

COMPLIANȚA LA TRATAMENT

**Elina Șor – asistent catedră
Catedra Chirurgie nr. 1 „Nicolae Anestiadi”,
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”,
IMSP Institutul de Medicină Urgentă, Chișinău, Moldova
*E-mail: elina_shor@mail.ru, GSM: +373 79610888***

Rezumat

Creșterea ratei bolilor cronice non-transmisibile, concomitent cu îmbătrânirea populației duce la confruntarea sistemului de sănătate publică cu noi probleme marcate de cronizare și complexitate, precum și necesitatea unor modalități diferențiate pentru gestionarea managementului. Complanța la tratament reprezintă un element crucial al îngrijirii paci-

enților și indispensabil pentru atingerea obiectivelor clinice de eficacitate al tratamentului prescris. Prin contrast, noncompliance compromite rezultatul tratamentului, ceea ce duce la agravarea bolii, scăderea calității vieții, creșterea ratelor de morbiditate și deces, precum și cheltuielile inutile.

Cuvinte-cheie: complianța, tratament

Summary. Adherence to medication

The aging of the population, concomitant with the increase of non-transmissible chronic diseases, makes the health system face new problems marked by chronicity and complexity, with the need for differentiated ways to manage care. Adherence to medication is a crucial part of patient care and indispensable for reaching clinical goals. By opposition, nonadherence leads to poor clinical outcomes, increase in morbidity and death rates, and unnecessary healthcare expenditure.

Key words: adherence, medication

Резюме. Приверженность лечению (комплаенс)

Рост неинфекционных хронических заболеваний, наряду со старением населения приводит к конфронтации системы общественного здравоохранения с новыми проблемами хронизации и тяжести заболевания, а также необходимостью дифференцированных подхода к ведению больных. Приверженность лечению (комплаенс) является ключевым элементом ухода за пациентами и необходимым условием для достижения клинических целей. В противоположность этому, некомплаенс ставит под угрозу исход лечения, что приводит к плохим клиническим результатам, увеличению заболеваемости и смертности, а также к росту излишних расходов.

Ключевые слова: приверженность, лечение

Introducere

Creșterea ratei bolilor cronice non-transmisibile, concomitent cu îmbătrânirea populației duce la confruntarea sistemului de sănătate publică cu noi probleme marcate de cronizare și complexitate, precum și necesitatea unor modalități diferențiate pentru gestionarea managementului [1]. Conform Ana-Maria Schweitzer et al. [2], diagnosticarea reprezintă doar primul pas necesar în controlarea efectelor bolii, cu urmarea tratamentului conform recomandărilor prescrise de către doctor pe o perioadă îndelungată în etapă a II-a. Prescrierea celor contemporane și eficiente preparate medicamentoase nu este suficientă pentru a garanta îmbunătățirea stării de sănătate [2]. Așa dar, complianța la tratament (CT) reprezintă un element crucial al îngrijirii pacienților și indispensabil pentru atingerea obiectivelor clinice de eficacitate al tratamentului prescris [3,4]. Conform Organizației Mondiale a Sănătății (OMS), creșterea nivelului de CT poate avea un impact mult mai considerabil asupra sănătății populației decât îmbunătățirea tratamentului medical specific [4,5]. Prin contrast, noncompliance compromite rezultatul tratamentului, ceea ce duce la agravarea bolii, scăderea calității vieții, creșterea ratelor de morbiditate și deces, precum și cheltuielile inutile [3,6,7]. Absența complianței reprezintă o provocare extraordinară pentru comunitatea de asistență medicală la nivel mondial [1,3,8]. Numai în SUA cheltuielile medicale anuale legate de noncompliance constituie 289 miliarde \$, reprezentând aproximativ 14% din totalul cheltuielilor de asistență medicală [8,9].

Aspectele terminologice

Problema interferenței medic-pacient și respectarea recomandărilor prescrise este cunoscută de lungă durată. Faptul că pacienții deseori nu respectă prescripțiile doctorului a fost menționat de Hippocrate, care a avertizat medicii să „țină cont de greșelile și slăbiciunile pacienților care deseori le mint cu privire la luarea lucrurilor prescrise, iar neglijența lor rămâne necunoscută” [8]. Paracelsus sublinia, că „în baza tratamentului se află 3 elemente: boala, pacientul și medicul. Orice artă medicală va fi în zădar, dacă pacientul nu cooperează cu medicul” [10]. Însă primele studii despre complianță au fost publicate doar în 1968 [11-13], iar primul simpozion privind CT a fost organizat în 1974 [2,14].

Terminul de „*compliance la tratament*” ca o măsură în care comportamentul bolnavului coincide cu sfatul medicului în urmarea prescripțiilor medicale a fost propus de către David L. Sackett în 1976 [15]. Unii cercetători raportează că complianța prevede urmarea pasivă a indicațiilor medicului fără luarea în considerare a autonomiei pacientului, adică dorințele, posibilitățile etc. [16,17]. Însă Horne R., et al. menționează că indicațiile medicului nu echivalează cu un „act normativ” [17,18].

Consiliul Național American pentru Educarea și Informarea Pacienților (NCPIE) în 1995 a propus noțiunea „*aderență*” fiind „ca urmare tratamentul medicamentos elaborat și convenit de către pacient și medic” [16]. Acest termen a fost adoptat preponderent în domeniul psihologiei și științelor sociale [16,18]. Mai mult decât atât, „*aderență*” subliniază că adopta-

rea recomandării, sau nu, depinde de decizia pacienților [16,18]. Kyngas și colab., a susținut că termenul de „aderare” oferă o responsabilitate mai mare pentru un medic, în scopul de a construi o interacțiune de încredere între doctor și pacient [19].

În Marea Britanie deseori se utilizează termenul de „concordanță terapeutică”, ceea ce accentuează importanța existenței unui parteneriat direct între pacienți și personalul medical, incluzând dreptul pacientului de a lua decizia de a nu se trata, chiar dacă medicul nu este de acord cu această decizie; însă se limitează la nivelul de comunicare până la luarea deciziei referitoare la tratament, nu și la comportamentul ulterior [16,18,20].

Indiferent de ce termen este folosit în practica cotidiană: „aderența”, „alianță”, „compliance”, „concordanță” se conștientizează faptul că în pofidă de cel mai contemporan tratament prescris de medic cel mai competent, condiția principală pentru îmbunătățirea eficacității tratamentului este o participare deplină a pacientului în procesul de tratament [1,5,10].

Actualmente, în conformitate cu definiția OMS, *compliance la tratament* reprezintă aderența pacientului la toate recomandările doctorului pe toată durata tratamentului, inclusiv luarea medicamentelor, păstrarea dietei și / sau modificarea stilului de viață [4]. CT se consideră nesatisfăcătoare în cazul în care bolnavul urmează $\leq 80\% \geq 120\%$ din medicamente sau doze [1-19]. Nivelul de compliance terapeutică se determină prin prisma unei formule de calcul [2]:

$$CT = \frac{\Sigma \text{prescripțiilor asumate (respectate)}}{\Sigma \text{prescripțiilor date de medic}} \times 100$$

CT – compliance terapeutică

Σ – suma

Compliance la tratament reprezintă un parametru dinamic [3,10]. Schimbarea circumstanțelor de viață, cum ar fi: trecerea (mutarea) la un nou loc de reședință, o schimbare de statut social, și chiar înlocuirea medicului curant – ar putea duce la o creștere sau o scădere a CT [10]. Există conceptul de „compliance halatului alb”: creșterea aderenței în zilele imediat premergătoare unei consultații la medicul curant, indiferent de nivelul obișnuit al CT [1,3,4,10,56].

