



## Dostępne metody badania przestrzegania zaleceń farmakoterapeutycznych w leczeniu psychoz

*Available methods of compliance assessment in pharmacological treatment of psychoses*

KAROLINA FRIEMANN, JACEK WCIÓRKA

I Klinika Psychiatryczna Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

### STRESZCZENIE

**Cel.** Omówienie metod pomiaru przestrzegania zaleceń lekarskich i ich dokładności oraz porównywalności.

**Poglądy.** Przedstawiono dostępne metody pomiaru wypełniania zaleceń lekarskich i omówiono ich zalety oraz ograniczenia. Zwrócono uwagę na ograniczenia metodologiczne badań poświęconych przestrzeganiu zaleceń. Dokonano przeglądu metod obiektywnych, subiektywnych, pośrednich i bezpośrednich.

**Wnioski.** Istnieje wiele metod pomiaru stosowania się do zaleceń lekarskich, niektóre bardzo nowoczesne (z użyciem elektroniki, wirtualnej rzeczywistości) brakuje jednak metody, która zasługiwałaby na miano złotego standardu: rzetelnej, nie ingerującej zbyt w życie pacjenta i wolnej od zniekształceń, jakimi obciążone są metody oparte na samoocenie. Określone metody pomiaru przestrzegania zaleceń mogą być preferowane w konkretnej sytuacji klinicznej, jednak połączenie wielu metod zwiększa rzetelność i trafność uzyskanych wyników.

### SUMMARY

**Objectives.** To discuss methods of assessment of adherence to medical recommendations, their respective accuracy and comparability.

**Review.** Available methods of measurement of compliance with medical recommendations are presented. Their advantages and limitations are discussed. Methodological flaws of compliance studies are outlined. The review includes objective, subjective, indirect and direct assessment methods.

**Conclusions.** There are many methods of compliance assessment, some very modern (using electronics and virtual reality), but none seems to deserve the name of a golden standard, being: reliable, not too intruding into the patient's life, and free from biases typical of self-report techniques. Certain compliance assessment methods may be preferable to other ones in a specific clinical situation, but a combination of many methods increases the reliability and validity of obtained results.

**Słowa kluczowe:** przestrzeganie zaleceń / wypełnianie zaleceń / metody pomiaru

**Key words:** compliance / adherence / assessment methods

### TRUDNOŚCI METODOLOGICZNE

Nieprzerwanie od czasów Hipokratesa, lekarzy nurtuje pytanie czy pacjent korzysta z leku zgodnie z zaleceniami lub czy w ogóle go zażywa [1]. W okresie postępu i rozwoju farmakoterapii, nieprzestrzeganie zaleceń farmakoterapeutycznych przez chorego stanowi w leczeniu psychoz z kręgu schizofrenii jedno z głównych ograniczeń efektywności proponowanej farmakoterapii i wyzwanie dla współczesnej medycyny [2–4]. Gdy trafnie przepisane lekarstwo nie zadziało zgodnie z przewidywaniami lekarza, potencjalnych wyjaśnień możemy szukać wśród trzech kategorii przyczyn:

- farmakodynamicznej,
- farmakokinetycznej i
- „farmionicznej” (*pharmionic*).

O ile dwie pierwsze kategorie brzmią dość jasno i zrozumiale, to ostatnia – raczej enigmatycznie. „Farmioniczne” przyczyny wiążą się z dostarczaniem leku do organizmu pacjenta: prawidłowym dawkowaniem leku, o określonej porze, przez określony czas. Farmionika (*pharmionics*) zajmuje się tym, co chory robi z przepisany lekiem, a inaczej – badaniem drogi, jaką pokonuje gotowy produkt (lek) z pudełka, w którym jest wydawany w aptece do orga-

nizmu pacjenta [5]. Wraz z rozwojem farmakoterapii, wzrostem siły i swoistości działania leków oraz złożoności interakcji lekowych, niezmiernie ważne stało się ustalenie, czy pacjent stosuje się do terapeutycznych wskazówek i jak. Odsetek pacjentów nieprzestrzegających<sup>1</sup> zaleceń lekarskich wynosi wg Weidena [4], w zależności od badania, od 10 do 80%, przy tym – co najmniej 50% po pierwszym roku leczenia, a 75% po 2 latach.

Badania poświęcone przestrzeganiu zaleceń lekarskich mają co najmniej trzy poważne ograniczenia metodologiczne. Pierwszym jest pewna stronniczość doboru grup badanych, drugim – zmiana zachowania wywołana samym badaniem, a trzecim – brak niezawodnych (rzetelnych, trafnych, praktycznych) metod badania.

