перзистенција на дужину трајања лечења^{4,5}. Оне су обично високе када је у питању лечење акутних стања, али су главни проблеми у лечењу хроничних болесника и представљају фактор ризика за неповољан исход лечења⁶.

Најчешћи разлози лоше адхеренце су: неразумевање упутства за правилну употреба лека, намерно неузимање лека, висока цена лека и заборавност².

Постоји много различитих метода за процену адхеренце. Osterberg³ је са сарадницима категорисао ове методе као директне или индиректне. Директне методе укључују директно опсервирање терапије, мерење нивоа лека или метаболита у крви и мерење биолошких маркера у серуму. Иако се директне методе сматрају поузданијим од индиректних метода, постоје и ограничења. На пример, пацијенти могу сакрити лек у устима и бацити га касније, а могу се разликовати нивои метаболита лека у серуму. Осим тога, директне методе нису практичне за рутинску клиничку употребу. Индиректне методе процене нивоа адхеренце подразумевају употребу упитника, бројање појединачних доза, самоизвештаје, стопу искоришћености лекарских рецепата, процену клиничког одговора пацијента, електронског мониторинга пацијената, мерење физиолошких маркера и вођење пацијентовог дневника. Најчешће се у пракси користе самоизвештај пацијента, бројање појединачних доза и увид у искоришћеност рецепата. Од упитника се најчешће користи Morisky скала, која се показала као добар клинички инструмент за процену нивоа адхеренце код антихипертензивне терапије^{7, 8}.

Артеријска хипертензија је један од најзначајнијих фактора ризика за кардиоваскуларна обољења и његово лечење представља велики изазов за лекаре широм света⁹. Према Финалном извештају и основним резултатима истраживања здравља становника Републике Србије у 2006. години, које је спровео Институт за јавно здравље Србије „Др Милан Јовановић Батут“, 46,5% одраслих становника је имало повишен систолни (≥ 140 mmHg) или дијастолни (≥ 90 mmHg) крвни притисак, или је узимало лекове за снижавање крвног притиска, што указује на хипертензију или потенцијалну хипертензију¹⁰.

Према подацима Агенције за лекове и медицинска средства у 2009. години, инхибитори ангиотензин конвертујућег ензима (АЦЕ-инхибитори) су најчешће прописивани антихипертензивни лекови¹¹, и препоручују се као терапија избора у лечењу артеријске хипертензије¹². АЦЕ-инхибитори делују модулацијом ренин-ангиотензин-алдостеронског система, смањују артеријски отпор протикању крви и повећавају венски капацитет,

повећавају срчани минутни волумен и срчани индекс, снижавају бубрежно-васкуларни отпор и доводе до повећања излучивања натријум-хлорида у урину¹³. У зависности од фармакокинетичких (физичко-хемијских карактеристика лека, апсорпције, расподеле у ткивима, активности метаболита и елиминације) и фармакодинамских особина лека, АЦЕ-инхибитори се могу узимати у појединачној или подељеној дневној дози. Разлике у режиму дозирања условљене су фармацеутским обликом лека (да ли се налази у активном облику или се активација врши у организму), плазматском концентрацијом лека (утиче на дужину дејства), начином везивања лека за ткивне и плазматске протеине, дозом лека (повећањем дозе могуће је продужити дејство лека), као и начином елиминације лека из организма (јетра или бубрези)¹⁴. Најчешће прописивани АЦЕ-инхибитори у Србији су каптоприл и еналаприл (користе се у две или три дневне дозе), затим фосиноприл, лизиноприл, периндоприл, квинаприл, рамиприл, цилазаприл и зофеноприл (обично се користе у појединачној дневној дози)¹¹.