Factori care influențează asupra compliancei la tratament

Compliance scazută la tratament reprezintă o problemă majoră la nivel mondial. Conform datelor literaturii de specialitate, cel puțin 125 de mii de decese anual sunt cauzate de noncompliance, iar 35% – 70% dintre pacienții starea cărora a adus la spitalizare, de fapt, nu și-au luat corect tratamentul preventiv [1-4].

Noncompliance reprezintă o provocare pentru toate bolile; independent de tipul de medicament și

dacă patologia este cronică sau acută [13]. Conform cecetării, în Australia, doar 43% dintre pacienții cu astm bronșic urmează medicamentele prescrise pe toată durata de tratament și doar 28% iau medicamente de prevenire [4,20]. În tratamentul HIV și SIDA, aderarea la medicamente antiretrovirale variază între 37% și 83%, în funcție de medicamentul în studiu [21], precum și caracteristicile demografice ale populației de pacienți [22]. Aceasta reprezintă o provocare extraordinară pentru eforturile de sănătate a populației în cazul în care succesul este determinat în primul rând prin aderarea la terapiile pe termen lung [4].

Lipsa compliancei la tratament este un concept cu multiple fațete [1,13]; cu focalizarea nu numai la urmarea medicamentelor sau întreruperea, ci și asupra termenului și persistență. Noncompliance este legată nu numai de factorii individuali de comportament, dar, de asemenea, de boala în sine, complexitatea și durata tratamentului, posibilele reacții adverse la medicamente, costul tratamentului, și factorii sociali [1-20]. Mai mult decât atât, compliance este afectată și de relația pacient-furnizor și/sau factori de importanță sistemică și organizatorică asociate cu sistemul de sănătate publică [13,23-26].

Potrivit OMS, compliance la tratament reprezintă un fenomen multidimensional determinat de o interacțiune dintre următorii factori [4]:

1. Factorul socio-economic

Cu toate că statutul socio-economic nu a fost confirmat ca un predictor independent de precizie a compliancei, în țările în curs de dezvoltare acest factor poate influența la alegerea între prioritățile concurențe. În ultimii ani OMS a raportat că, în țările dezvoltate CT la pacienți care suferă de boli cronice constituie doar 50% și este cu mult mai scăzută în țările în curs de dezvoltare [1,3,4]. Așa dar, în China, Gambia și Seychelles, doar 43%, 27% și 26%, respectiv, dintre pacienți cu hipertensiune arterială sunt compliancei la tratament antihipertensiv [4,27-30]; fața de 51% în Statele Unite [4,9].

În special, un sondaj realizat în 2007 în SUA a confirmat că:

- 49% dintre respondenți au recunoscut că au uitat un medicament prescris;
- 31% dintre respondenți nu au procurat medicament în pofidă rețetei care le-a fost eliberată;
- 29% dintre respondenți au încetat urmarea prescripțiilor până la termenul indicat;
- 24% dintre respondenți au luat mai puțin decât doza recomandată [2,8,9].

Vârsta reprezintă unul dintre factorul socioeconomic. Este cunoscut faptul că compliance la tratament de către copii și adolescenți variază de la 43% până la 100% [4,31]. După Burkhart et al. [31], adolescenții

sunt mai puțin aderați comparativ cu copiii de vârstă mică, ceea ce poate fi lămurit prin prisma responsabilității părinților sau tutorelui. Școlarii petrec mai puțin timp acasă cu părinții lor și sunt din ce în ce mai influențați de colegii lor și mediul social [4,31]. Atribuirea responsabilității prea mare pentru un copil pentru gestionarea tratamentului său poate duce la complianța scăzută [4,31,32]. Așa dar, studiile indică faptul că, la fel ca adulții, copiii exagerează comportamentele lor de aderare în auto-rapoarte [32]. Părinții trebuie să înțeleagă că raportarea inexactă poate împiedica gestionarea bolilor corespunzătoare de către clinicieni [1,4,31,32]. Aceste constatări subliniază valoarea supravegherii părintești și îndrumarea copiilor în comportamentul lor de sănătate [4,32]. Responsabilitățile familiale comune pentru tratament și armare (întărire) continuă sunt factori importanți în îmbunătățirea aderenței la tratament prescris pentru populație [4,31,33]. Eforturile educaționale se concentrează asupra atitudinii adolescenților față de boala lor și de gestionarea acesteia, în loc predominant la dobândirea de cunoștințe, ar putea fi benefică [4, 33].

Persoanele în vârstă reprezintă aproximativ 7% din populația lumii și numerele lor sunt în creștere cu 800 000 lunar [4] și au devenit segmentul cu cea mai rapidă creștere a populației în multe țări în curs de dezvoltare [3,4,34]. Conform Eurostat, numărul persoanelor în vârstă de 65 de ani sau mai sus în Europa o să crească de la 84 de milioane în 2008, la aproximativ 141 de milioane până în 2050, iar acestea vor reprezenta 28,7% din populația până 2080, în comparație cu 18,5% în 2014 [34,35]. Această tranziție demografică a dus la o prevalență crescută a bolilor cronice, care sunt deosebit de frecvente la vârstnici, cum ar fi boala Alzheimer, boala Parkinson, depresie, diabetul zaharat, cancerul, insuficiență cardiacă congestivă, boală arterială coronariană, glaucom, osteoartrita, osteoporoza, etc... [4,34,36]. Mulți pacienți vârstnici prezintă comorbidități ce necesită un tratament complex, pe termen lung pentru a preveni invaliditatea [4,34]. Mai mult decât atât, persoanele în vârstă sunt cei mai mari consumatori de medicamente prescrise. În țările dezvoltate, persoanele în vârstă de peste 60 de ani consumă aproximativ 50% din toate medicamentele prescrise (aproximativ de trei ori mai mult decât populația generală) și sunt responsabile pentru 60% din costurile legate de medicamente [4,34]. Complianța la tratament este esențială pentru bunăstarea pacienților în vârstă și este, prin urmare, o componentă extrem de importantă de tratament [34]. La pacienții vârstnici, noncomplianța la recomandările medicale și tratament crește probabilitatea eșecului terapeutic [1,3,4,13,34] și este responsabilă de complicații posibile, ceea ce duce la creșterea

cheltuielilor inutile, precum și la invaliditate și moarte precoce [4,13]. Aderența scăzută la tratament și regimul prescrise, afectează toate grupele de vârstă, însă prevalența deficienței cognitive și funcționale la pacienții vârstnici crește riscul de noncomplianță [4,31-34]. Multiple comorbidități și scheme medicale complexe și dificile compromit suplimentar aderența [13,34].

Costul tratamentului reprezintă un factor important, ceea ce face că unele persoane refuză de tratament în cazul în care medicamentele se consideră scumpe [37-39,41-49]. Conform studiului Dawood et al. [37], majoritatea respondenților au preferat spitalele guvernamentale, mai ales în cazul unor boli grave, deoarece spitalizarea în acestea se obține ușor și la un cost mai mic. Cu toate acestea, unii participanți al studiului prefer clinici private dacă tratamentul va fi în baza asigurării [37,39].

Povară financiară, cum ar fi costul ridicat al tratamentului, medicamentele care nu sunt acoperite de asigurare, precum și cheltuieli mari din cont propriu, de asemenea, este raportată ca un obstacol semnificativ pentru complianță [40-49]. Studiul realizat de Aarnio et al. a constatat că aderența scăzută dintre noi utilizatori al preparatelor statine a fost de 1,3 ori mai frecventă la pacienții cu medicație suprataxă decât la cei gratis [46]. De asemenea, Bhardwaja și colab. au raportat că creșterea suprataxei cu € 0,20 a determinat o reducere semnificativă de 36% la aderența pacienților la medicație [44]. Acest studiu a constatat că limita de coplată de către pacienți ce a cauzat potențial noncomplianța la tratament a variat între USD20 și USD100 [40,41,44,47,48]. Conform Zheng et al. [41], pacienții cu venituri mici, care plătesc o coplată de USD2 pe medicamentele prescrise au avut o limită inferioară de nonaderență legată de coplată USD20. Același studiu a raportat că pacienții cu venituri mari au avut o limită mai mare de noncomplianță legată de coplată USD100. Ar trebui de remarcat, că conform studiilor de cercetare, rata de aderență la medicație crește cu 12% în rândul pacienților care au primit ulterior o acoperire de asigurare (sub formă de subvenție) [40,45].

Dintre factori sociali raportați cu efect semnificativ asupra complianței sunt: analfabetismul, nivelul scăzut de educație, șomajul, condițiile de viață instabile etc.. [1,2,4,13].

2. *Factorul legat de sistemul de sănătate publică*

Relativ puține cercetări au fost efectuate cu privire la efectele echipei de îngrijire a sănătății și factori legați de sistemul privind complianța [2,4,50]. Întrucât o bună interferență pacient-furnizor/medic ar putea îmbunătăți complianța, sunt descrise aspecte cu efect negativ [4], cum ar fi [4,8,50]:

- dezvoltarea slabă a serviciului de sănătate cu rambursare inadecvată sau inexistență asigurări de sănătate;

- distribuția săracă a serviciului medical și finanțarea insuficientă a sistemului de sănătate;

- lipsa de cunoștințe și instruirea necorespunzătoare pentru furnizorii de servicii medicale cu privire la gestionarea bolilor cronice; consultări scurte;

- furnizorii medicali suprasolicitați, lipsa motivației și evaluării asupra performanțelor;

Motivația scăzută a specialiștilor implicați duce la un interes scăzut în asigurarea continuității actului medical. Sub motivare se înțelege satisfacția medicului pentru succesul obținut și este direct proporțional cu rapiditatea atingerii rezultatului medicației [2,50].

- Continuarea terapiei post-spitalizare are o valoare extraordinară prin recuperarea, reducerea considerabilă a zilelor de spitalizare și de concediu medical, precum și scăderea utilizării altei medicații pentru prevenirea remisiunii.

Conform datelor literaturii în specialitate, medicație în etapă „postspitalizare” reprezintă o „verigă slabă”, ceea ce duce la noncompliance și eficacitate scăzută a tratamentului [37,50]. Absența unei strategii sistematice de sprijinire a procesului de management al bolnavului cronic are un impact negativ. Studiul efectuat în SUA a menționat că respitalizare a 20% de pacienți în termen de 30 de zile de la externare și care nu este necesară costă guvernul o suplimentare de 17 miliarde \$ anual și, este cauzată de absența informației despre auto-gestionarea bolilor cronice după externare [9,50,51].

- capacitățile insuficiente a sistemului medical de a educa pacienții și monitorizarea lor;

Conform studiului 74% dintre furnizori de servicii medicale nu supraveghează în mod activ aderența pacienților lor [52].

- incapacitatea de a acorda sprijin din partea comunității și de auto-gestionare, lipsa cunoștințelor cu privire la compliance și eficiente intervenții pentru îmbunătățirea acesteia.

Tratamentul bolilor cronice este complex și de lungă durată, iar managementul necesită dedicație și instruire specifică atât a pacientului, cât și a personalului medical [2]. Un rol important în relația medic-pacient o are gradul de informare a pacientului [2,37,50].

Disponibilitatea medicamentelor nu este egală cu utilizarea lor în mod corespunzător [37]. În cazul în care pacienții iau medicamente fără informații suficiente cu privire la modul în care să le folosească, ei nu vor obține beneficiile terapeutice așteptate ale medicamentelor sau pot suferi rezultate negative [4,37].

Sub-dozarea terapeutică sau autoadministrarea

tratamentului cauzată de noncompliance reprezintă o problemă cu costuri nu numai pentru pacient, dar și pentru comunitate. Mai mult de jumătate din costurile evitabile din sistemul de sănătate publică sunt cauzate de sub-dozarea medicamentoasă [50,52].

Furnizarea de informații sumare cu privire nu numai la diagnostic, ci și la etiologia și patogenia bolii, la tratament și, mai ales, la consecințele unei slabe compliance la tratament, ar putea mări motivația reală, de origine interioară a pacientului și respectiv creșterea aderenței la tratament [2,4,37]. Informația insuficientă furnizată de către specialiștii din domeniul sănătății cu privire la utilizarea medicamentelor și efectele secundare ar putea fi un factor important care influențează asupra comportamentului pacienților [37,50].

Prin urmare, dezvoltarea abilităților de comunicare verbală și non-verbală la prestatorii de servicii medicale, îmbunătățirea accesibilității și dezvoltării continuității îngrijirii sunt factori adjuvanți în creșterea compliancei la tratament [2,4,52].

3. *Factorul legat de boala*

Include factori legate de boală cu care se confruntă pacientul [4]. Printre factori determinanți a compliancei se numără și cei legați de severitatea tabloului clinic și evoluția bolii, gradul de dizabilitate (fizic, psihologic, social și profesional), viteza progresării și severității bolii, precum și disponibilitatea unor tratamente eficiente [1,4]. Impactul lor depinde de percepția pacienților privind riscul și importanta necesității urmăririi tratamentului [1-4]. De asemenea, un factor adjuvant asociat compliancei la tratament este reprezentat de coexistența altor boli asociate maladiei de bază. Comorbidități, cum ar fi depresia, diabetul zaharat sau HIV / SIDA), precum și abuzul de droguri și alcool, sunt modificatori importanți ale comportamentului de compliance [1,2,4,53].

4. *Factorul terapeutic*

Există mai mulți factori legați de tratament care afectează compliancea [1,2,4,14,50,51]. Cei mai notabili sunt cei legați de complexitatea regimului medical, durata tratamentului, eșecuri precedente în tratament, schimbări frecvente a schemelor de tratament, efecte secundare, precum și disponibilitatea de sprijin medical pentru a le rezolva [2,4].