Већина студија, чија је тема адхеренца, показује да пацијенти желе да смање унос лекова и они то и чине тако што прескачу дозе лекова, на кратко време прекидају унос лекова у циљу "чишћења" организма, модификују режим дозирања како би га уклопили у свакодневни живот, или смањују дозе јер нису у финансијској могућности да примењују терапију². С друге стране неки пацијенти узимају по два, три и више лекова па би у таквим ситуацијама поједностављивање начина дозирања имало утицај на адхеренцу¹⁵. Када је реч о адхеренци према антихипертензивној терапији, новодијагностиковани хипертоничари без кардиоваскуларних обољења који су високо адхерентни, имају знатно мањи ризик од настанка кардиоваскуларних компликација од пацијената са ниском адхеренцијом¹⁶. Искуства у примарној здравственој заштити показала су да пацијенти који свој АЦЕ-инхибитор пију у појединачној дневној дози долазе редовније по рецепт за свој лек од оних који га пију у две или три дозе. Узевши у обзир да је адхеренца нижа у лечењу хроничних болести и да се неки АЦЕ-инхибитори морају пити 2-3 пута дневно а други само једном, циљ нашег истраживања био је да испитамо висину адхеренце пацијената на монотерапији АЦЕ-инхибиторима, и да ли се она разликује ако се лек узима у једној или више подељених дневних доза.

ПАЦИЈЕНТИ И МЕТОД

Истраживање је дизајнирано као пилот студија и спроведено је у Служби опште медицине Дома здравља "Др Даринка Лукић" у Коцељеви, у северозападном делу Централне Србије, у периоду од јуна до септембра 2010. године. Критеријуми за учествовање у студији били су да испитаници буду старији од 18 година, да имају дијагнозу артеријске хипертензије, да немају кардиоваскуларну компликацију и/или неко удружено обољење и да су на монотерапији неким од АЦЕ-инхибитора. Хипертоничари који су поред АЦЕ-инхибитора користили неки други антихипертензивни лек или су имали неку од кардиоваскуларних компликација (шлог, инфаркт миокарда и сл.), као и пацијенти са удруженим болестима (нпр. дијабетес, дегенеративне реуматске болести, психијатријске болести итд.) су били искључени из студије. Испитивање је спровео један изабрани лекар који је у својој картотеци имао регистрованих 769 пацијената. Од укупног броја регистрованих пацијената постављене критеријуме за учешће у испитивању испуњавало је 72 пацијента. За време трајања испитивања амбуланту изабраног лекара посетило је 57 пацијената на монотерапији АЦЕ инхибитором. Пацијентима су измерене вредности артеријског крвног притиска у mmHg анероидним сфингоманометром (модел Gyna London-adult) и вредности пулса у минути палпаторно. Оцена адхеренце је вршена путем модификоване Morisky-8 скале (MMAS-8)⁸. MMAS-8 упитнике, преведене на српски језик¹⁷, смо поделили пацијентима и требало је да их попуњене врате приликом следеће посете лекару. Попуњени упитник је вратио 51 пацијент, док осталих 6 то никада није учинило. Сви учесници у истраживању су дали писмену сагласност да се њихови социодемографски и медицински подаци искористе у студији, а истраживање је спроведено у складу са принципима Хелсиншке декларације¹⁸. Сагласност за истраживање је добијена и од Етичког одбора Дома здравља у Коцељеви. MMAS-8 упитник је клинички инструмент дизајниран тако да изврши идентификовање баријера и понашања пацијената у вези са адхеренцом према антихипертензивним лековима⁸. Састоји се од 8 питања, од којих се на првих седам одговара са "Да" или "Не", а осмо садржи више понуђених одговора од којих пацијент бира који му је најближи. Питања су формулисана тако да се сваки одго-