Intervențiile de aderare ar trebui să fie adaptate la nevoile pacientului, în scopul de a obține un impact maxim [2,4,13,50].

Complexitatea urmăririi tratamentului bolilor cronice este determinată de anumiți factori care afectează compliancea. Printre ei se numără: durata de tratament, numărul de pastile, toxicitatea medicației, efectele adverse, eșecurile la tratamentele anterioare,

întreruperea stilului obișnuit de viață etc...[2,4,14,18].

Cea mai utilizată strategie de combatere a non-compliance este supervizarea directă a administrării terapiei (DOT – Direct Observed Therapy). Terapia sub directă observație este eficientă atunci, când este integrată în sistemul medical general printr-un sistem amplu de servicii [1,2,4,50-52].

5. *Factorul legat de pacient*

Factori legați de pacient reprezintă resursele, cunoștințele, atitudinile, credințele, percepțiile și așteptările pacientului [4,14,18]. Cunoștințe și convingeri privind boala pacientului, motivația de a trata, încredere (auto-eficacitate) în capacitatea lor pentru a gestiona managementul bolii sale, precum și așteptările în privința rezultatului de tratament, și consecințele noncompliancei, interacționează în moduri care nu sunt încă înțelese pe deplin pentru a influența comportamentul de aderare [2,14,18].

Dintre factorii legați de pacient ce duc la compliance scăută sunt: uitare; stresul psiho-social; anxietatea cu privire la posibilele efecte adverse; motivație scăzută; cunoștințe inadecvate în gestionarea simptomelor bolii și a tratamentului; credințe negative, în ceea ce privește eficacitatea tratamentului; neînțelegerea și neacceptarea bolii; neîncredere în diagnostic; lipsa de percepție a riscului de sănătate legate de boala, înțelegerea greșită a instrucțiunilor de tratament; neacceptarea monitorizării; frecvența redusă de consiliere; absența speranței; teama de dependență; anxietatea asupra complexității regimului de medicație, și sentimentul stigmatizat de boală [2,4,14,18].

Bazându-se pe motivația intrinsecă a unui pacient prin creșterea importanței percepute a compliancei, și întărirea încrederii prin dezvoltarea abilităților de auto-gestionare, reprezintă ținte comportamentale de tratament, ce trebuie să fie abordate concomitent cu cele biomedicale pentru îmbunătățirea compliancei complete [2-5,14].

Metodele de evaluarea compliancei la tratament

Evaluarea compliancei la tratament este importantă ca pentru cercetători, atât și pentru clinicieni [3,32,37,38]. Estimarea inexactă a CT poate duce la o mulțime de probleme care sunt potențial costisitoare și periculoase [1,3]. Așa dar rezultatele studiilor clinice nu pot fi interpretate în mod real, fără informații despre compliance: relațiile între eficacitatea tratamentului și doza necesară pentru un răspuns adecvat sunt calculate greșit în studiile în care pacienții prezintă compliance scăzută [3,53,54]. Mai mult decât atât, estimările exacte de aderență vor furniza dovezi mai bune cu privire la consecințele, predictorii / factorii de risc, precum și strategii pentru a îmbunătăți compliancea la tratament [3,54,55].

Cu toate acestea, evaluarea compliancei la tratament este destul de dificilă, deoarece și parametrii de aderare acceptabile trebuie să fie delimitate cu atenție și alocate pentru situații individuale [3,55]. Există numeroase instrumente disponibile de evaluare, însă acestea trebuie să se dovedescă a fi valabile, de încredere și sensibile la modificare [1,3,55]. Selectarea unei metode de monitorizare a compliancei la tratament trebuie să se bazeze asupra atributelor individuale și a obiectivelor / resurse ale studiului sau clinice. În prezent, nici una dintre metodele disponibile nu pot fi considerate ca un “standard de aur” [3,54].

În literatura de specialitate sunt descrise metode directe și indirecte privind evaluarea compliancei la tratament [3,54,56].

1. *Evaluare directă*

Evaluare directă include aprecierea cantitativă și calitativă a medicamentului sau concentrației metabolitului său în fluide biologice ale corpului, cum ar fi sânge sau urină și evaluarea prezenței unui marker biologic dat cu medicament, precum și observarea directă după comportamentul pacientului la utilizarea medicamentului [3]. Aceste măsuri pot fi făcute în mod aleatoriu (accidental) sau la intervale specifice [54].

Deși metodele directe sunt considerate cele mai exacte și pot fi folosite ca probe fizice pentru a dovedi că pacientul a luat medicamentul, există și dezavantaje [3]: ei doar confirmă sau infirmă luarea preparatului fără a dezvălui cauzele de non compliance [3,54]. Mai mult decât atât, aceste teste pot provoca senzație de presiune și anxietate la pacienți [3].

Cercetătorii trebuie să țină cont despre metabolizarea medicamentelor [3]: așa dar urme de neuroleptice și psihotrope pot fi detectate în sânge, chiar de lungă durată după întreruperea medicației. Luând în considerație că indivizii variază în stare fiziologică și rata metabolică, concentrațiile plasmatice ale medicamentului, de asemenea, sunt diferite în funcție de diferite persoane la aceeași doză de același medicament [3,53,54].

Pe de altă parte, cuantificarea în sine poate fi dificilă [1,3,32]: unii markeri biologici, cum ar fi riboflavină, sunt nonquantitative pentru detecție. În plus, interacțiunile medicamentoase și interacțiunile alimentație-medicație pot împiedica acuratețea testului.

De asemenea, evaluarea directă este foarte costisitoare și dificilă de realizat din cauza implicării în procesul de monitorizare și testare a mai mulți tehnicieni și specialiști [3,54].

2. *Evaluare indirectă*

Revizuirea prescripțiilor medicale (rețetelor)

Revizuirea rețetelor medicale necesită prezența sistemului computerizat centralizat între farmaciști

și medici pentru a colecta un set de date complet în cursul perioadei desemnate [3,54]. Această metodă permite analizarea la nivel de populație și presupune păstrarea rețetelor prescrise pentru pacient de către medic, cât și la nivelul farmacistului, care a primit și a înregistrat această rețetă. Compararea datelor pentru o perioadă determinată ajută la clarificarea informațiilor pe care le dau alte metode [1,3,32]. De altă parte, această metodă este capabilă de a evalua comlianța la tratament și de a identifica pacienții cu risc de eșec al tratamentului [3,57]. Chiar dacă barierele, cum ar fi caracteristicile demografice, pot fi comparate și identificate ca factori de noncompliance, această metodă nu oferă mulți indici în ceea ce privește factorul legat de pacient [3,54,57].

Monitorizare electronică

Actualmente sunt cunoscute diferite dispozitive electronice pentru evaluarea compliancei la tratament, cum ar fi:

- înregistrarea evenimentului de dozare și stocare;
- memento-uri (amentiri) audio-vizuale pentru a semnaliza timpul pentru următoarea doză;
- ecrane digitale cu amentirea și înregistrare;
- monitorizarea în timp real;
- feedback-ul privind performanță de aderare [3,58].