вор "Да" бодује са 1, а сваки одговор "Не" бодује са 0. Да би се избегла тенденција да пацијент одговара на исти начин на низ питања независно од њиховог садржаја, питање под редним бројем 5 има обрнуту формулацију, тј. одговор "Да" се бодује са 0, а "Не" са 1¹⁹. Код питања под редним бројем 8 понуђени су одговори од А-Д, а само се одговор "А" бодује са 0 док сви остали вреде по 1. Укупан збир може бити највише 8 поена. Morisky збир оцењује ниво адхеренце према леку. Ако је Morisky збир већи од два (>2) адхеренца пацијента је ниска, уколико је једнак јединици или двојци (1 или 2) пацијент је средње адхерентан, док високу адхеренцу имају они пацијенти чији је укупан збир једнак нули (0)⁸. Иначе, MMAS-8 упитник представља модификовану верзију Morisky-4 скале (MMAS-4) која се састоји од 4 питања. Предност модификованог упитника са 8 питања у односу на стари са 4 је та што је он допуњен питањима која се односе на околности које могу утицати на ниво адхеренце.

Да бисмо утврдили постоји ли значајна разлика у адхеренци пацијената који свој лек узимају у појединачној, односно подељеној дози, испитанике смо сврстали у две групе, А и Б. У групи А били су пацијенти који су свој лек пили подељен у више дневних доза, а групу Б чинили су пацијенти са појединачном дневном дозом лека. Добијени подаци обрађени су компјутерским програмом за статистичку анализу података (SPSS, верзија 20). Користили смо методе дескриптивне статистике, Студентов т-тест, Фишеров тест тачне вероватноће и линеарну корелацију. За тестирање разлике у старости, вредности притиска и пулса, као и аритметичких средина Morisky збира између испитиваних група, полова и старосних група пацијената користили смо Студентов т-тест за ниво значајности $p=0,05$, односно за ниво поверења $P=0,95$ (95%). Дистрибуцију одговора по групама упоредили смо Фишеровим тестом тачне вероватноће. Међусобну повезаност између старости испитаника и оствареног резултата на MMAS-8 испитали смо линеарном корелацијом.

РЕЗУЛТАТИ

У узорку од 51 пацијента, 31 су биле жене (60,8%), а 20 мушкарци (39,2%). Просечна старост испитаника била је $57,8 \pm 13,8$ година. Најмлађи учесник студије био је стар 26 година, а најстарији 78 година. У табели 1 при-

казане су демографске особине пацијената по групама.

Табела 1. Дистрибуција испитаника према полу и старости у групама А и Б

	ГРУПА А	ГРУПА Б
Број испитаника	24	27
Жене / Мушкарци	16 / 8	15 / 12
Старосне групе:		
< 55 година	9	10
55-64 године	4	6
65-74 године	9	8
>75 година	2	3

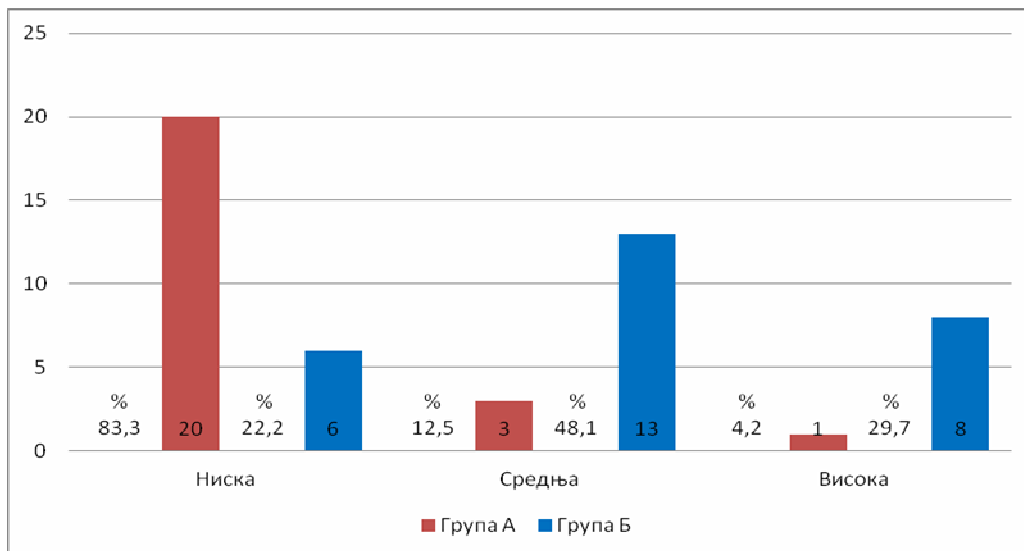
Просечна вредност систолног артеријског крвног притиска код свих испитаника била је

133,6±17,8 mmHg, дијастолног 82,7±9,9 mmHg, а пулса 77,5±12,8 у минути.

После обрађених резултата ММАС-8, добили смо следеће: 26 (51%) пацијената имало је Мориску збир >2 тј. адхеренца им је оцењена као ниска; 16 (31,4%) су имали збир 1 или 2 (12 је имало Мориску збир=1, а 4 су имали збир = 2) и били су средње адхерентни; висока адхеренца је оцењена код 9 (17,6%) пацијената чији је Мориску збир=0. Просечна вредност Мориску збира код пацијената у обе групе била је 2,8±2,3 поена.

Упоредна дистрибуција пацијената испитиваних група према збиру поена на ММАС-8 тј. оцени нивоа адхеренце, приказана је на слици 1.

Слика 1. Упоредна дистрибуција пацијената према оцењеној адхеренци на ММАС-8



Фишовим тестом тачне вероватноће упоредили смо дистрибуције одговора по групама и добили $p < 0,0001$ што показује да постоји статистички значајна разлика у нивоу адхеренце у групама А и Б.

Упоређење континуалних варијабли (аритметичких средина старости, вредности систолног и дијастолног крвног притиска, пулса и резултата на ММАС-8) помоћу Студентовог Т-теста за два мала независна узорка је приказано у табели 2.

Табела 2. Упоредна табела старости, вредности крвног притиска, пулса и ММАС-8 резултата групе А и Б

ВАРИЈАБЛА	ГРУПА А	ГРУПА Б	P-вредност
Старост (године)	56,7 ± 14,7	58,8 ± 13,1	0,402
Систолни КП* (mmHg)	143,3 ± 19,9	125,2 ± 9,6	<0,0001
Дијастолни КП* (mmHg)	88,1 ± 10,9	77,9 ± 5,9	<0,0001
Пулс (у минути)	78,3 ± 13,1	76,8 ± 12,8	0,709
Мориску збир (поени)	4,42 ± 1,9	1,37 ± 1,4	<0,0001