Principiul de bază al acestui sistem este că de fiecare dată când preparatul care trebuie va fi scos din container, un microprocesor încorporat ar înregistra ora și data, presupunând că pacientul a luat acea doză specifică la momentul respectiv [3,54,58]. Raportarea automată de lipsa primirii medicamentului poate fi trimisă pacientului sau doctorului pe telefon mobil sau e-mail, ceea ce este destul de convenabil pentru copii și persoanele în vârstă [58]. Acest tip de monitorizare necesită investiții suficiente din contul pacientului (în cazul achiziționării dispozitivelor electronice) și statului (în cazul luării în sarcină procurarea acestor dispozitive pentru fiecare pacient) [3].

Monitorizarea pastilei

Metoda indirectă, obiectiv calculează numărul de unități de dozare care au fost luate între două întâlniri programate pentru consulturi medicale [1,3,4]. În cazul în care pacientul cumpără medicamente pe cont propriu, medicul vă cere să aducă ambalajul gol (blistere) în perioada de timp de la ultima consultare [3]. Costul redus și simplitatea acestei metode contribuie la popularitatea acesteia, însă au fost identificate mai multe limitări, cum ar fi: utilizarea inhalatorului, fără considerarea prezenței posibile surplusului preparatului sau „pastile pierdute”, rezultatele obținute nu sunt întotdeauna infailibile. În același timp, metoda de numărare a comprimatelor este cea mai practică și

accesibilă pentru evaluarea compliancei la tratament fără participarea pacientului [3,54].

Sondajul pacientul în timpul consultării medicale

Metoda de sondaj se caracterizează prin simplitate relativă, cu toate acestea, dacă pacientul are un motiv pentru a ascunde eșecul de a urmări primirea preparatelor, informațiile obținute în cadrul studiului pot fi părtinitoare [3,54]. În timpul consultării medicul apreciază dacă pacientul a efectuat misiuni prescrise la ultima vizită, prezența efectelor secundare, dacă schema este convenabilă de a lua medicamente, etc... În cazul în care recomandarea nu a fost efectuată medicul afla motivul pentru care pacientul nu a luat medicamente sau a schimbat regimul de medicație [3,54,59].

Autoraportare

Acestă metodă este singurul instrument de auto-gestionare în mod constant documentat cu modul în care pacientul urmează regimul prescris [3,54], însă supraestimarea este foarte frecventă [54].

Chestionare pentru evaluarea compliancei la tratament

În practica clinică, chestionarele au fost concepute pentru a minimaliza limitările altor metode de auto-raportare prin standardizarea măsurării compliancei la un regim de medicație specifică [54]. Cerințele sunt următoarele: întocmirea ușoară atât pentru medic cât și pentru pacient (conțin cele mai puține puncte posibile), astfel încât să poată fi utilizat rapid, precum și să fie economic [3]. În același timp, chestionarele trebuie să îndeplinească criteriile specifice în scopul de a minimaliza erorile și pentru a asigura rezultate: sensibilitate înaltă, specificitate, valoare predictivă pozitivă și negativă [3,54]. Într-o metaanaliză sistemică Nguyen și colab. [60] au identificat 43 de scale validate privind compliancea, însă cele mai recunoscute sunt:

- Chestionar de medicație scurtă (Brief Medication Questionnaire).

Evaluează urmărirea medicației și aprecierea comportamentului și barierele la aderarea pacientului. A fost sugerat pentru diabetici și gestionarea depresiei, însă este destul de dificil în utilizare [3,54].

- Hill-Bone Compliance Scale.

Chestionarul este preconizat pentru revizuirea medicației, a comportamentului și barierele la aderare a pacienților, însă are o generalizabilitate limitată, deoarece aceasta vizează numai pacienții cu medicamente antihipertensive [3].

- Medication Adherence Report Scale (MARS).

MARS evaluează credințele și barierele în calea aderării la medicație [3]. El se bazează pe Inventarul Atitudinii de droguri și studiază compliancea pentru

pacienții aflați la tratament în psihiatrie. Se compune din 10 întrebări cu notare simplă pentru a evalua comportamentul pacientului la aderență, atitudinea față de medicamente, precum și de controlul al bolii în general, în cursul săptămânii trecute [3,60]. Chestionarul a fost proiectat și validat în premieră pentru pacienții cu schizofrenie [60] și este limitat în utilizarea la pacienții cu boli psihice cronice.

- Morisky Medication Adherence Scale (scala Morisky-Green-Levine).

Scala Morisky-Green-Levine a fost validată cu valabilitate și fiabilitate excepționale la pacienții cu boli cronice cu sensibilitate de 93% și specificitate de 53% [3,61]. Acest chestionar este format din 4 puncte. Pacientul trebuie să răspundă la întrebări, alegând un răspuns din 2 răspunsuri posibile, fiecare răspuns este în valoare de 1 punct. În prelucrarea punctajului se calculează totalul și se consideră că pacientul este compliant dacă a marcat 4 puncte. Pacienții care au primit ≤ 3 puncte sunt considerați noncomplanți la tratament [3,54,61,62]. Această metodă ne permite să estimăm angajamentul inițial al pacienților, precum și dinamica acestui indicator în studiu.

Testul MMAS include următoarele întrebări:

1) Ați uitat vreodată să luați medicamentul? (da-0, nu-1);

2) Sunteți uneori neglijent la regimul de luarea medicamentului? (da-0, nu-1);

3) Când vă simțiți mai bine, uneori încetați să luați medicamentul? (da-0, nu-1);

4) Uneori, dacă vă simțiți mai rău când luați medicamentul, încetați să-l mai luați?

(da-0, nu-1).

0 puncte = aderență înaltă

1-2 puncte = aderență intermediară

3-4 puncte = aderență scăzută

Scala Morisky-Green-Levine ne permite să estimăm angajamentul inițial al pacienților, precum și dinamica acestui indicator în studiu [3,54,61,62].

Metodele de îmbunătățire a complianței la tratament

Actualmente nu există o strategie sigură pentru creșterea complianței la tratament [3,8,10]. Metodele de îmbunătățire CT nu pot fi universale: ceea ce este potrivit pentru un pacient poate să nu fie acceptabil pentru altul [8,10].

Consiliul Național American pentru Educarea și Informarea Pacienților (NCPIE) în 2013 a propus următoarele recomandări [16]:

1. Creșterea complianței la tratament reprezintă o prioritate în cadrul serviciilor de sănătate publică;

2. Crearea unei programe naționale unitare pentru promovarea CT, prin implicarea de participanți publici și privați, precum și instituțiile medicale;

3. Abordarea multidisciplinară a educației pacienților și a managementului privind complianța la tratament;

4. Formarea profesională continuă a personalului medical;

5. Abordarea barierelor în aderență în rândul pacienților cu abilități reduse de înțelegere a conceptelor medicale;

6. Crearea mijloacelor de comunicare a informațiilor privind practici legate de educația privind complianța și managementul acesteia;

7. Modificarea legislației pentru a îndepărta barierele asociate cu implementarea programelor de creștere a CT cu bugetului dedicat studierii aderenței.