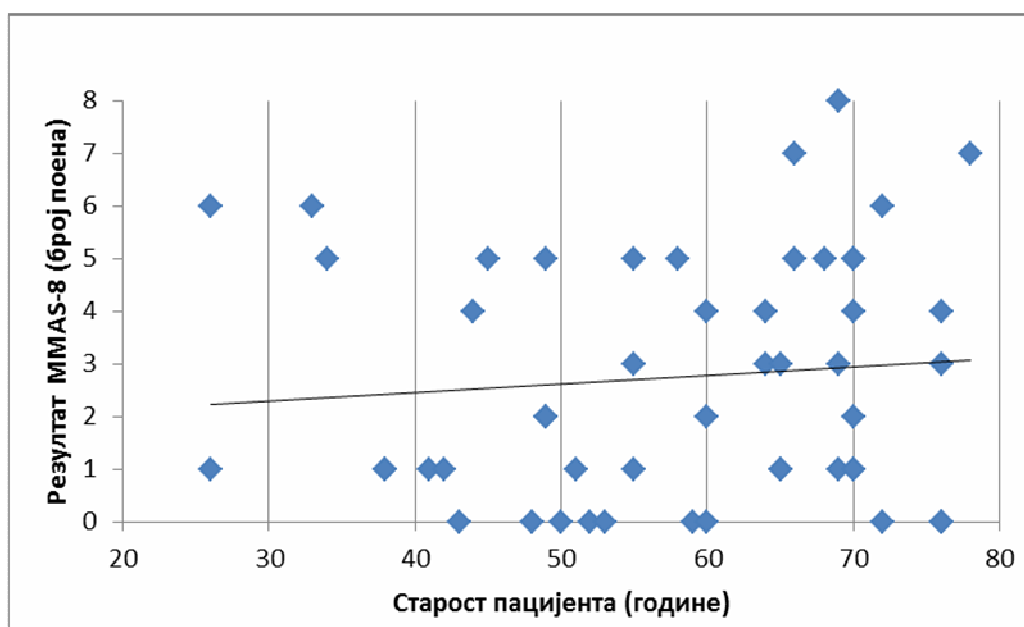
*КП- крвни притисак

Када је реч о полу, независно од тога да ли пију појединачну или подељену дозу лека, жене су на ММАС-8 скали оствариле просечан резултат од $2,7 \pm 2,6$ поена, док су мушкарци имали просечан Morisky збир $2,8 \pm 2,6$ поена. Студентовим Т-тестом за независне мале узорке није показана статистички значајна разлика између полова у оствареном резултату тј. у адхеренци ($p=0,83$). С друге стране, женама које пију подељену дневну дозу лека је процењен нижи ниво адхеренце (просечан Morisky збир = $4,1 \pm 1,7$) у односу на жене са појединачном дневном дозом (просечан Morisky збир = $1,3 \pm 1,3$) и Студентовим т-тестом је показана статистички значајна разлика ($p < 0,0001$). Такође, и мушкарци из

групе А су имали нижи ниво адхеренце (просечан Morisky збир = $5,1 \pm 2,2$) у односу на мушкарце из групе Б (просечан Morisky збир = $1,5 \pm 1,6$), те је и овде показана статистички значајна разлика ($p < 0,0001$).

Незнатна повезаност између старости пацијента и оствареног резултата на ММАС-8 скали, у смислу да се Morisky збир повећава (адхеренца се смањује) са старошћу пацијента, утврђена је методом корелације (слика 2). Добијени Пирсонов коефицијент ($r=0,103$) показује да линеарна повезаност између старости пацијента и оствареног резултата на ММАС-8 није статистички значајна.

Слика 2. Линеарна корелација између старости испитаника и оствареног резултата на ММАС-8 скали



Табела 3. Упоредна табела ММАС-8 резултата групе А и Б према старосним популацијама

СТАРΟΣНЕ ГРУПЕ	ГРУПА А (Morisky збир-поени)	ГРУПА Б (Morisky збир-поени)	P-вредност
<55 година	$5,1 \pm 2,1$	$1,3 \pm 1,4$	<0,0001
55-64 година	$4,5 \pm 2,5$	$1,3 \pm 1,0$	0,023
65-74 година	$4,3 \pm 1,1$	$1,1 \pm 1,4$	<0,0001
>75 година	$2,5 \pm 3,5$	$2,0 \pm 2,6$	0,866

Линеарна корелација нам је показала да старост пацијента не утиче значајно на ниво адхеренце, а да бисмо то потврдили, Студентовим т-тестом за два мала независна узорка упоредили смо просечне резултате на ММАС-8 испитаника истих старосних популација А и Б групе. Статистички значајна разлика у нивоу адхеренце између пацијената који пију

лек у подељеној дневној дози и оних са појединачном дневном дозом није показана само код најстаријих пацијената (табела 3). Код свих осталих старосних популација је ниво адхеренце био значајно виши уколико су лек узимали у појединачној дневној дози.