Toate recomandările sunt divizate în 3 grupe: legate cu pacient, cu personalul medical sau cu tratament [2].

Legate cu pacient

Majoritatea intervențiilor de promovare a complianței la tratament sunt axate pe modificarea comportamentului pacientului [1,3,4]. O singură metodă nu este suficientă pentru realizarea acestui scop și, ca regulă, se utilizează o combinație de intervenții, cum ar fi: educația de sănătate, recompense, suport social, urmărire telefonică sau prin sms etc... [1-4,8].

- Educația sanitară reprezintă prima acțiune care trebuie să fie întreprinsă, deoarece pacientul cu patologie cronică nu înțelege necesitatea unui tratament îndelungat [2-4]. Se realizează prin furnizarea informației necesare despre patologia și metodele de tratament, inclusiv complicațiile posibile în rezultatul nerespectării acestuia și include educația individuală, publică sau programe naționale de educație sanitară [2-4,13]. Educația pacientului a devenit recent un important domeniu al medicinei [13].

- Instruirea pacienților privind promovarea complianței la tratament cu ajutorul mijloacelor audio-video, buchetelor, comunicare online prin site-uri web, comunități, bloguri, forumuri, permite încurajarea pacienților cu boli cronice (astmatici, diabetici etc.) pentru a-și accepta mai ușor boala și terapia adresată ei [13]. Obținerea colaborării familiei/mediului, suportul social are o valoare importantă, mai ales pentru copii [4, 33].

- Implicarea pacientului în procesul monitorizării tratamentului, cum ar fi:

autocontrolul tensiunii arteriale sau menținerea un anumit regim alimentar [10,13].

- Mnemotehnici, cum ar fi: urmările telefonice cu furnizarea informației necesare privind medicația sau consultările telefonice sau prin e-mail, sms [8,13]. Conform Costa [13], trimiterea unui singur sms pentru reamintirea necesității luării medicamentului a crescut semnificativ complianța la

tratament a pacienților astmatici și a diminuat rata complicațiilor.

Legate cu medic

- Interferența medic-pacient în actul terapeutic

Pentru complianța înaltă este extrem de important crearea mediului de încredere [8]. Principala sarcină comunicării cu pacientul este asigurarea confortului și a încrederii [10]. După Costa et al., procesul stabilirii contactului este alcătuit din trei componente: partea verbală - ceea ce noi discutăm, paraverbală - cum o facem (intonație, timbrul, volumul) și non-verbală - postura, gesturi, poziția corpului [13].

- Colaborarea cu pacienții cu complianța scăzută

Introducerea sistemului DOT a fost în premieră propusă de către Wallace Fox în 1950 și este recunoscut sub numele de tratament sub directă observație (DOT) pentru bolnavii cu risc înalt de non-complianță (toxicomani, probleme psihice etc...) [2,4,13]. Din 1991 OMS a promovat strategia de tratament sub directă observație pentru coordonarea tehnică și managementul programelor de control al tuberculozei, SIDA etc...[4,13].

Legate cu tratament

- Inovațiile clinice - regimul terapeutic simplificat, prescrierea preparatelor complexe cu/ sau acțiune lungă, crearea unei condiționări a prizei zilnice de alte activități [8,10,13].

Avantajul tratamentului multicombinat este eficacitatea înaltă, deoarece componente cu diferite mecanisme de acțiune potențiază reciproc [10,13]. Mai mult decât atât, terapia combinată poate îmbunătăți siguranța tratamentului, în rezultatul administrării medicamentelor în doze mai mici decât în monoterapie și astfel se nivelează efectele secundare specifice [10].

Complianța la tratament este invers proporțională cu frecvența prizelor de medicație. Conform studiului urmarea medicamentelor într-o priză unică duce la complianța înaltă (aproximativ 80%), iar prescrierea de 4 ori pe zi a redus aderența până la 50% [66].

- Abordări legate de costul tratamentului, cum ar fi: reducerea costurilor medicamentelor prin programe guvernamentale de asigurare, oferirea reducerilor sau vucerilor.

- Asistența farmaceutică a fost definită ca furnizarea responsabilă de către farmacist a terapiei medicamentoase și reprezintă o abordare inovativă, orientată spre îmbunătățirea stării și calității vieții a pacientului și duce la un control de succes, precum și cere servicii de farmacie clinică ambulatorii de calitate [63,64].

- Monitorizarea bolnavului cu patologie cronică reprezintă o importanță majoră, mai ales în primul

an de medicație [4,13]. Conform datelor literaturii de specialitate, 2/3 dintre pacienții recent externați din spital, nu sunt informați despre regimul urmăririi medicamentului [65]. Prima consultație după externare din spital are un rol-cheie în determinarea CT. Îmbunătățirea monitorizării pacienților în timpul tranziției de la spital la tratament ambulator duce la asigurarea complianței la tratament și reducerea mortalității [66]. De aceea pregătirea unui personal medical adecvat privind promovarea complianței la tratament necesită crearea programelor naționale, trainingul, ceea ce permite continuitatea tratamentului din faza staționarului în faza de ambulator [2,4].

- O bună comunicare este o condiție esențială pentru complianța înaltă la tratament [2]. Explicații într-un limbaj inadecvat, dificil pentru înțelegerea pacientului fără studii medicale, diferențele între statutul social, intelectual și educațional interferă în mod profund CT [2,4,10,13]. Studiul efectuat în Marea Britanie în rândul medicilor generaliști a demonstrat un nivel scăzut de înțelegere a instrucțiunilor medicale și o frecvență redusă de a obține informații de la medic cu privire la recomandările de diagnostic și tratament [1,67]. Pacienții care înțeleg scopul tratamentului prescris, sunt susceptibili dublu în urmarea medicamentelor comparativ cu cei care nu a fost informați pe deplin [67]. Evaluarea periodică a complianței la tratament duce la creșterea aderenței [61,62,67].

Concluzii

Complianța la tratament reprezintă un element esențial (crucial) al sistemului contemporan al sănătății ca rezultat implicațiilor epidemiologice și sociale, în sensul scăderii capacității de muncă, pensionării precoce, risipei de resurse și, în ultima instanță, decesului prematur. Monitorizarea bolnavului cu patologie cronică constituie unul dintre principalele mijloace de creștere a complianței la tratament cu reducerea complicațiilor și a mortalității. Continuarea terapiei post-spitalizare are o valoare extraordinară prin recuperarea, reducerea considerabilă a zilelor de spitalizare și de concediu medical, precum și scăderea utilizării altei medicații pentru prevenirea remisiunii. Complianța la tratament are un rol important pentru evaluarea eficacității instrumentelor de intervenție pe un efect pe termen lung (medicație persistentă) și reprezintă o importanță fundamentală în înființare a unor studii inovatoare axate pe implementarea studiilor de cercetare în practica clinică, în cazul în care asistența integrată trebuie să fie asociată cu intervenții rentabile și eficiente. Noncomplianța reprezintă un obstacol esențial în combaterea provocărilor din domeniul sănătății publice, în țările dezvoltate și, mai ales, pentru cele în curs de dezvoltare.

Pentru obținerea succesului tratamentului personal medical și cercetătorii ar trebui să utilizeze toate metodele disponibile pentru a îmbunătăți complianța la tratament. Reformele în sănătate publică se petrec la nivel mondial privind creșterea complianței la tratament și duc la reducerea până la minimum a cheltuielilor inutile și maximizarea rezultatelor în domeniul sănătății publice.

Bibliografie

1. Marin NS, Santos MF, Moro Ados S. Perception of hypertensive patients about their non-adherence to the use of medication. *Rev Esc Enferm USP*. 2016;50:61-7.
2. Schweitzer AM, Dima AL, Vlahopol LȘt., Stanciu SI. Teoria și practica aderenței la tratament - manual pentru clinicieni. Constanța, 2015:41p.
3. Lam WY, Fresco P. Medication Adherence Measures: An Overview. *BioMed Research International*, 2015;2015, Article ID 217047, 12 p., doi:10.1155/2015/217047.
4. Burkhart PV, Sabaté E., Adherence to long-term therapies: evidence for action, *J Nurs Scholarsh*. 2003;35(3):207.
5. Haynes RB, McDonald H, Garg AX, Montague P. Interventions for helping patients to follow prescriptions for medications. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;(2):CD000011.
6. Brown M. T., Bussell J. K., Medication adherence: WHO cares? *Mayo Clinic Proceedings*, 2011;86(4):304-314.
7. Johnson M. J., Williams M., Marshall E. S., Adherent and nonadherent medication-taking in elderly hypertensive patients, *Clinical Nursing Research*, 1999;8(4):318-335.
8. "Patient Adherence: The Next Frontier in Patient Care," Capgemini, 2011: https://www.capgemini.com/resource-file-access/resource/pdf/Patient_Adherence_The_Next_Frontier_in_Patient_Care.pdf
9. Viswanathan M, Golin CE, Jones CD, Ashok M, Blalock SJ, Wines RC, Coker-Schwimmer EJ, Rosen DL, Sista P, Lohr KN. Interventions to improve adherence to self-administered medications for chronic diseases in the United States: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2012;157(11):785-95.
10. Чукаева И.И. Что такое приверженность к лечению и что можно сделать для ее улучшения (на примере артериальной гипертонии). *Лечебное дело*, 2012;2:21-26.
11. Korsch BM, Gozzi EK, Francis V. Gaps in doctor-patient communication. 1: doctor-patient interaction and patients' satisfaction. *Pediatrics*. 1968;42(5):855-871.
12. Davis MS. Variations in patients' compliance with doctors' advice: an empirical analysis of patterns of communication. *Am J Public Health*. 1968;58(2):274-288.
13. Costa E, Giardini A, Savin M, Menditto E, Lehane E, Laosa O, Pecorelli S, Monaco A, Marengoni A. Interventional tools to improve medication adherence: review of literature. *Patient Prefer Adherence*. 2015;14;9:1303-14.
14. Vrijens B, De Geest S, Hughes DA, Przemyslaw K, Demonceau J, Ruppar T, Dobbels F, Fargher E, Morrison V, Lewek P, Matyjasczyk M, Mshelia C, Clyne W, Aronson JK, Urquhart J; ABC Project Team. A new taxonomy for describing and defining adherence to medications. *Br J Clin Pharmacol*. 2012;73(5):691-705.
15. Haynes, R. Brian, and David L. Sackett. *Compliance with Therapeutic Regimens*. Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1976:293 p.
16. Alikari V., Zyga S. Conceptual analysis of patient compliance in treatment. *Health science journal*, 2014;8(2):179-186.
17. Chakrabarti S. What's in a name? Compliance, adherence and concordance in chronic psychiatric disorders. *World J Psychiatry*. 2014;4(2):30-6.
18. Horne R, Weinman J, Barber N, Elliott R, Morgan M. *Concordance, adherence and compliance in medicine taking*. UK: National Co-ordinating Centre for NHS Service Delivery and Organisation R and D, 2005: 1-309.
19. Kyngäs H, Duffy M.E., Kroll T. Conceptual analysis of compliance. *J Clin Nurs* 2000;9(1):5-12.
20. Reid D, Abramson M, Raven J, Walters HE. Management and treatment perceptions among young adults with asthma in Melbourne: the Australian experience from the European Community Respiratory Health Survey. *Respirology*. 2000;5(3):281-7.
21. Stein MD, Rich JD, Maksad J, Chen MH, Hu P, Sobota M, Clarke J. Adherence to antiretroviral therapy among HIV-infected methadone patients: effect of ongoing illicit drug use. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 2000;26(2):195-205.
22. Laine C, Newschaffer CJ, Zhang D, Cosler L, Hacock WW, Turner BJ. Adherence to antiretroviral therapy by pregnant women infected with human immunodeficiency virus: a pharmacy claims-based analysis. *Obstet Gynecol*. 2000;95(2):167-73.
23. Van Dulmen S, Sluijs E, Van Dijk L, de Ridder D, Heerdink R, Bensing J. Patient adherence to medical treatment: a review of reviews. *BMC Health Serv Res*. 2007;7:55.
24. Fenerty SD, West C, Davis SA, Kaplan SG, Feldman SR. The effect of reminder system on patients' adherence to treatment. *Patient Prefer Adherence*. 2012;6:127-135.
25. Wroth TH, Pathman DE. Primary medication adherence in a rural population: the role of the patient-physician relationship and satisfaction with care. *J Am Board Fam Med*. 2006;19(5):478-486.
26. Sokol MC, McGuigan KA, Verbrugge RR, Epstein RS. Impact of medication adherence on hospitalization risk and health care cost. *Med Care*. 2005;43(6):521-30.
27. Bovet P, Burnier M, Madeleine G, Waeber B, Paccaud F. Monitoring one-year compliance to antihypertensive medication in the Seychelles. *Bull World Health Organ*. 2002;80(1):33-9.
28. Graves JW. Management of difficult-to-control hypertension. *Mayo Clin Proc*. 2000;75(3):278-84.
29. van der Sande MA, Milligan PJ, Nyan OA, Rowley JT, Banya WA, Ceesay SM, Dolmans WM, Thi-

en T, McAdam KP, Walraven GE. Blood pressure patterns and cardiovascular risk factors in rural and urban gambian communities. *J Hum Hypertens.* 2000;14(8):489-96.

30. Guo H, He H, Jiang J. Study on the compliance of antihypertensive drugs in patients with hypertension. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi.* 2001;22(6):418-20.

31. Burkhart P, Dunbar-Jacob J. Adherence research in the pediatric and adolescent populations: A decade in review. In: Hayman L, Mahom M, Turner R, eds. *Chronic illness in children: An evidence-based approach.* New York, Springer, 2002:199-229.

32. Burkhart PV, Dunbar-Jacob JM, Rohay JM. Accuracy of children's self-reported adherence to treatment. *Journal of Nursing Scholarship.* 2001, 33(1):27-32.