ДИСКУСИЈА

Адекватна контрола артеријског крвног притиска би значајно смањила кардиоваскуларни морбидитет и морталитет, а она подразумева висок ниво адхеренце²⁰. Неправилно и нередовно узимање антихипертензивног лека су значајни фактори неуспеха антихипертензивне терапије²¹. Успешно лечење хипертензије захтева доследну примену лекова, али бројна истраживања су показала да се лекови најчешће не користе како је прописано. Велики број клиничких истраживања показао је низак ниво адхеренце пацијената према антихипертензивима што резултира лошим клиничким резултатима и високим трошковима здравствене заштите. Сматра се да се годишњи трошкови који настају као последица лоше адхеренце пацијената у Сједињеним Америчким Државама крећу између 100 и 300 милијарди долара, укључујући и трошкове болничког лечења, боравка у старачком дому и преране смрти³. Једноставно дозирање (једна доза, једном дневно) помаже да се побољша адхеренца, а доступност многих лекова у облику са продуженим дејством, омогућила једноставан режим дозирања, што је изузетно важно код хроничних пацијената који користе више од једног лека²².

У нашој пилот студији, која је, према нашим сазнањима, прва овакве врсте у Србији, нашли смо да је ниво адхеренце код испитаних пацијента генерално низак, али значајно виши ако се АЦЕ-инхибитор пије у појединачној дневној дози. Такође, утврдили смо и да су просечне вредности артеријског крвног притиска значајно ниже код пацијената са појединачном дневном дозом, што указује на уску повезаност између нивоа адхеренце и терапијског ефекта.

Повезаношћу адхеренце и дневне дозе лека бавили су се и Turki и Sulaiman²³ користећи Morisky-4 скалу (MMAS-4) као клинички инструмент за оцену адхеренце 518 хипертензивних пацијената у Малезији утврдили су да је 51,3 % пацијената нискоадхерентно, али да пацијенти са већим бројем дневних доза лека имају виши ниво адхеренце. До сличног резултата дошао је и Hashmi са сарадницима²⁴ у својој студији пресека на узорку од 460 хипертоничара у Пакистану, користећи MMAS-4; оцењен је висок ниво адхеренце код 77% испитаника, а он се повећавао са старашћу, бољим стањем свести и већим бројем дневних доза лека. Обе студије су спроведене у клиникама за лечење хипер-

тензије, коришћен је исти клинички инструмент за процену нивоа адхеренце и добијени су резултати који се не подударују резултатима ове пилот студије, тј. да се ниво адхеренце повећава са повећањем броја дневних доза. Сматрамо да је очекивана адхеренца болничких пацијената виша због сталног надзора здравственог особља и да се не може поистоветити са адхеренцом ванболничких пацијената који су били предмет нашег истраживања.

Оно што нас интересује је адхеренца на нивоу примарне здравствене заштите. Inkster²⁵ је утврђивао ниво адхеренце хипертензивних пацијената на основу искоришћених рецепата за антихипертензивне лекове прописане у општој пракси у Шкотској: у истраживање је било укључено 511 пацијената и утврђено је да више од 80% пацијената има висок ниво адхеренце. Такође, Inkster и сарадници наводе да је веза између броја дневних доза и нивоа адхеренце пацијента безначајна, а да на ниво адхеренце могу утицати неки други чиниоци као нпр. пол, старост, дужина коришћења терапије и као најзначајније, социјални статус пацијента. Поставља се питање да ли пацијенти који у апотеци искористе рецепт за лек заиста тај свој лек код куће пију како им је прописано. Из искуства у општој пракси у Србији сматрамо да и ове резултате треба узети са резервом. Супротно Inksterу и сарадницима, наше истраживање је показало да старост и пол нису имали значајан утицај на ниво адхеренце.