33. Quittner AL, Modi AC, Lemanek KL, Ievers-Landis CE, Rapoff MA. Evidence-based assessment of adherence to medical treatments in pediatric psychology. *J Pediatr Psychol.* 2008;33(9):916-36;

34. Zelko E, Klemenc-Ketis Z, Tusek-Bunc K. Medication adherence in elderly with polypharmacy living at home: a systematic review of existing studies. *Mater Sociomed.* 2016;28(2):129-32.

35. EUROSTAT. Population data - EUROSTAT 2015 [cited 2015 July 25]. 2015: <http://ec.europa.eu/eurostat>.

36. Stewart RB, Cooper JW. Polypharmacy in the aged. *Practical solutions. Drugs Aging.* 1994; 4(6): 449-61.

37. Dawood OT, Hassali MA, Saleem F. A qualitative study exploring medicines use pattern and practice among general public in Malaysia. *Pharm Pract (Granada).* 2016;14(2):740.

38. Loyola Filho AI, Lima-Costa MF, Uchôa E. Bambuí Project: a qualitative approach to self-medication. *Cad Saude Publica.* 2004;20(6):1661-1669.

39. Chapchet Chana R, Bradley H. Sociocultural, economic and regulatory influences on medicine use by consumers in a rural township in Cameroon. *Southern Med Review* 2011;4(1):9-16.

40. Aziz H, Hatah E, Makmor Bakry M, Islahudin F. How payment scheme affects patients' adherence to medications? A systematic review. *Patient Prefer Adherence.* 2016;10:837-50.

41. Zheng B, Poulouse A, Fulford M, Holbrook A. A pilot study on cost-related medication nonadherence in Ontario. *J Popul Ther Clin Pharmacol.* 2012; 19(2):e239-e247.

42. Gibson TB, Song X, Alemayehu B, Wang SS, Waddell JL, Bouchard JR, Forma F. Cost sharing, adherence, and health outcomes in patients with diabetes. *Am J Manag Care.* 2010;16(8):589-600.

43. Sears CL, Lewis C, Noel K, Albright TS, Fischer JR. Overactive bladder medication adherence when medication is free to patients. *J Urol.* 2010;183(3):1077-1081.

44. Bhardwaja B, Carroll N, Korner E, Nair KV. Impact of prescription benefit coverage limits on sevelamer hydrochloride adherence for patients with ESRD. *Am Heal Drug Benefits.* 2009;2(6):242-250.

45. Donohue JM, Zhang Y, Aiju M, Perera S, Lave JR, Hanlon JT, Reynolds CF 3rd. Impact of Medicare Part D on antidepressant treatment, medication choice and

adherence among older adults with depression. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2011;19(12): 989-997.

46. Aarnio EJ, Martikainen JA, Helin-Salmivaara A, Huupponen RK, Hartikainen JE, Peura PK, Korhonen MJ. Register-based predictors of adherence among new statin users in Finland. *J Clin Lipidol.* 2014;8(1):117-25.

47. Kim E, Gupta S, Bolge S, Chen CC, Whitehead R, Bates JA. Adherence and outcomes associated with co-payment burden in schizophrenia: a cross-sectional survey. *J Med Econ.* 2010;13(2):185-192.

48. Ngo-Metzger Q, Sorkin DH, Billimek J, Greenfield S, Kaplan SH. The effects of financial pressures on adherence and glucose control among racial/ethnically diverse patients with diabetes. *J Gen Intern Med.* 2011; 27(4):432-437.

49. Zivin K, Jeanne MM, Amy JG, Zhang F, Stephen BS. Cost-related medication nonadherence among beneficiaries with depression following Medicare Part D. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2009;17(12):1068-1076.

50. Bartlett Ellis RJ, Carmon AF, Pike C. A review of immediacy and implications for provider-patient relationships to support medication management. *Patient Prefer Adherence.* 2016;10:9-18.

51. Brooke BS, Stone DH, Cronenwett JL, Nolan B, DeMartino RR, MacKenzie TA, Goodman DC, Goodney PP. Early primary care provider follow-up and readmission after high-risk surgery. *JAMA Surg.* 2014;149(8):821-8.

52. DiMatteo MR. Variations in patients' adherence to medical recommendations: a quantitative review of 50 years of research. *Med Care.* 2004;42(3):200-9.

53. Ciechanowski PS, Katon WJ, Russo JE. Depression and diabetes: impact of depressive symptoms on adherence, function, and costs. *Archives of Internal Medicine.* 2000;160(21):3278-85.

54. Farmer KC. Methods for measuring and monitoring medication regimen adherence in clinical trials and clinical practice. *Clin Ther.* 1999;21(6):1074-90.

55. Vitolins MZ, Rand CS, Rapp SR, Ribisl PM, Sevvick MA. Measuring adherence to behavioral and medical interventions. *Control Clin Trials.* 2000;21(5 Suppl):188S-94S.

56. Jimmy B, Jose J. Patient medication adherence: measures in daily practice. *Oman Med J.* 2011;26(3):155-9.

57. Krousel-Wood M, Holt E, Joyce C, Ruiz R, Dornelles A, Webber LS, Morisky DE, Frohlich ED, Re RN, He J, Whelton PK, Muntner P. Differences in cardiovascular disease risk when antihypertensive medication adherence is assessed by pharmacy fill versus self-report: the Cohort Study of Medication Adherence among Older Adults (CoSMO). *J Hypertens.* 2015;33(2):412-20.

58. Checchi KD, Huybrechts KF, Avorn J, Kesselheim AS. Electronic medication packaging devices and medication adherence: a systematic review. *JAMA.* 2014 Sep 24;312(12):1237-47.

59. Petrova T, Kavookjian J, Madson MB, Dagley J, Shannon D, McDonough SK. Motivational Interviewing Skills in Health Care Encounters (MISHCE): Develop-

ment and psychometric testing of an assessment tool. *Res Social Adm Pharm*. 2015;11(5):696-707.

60. Nguyen TM, La Caze A, Cottrell N. What are validated self-report adherence scales really measuring?: a systematic review. *Br J Clin Pharmacol*. 2014;77(3):427-45.

61. 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(5):348-54.

62. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care* 1986;24:67-74.

63. Skowron A, Polak S, Brandys J. The impact of pharmaceutical care on patients with hypertension and

their pharmacists. *Pharm Pract (Granada)*. 2011;9(2):110-5.

64. Aguiar PM, Balisa-Rocha BJ, Brito GC, Lyra DP Jr. Pharmaceutical care program for elderly patients with uncontrolled hypertension. *J Am Pharm Assoc (2003)*. 2012;52(4):515-8, 1 p following 518.

65. Makaryus AN, Friedman EA. Patients' understanding of their treatment plans and diagnosis at discharge. *Mayo Clin Proc*. 2005;80(8):991-4.

66. Coleman EA, Smith JD, Raha D, Min SJ. Posthospital medication discrepancies: prevalence and contributing factors. *Arch Intern Med*. 2005;165(16):1842-7.

67. Britten N, Stevenson FA, Barry CA, Barber N, Bradley CP. Misunderstandings in prescribing decisions in general practice: qualitative study. *BMJ*. 2000;320(7233):484-8.