Могућом везом између броја дневних доза и адхеренце највише су се бавили Claxton и сарадници²⁶ - они су покушали да утврде постоји ли веза између броја дневних доза и нивоа адхеренце, систематским прегледом који је укључио 76 објављених научних чланака. Показало се да је адхеренца инверзно повезана са бројем дневних доза лека: ниво адхеренце код појединачне дневне дозе био је 79%, а затим се смањивао на 69% за двоструку дозу, затим 65 % за троструку, те 51% за четвороструку дозу лека. Такође, резултати Iskedianove мета анализе²⁷ демонстрирају да је појединачна дневна доза антихипертензива повезана са вишим стопама адхеренце у односу на две или три подељене дневне дозе лека: у испитивање је било укључено 8 студија и укупно 11485 испитаника са појединачном, двоструком и троструком дневном дозом антихипертензива и утврђена је статистички значајна разлика између нивоа адхеренце пацијената са појединачном и мултиплом дневном дозом.

Оба наведена истраживања која су обухватила велики број студија и испитаника подржавају резултате нашег истраживања тј. да се са смањењем броја дневних доза лека повећава ниво адхеренце. Међутим, резултате пилот студије не можемо узети као дефинитивне: она може понудити неке индикације о вероватној учесталости неког проблема, али не може да гарантује сигурни закључак јер се углавном заснива на малом броју испитаника и има малу статистичку снагу²⁸. Највеће ограничење нашег истраживања је мали број испитаника (статистичка снага истраживања је свега 40,8% за ниво сигурности $P=0,95$). Томе је допринела чињеница да је само један изабрани лекар прихватио да врши истраживање, као и неодазивање предвиђеног броја пацијената.

ЗАКЉУЧАК

Анализа добијених резултата показала је да 51% од укупног броја испитаних пацијената на монотерапији АЦЕ-инхибиторима има низак ниво адхеренце, а да 83,3% испитаника са подељеном дневном дозом лека има ниску адхеренцу. Насупрот њима, испитани пацијенти са појединачном дневном дозом лека су углавном средње (48,1%) и високо адхерентни (29,7%), што може указати на то да је ниво адхеренце виши ако се лек користи у појединачној дневној дози. Старост и пол испитаника као фактори који могу утицати на ниво адхеренце у нашем истраживању нису имали значаја. ММАС-8 се показала као једноставан, јефтин и лако доступан клинички инструмент у примарној здравственој заштити за скрининг и даљи третман неадхерентних пацијената са артеријском хипертензијом, јер поред оцене нивоа адхеренце подразумева и околности које утичу на њу.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ho MP, Bryson CL, Rumsfeld JS. Medication Adherence: Its Importance in Cardiovascular Outcomes. *Circulation*. 2009; 119: 3028-35.
2. Rickles N, Wertheimer AI, Smith MC. *Social and Behavioral Aspects of Pharmaceutical Care*. 2nd ed. London: Jones and Bartlett Publishers. 2010.
3. Osterberg L, Blasche T. Adherence to Medication. *NEJM*. 2005; 353, 5: 487-97.
4. Caetano PA, Lam JM, Morgan SG. Toward a standard definition and measurement of persistence with drug therapy: examples from research on statin and antihypertensive utilization. *Clin Ther* 2006; 28: 1411-24.
5. Cramer JA, Roy A, Burrell A, et al. Medication compliance and persistence: terminology and definitions. *Value Health* 2008; 11: 44-7.
6. Gehl AK, Sadia A, Beeya N, Whooley MA. Self-reported Medication Adherence and Cardiovascular Events in Patients With Stable Coronary Heart Disease. *Arch Intern Med* 2007; 167(16): 1798-803.
7. Shalansky SJ, Levy AR, Ignaszewski AP. Self-reported Morisky score for identifying nonadherence with cardiovascular medications. *Ann Pharmacother* 2004; 38: 1363-8.
8. Morisky DE, Ang A, Krousel-Wood M, Ward HJ. Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2008; 10: 348-54.
9. Muxfeldt ES, Nogueira AR, Salles GF, Bloch KV. Demographic and clinical characteristics of hypertensive patients in the internal medicine outpatients clinic of a university hospital in Rio de Janeiro. *Sao Paulo Med J* 2004; 122 (3): 87-93.
10. Ministarstvo zdravlja Republike Srbije; Institut za javno zdravlje Republike Srbije „Dr Milan Jovanović Batut“. Finalni izveštaj i osnovni rezultati istraživanja stanovništva Srbije u 2006. godini. [Internet]. Beograd: Ministarstvo zdravlja Republike Srbije; 2006. [visited 2012 July 4]. Available from: www.batut.org.rs. Joint publication of the Institut za javno zdravlje Republike Srbije „Dr Milan Jovanović Batut“
11. Radonjić V. *Promet i potrošnja lekova u 2009*. Beograd. 2010. Agencija za lekove i medicinska sredstva. Co-published by the Helicon Publishing.
12. Joffres MR, Hamet P, MacLean DR, L'italien GJ, Fodor G. Distribution of blood pressure and hypertension in Canada and the United States. *Am J Hypertens* 2001; 14 (11): 1099-105.
13. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ. *Rang and Dale's Pharmacology*. 6th ed. London: Churchill. Livingstone; 2007.
14. Reid JL. From kinetics to dynamics: are there differences between ACE inhibitors? *Eur Heart J* 1997; 18 (Suppl E): E14-E18.
15. Horne R, Weinman J, Barber N, Elliott RA, Morgan M. Concordance adherence and compliance in medicine taking: a conceptual map and research priorities. London: National Institute for Health Research (NIHR) Service Delivery and Organisation (SDO) Programme; 2006.
16. Mazzaglia G, Ambrosioni E, Alacqua M. et al. Adherence to antihypertensive medications and cardiovascular morbidity among newly diagnosed hypertensive patients. *Circulation* 2009; 120(14): 1598-605.
17. Vezmar S. Adherenca, od komplijanse do konkordanse. [Internet]. Beograd: Farmaceutski fakultet. 2012. [cited 2012 July 4]. Available from: <http://supa.pharmacy.bg.ac.rs/courses/117/posts/filter/2>
18. World Medical Association. WMA Declaration of Helsinki - Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. [Internet]. Helsinki: World Medical Association. 2008. [cited 2012 July 4]. [about 5 p.]. Available from: www.wma.net
19. Korb-Savoldelli V, Gillaizeau F, Pouchot J, et al. Validation of a French Version of the 8-Item Morisky Medication Adherence Scale in Hypertensive Adults. *J Clin Hypertens* 2012; 14(6): 1-6.
20. Akpa MR, Agomuoh DI, Odia OJ. Drug compliance among hypertensive patients in Port Harcourt, Nigeria. *Nige J Med* 2005; 14: 55-7.

21. Foder GJ, Kotrec M, Bacskai K. et al. Is interview a reliable method to verify the compliance with antihypertensive therapy? An international central-European study. *J Hypertension*. 2005; 23, 6: 1261-4.
22. Saini SD, Schoenfeld P, Kaulback K, Dubinsky MC. Effect of Medication Dosing Frequency on Adherence in Chronic Diseases. *AJMC*. 2009; 15, 6: 22-33.
23. Turki AK, Sulaiman SAS. Adherence to antihypertensive therapy in general hospital of Penang: Does daily dose frequency matter? *JJPS* 2009; 2(2): 167-76.
24. Hashmi SK, Afridi MB, Abbas K, et al. Factors associated with adherence to antihypertensive treatment in Pakistan. *PLoS One* 2007; 2(3): e280.
25. Inkster ME, Donnan PT, MacDonald TM, Sullivan FM. Adherence to antihypertensive medication and association with patient and practice factors. *Hum Hyperten* 2006; 20(4): 295-97.
26. Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther* 2001; 3(2): 1296-310.
27. Iskedijan M, Einarson TR, MacKeigan LD. et al. Relationship between daily dose frequency and adherence to antihypertensive pharmacotherapy: Evidence from a meta-analysis. *Clin Ther* 2002; 24(2): 302-16.
28. van Teijlingen E, Hundley V. The importance of pilot studies. *Nurs Stand* 2002; 16 (40): 33-6.