Kane i wsp. [6] przeanalizowali 6 długoterminowych programów badawczych z udziałem pacjentów ambulatoryjnych leczących się z powodu schizofrenii i zauważył, że zaledwie 57% pacjentów poproszonych o udział w badaniu

<sup>1</sup> W tym artykule terminy przestrzeganie (*compliance*) i wypełnianie (*adherence*) zaleceń lekarskich stosowane są zamiennie. Główna dyskusja językowych i merytorycznych odmienności znaczenia tych terminów została przedstawiona w innym artykule [105].

ostatecznie wzięło w nim udział. W badaniu Liu i wsp. [7] z udziałem pacjentów zakażonych wirusem HIV, 40% pacjentów poproszonych o udział w badaniu odmówiło. Po zaledwie 8 tygodniach od rozpoczęcia badania dysponowano danymi tylko od 80% pacjentów. Z zaplanowanych 1296 pomiarów uzyskano 666 – niewiele więcej niż 50% spośród pierwotnie planowanych [7]. Taka sytuacja ogranicza reprezentatywność wniosków z tych badań, tzn. możliwość odnoszenia wyników badania tych w niejasny sposób selekcyjowanych grup, do ogółu pacjentów. Można zwłaszcza przypuszczać, że osoby wyrażające zgodę na udział w badaniu to te, których współpraca jest łatwiej osiągalna [6, 8, 9].

Nieprzestrzeżenie zaleceń może mieć dwojaki charakter – zamierzony (*intentional*) i niezamierzony (*nonintentional*). Nieprzestrzeżenie zamierzone wynika głównie ze świadomej motywacji i wyboru pacjenta, w przypadku nieprzestrzeżenia niezamierzonego zasadniczą rolę odgrywają inne czynniki, np. sprawność funkcji poznawczych chorego. Sami pacjenci dokonują podstawowego rozróżnienia pomiędzy nieintencjonalnymi zmianami sposobu przyjmowania leku, związanymi np. z zapomnieniem lub nieoczekiwaną zmianą w rutynie dnia codziennego a intencjonalnymi, które pojawiają się w sytuacji, gdy pacjenci indywidualizują medyczną poradę, jako część procesu adaptacji do swojej choroby [10]. Metody, które stosujemy do ich oceny powinny być różne [11]. Większość badań nie uwzględnia jednak tego podziału, a w wynikach badań przytaczane są zbiorcze odsetki osób niewypelniających zaleceń, choć mamy tu do czynienia z dwoma zupełnie różnymi zagadnieniami. Istotnie różne zaproponowalibyśmy interwencje wzmacniające przestrzeżenie zaleceń wśród osób, które nie biorą leku, gdyż o tym nie pamiętają w porównaniu z osobami, które nie biorą leku, gdyż nie są przekonane do celowości leczenia [11]. W badaniu Okuno i wsp. okazało się, że deficyty poznawcze były czynnikiem ryzyka braku współpracy w leczeniu, w grupie osób powyżej 60 r.ż., lecz najsilniejszym predyktorem okazał się jednak zamierzony brak współpracy, na który istotny wpływ miała relacja między lekarzem a pacjentem [12].

Stosowanie się do zaleconego planu leczniczego może być względnie ściśle monitorowane w warunkach całodobowego oddziału szpitalnego, gdy pacjent może być zachęcany, nakłaniany do brania leków w przypadku odmowy dalszego leczenia lub złej tolerancji leku. W oddziale szpitalnym jest możliwość wyłonienia pacjentów, którzy źle tolerują proponowane leczenie oraz dokonania koniecznej korekty i wzmocnienia słabnącego przekonania do farmakoterapii [13]. Lecz także w warunkach oddziału szpitalnego współpraca w leczeniu bywa niezadowolająca [14]. Mimo że leczenie szpitalne ułatwia współpracę w leczeniu, aż 35% pacjentów wypisuje się ze szpitala wbrew zaleceniom lekarza lub opuszcza oddział samowolnie [15]. Spośród pacjentów współpracujących w leczeniu w warunkach szpitalnych, zaledwie 34–46%, podejmuje i kontynuuje leczenie w trybie ambulatoryjnym [16–19]. Wśród pacjentów, którzy korzystają z opieki ambulatoryjnej, 25–94% nie przyjmuje leków zgodnie z zaleceniami [20, 21]. Przytoczone informacje pochodzą ze starszych badań, badania nowsze rzadziej podejmują ten temat.

Wyniki badań sugerują, że sama forma eksperymentalnej obserwacji zwiększa odsetek pacjentów współpracujących (tzw. *Hawthorne effect*) [22–24]. W ustrukturuwanej sy-

tuacji ściśle monitorowanego badania klinicznego, pacjenci zachowują się inaczej. Dane uzyskiwane w tego typu projektach badawczych czasem dość istotnie różnią się od tego co można zaobserwować na co dzień, gdy brak takiej struktury [23, 25].

Mimo że początek badań poświęconych problematyce przestrzegania zaleceń lekarskich datuje się na początek lat 60. minionego stulecia, temat metod jego oceny pozostaje przedmiotem kontrowersji. Trudność stanowi niedoskonałość i niewielka ilość metod oceny. Zgodność pomiędzy nimi jest niewielka [26–29]. Badacze nie są zgodni nawet co do tego, w jaki sposób klasyfikować dostępne metody pomiaru przestrzegania zaleceń. Najczęściej wyróżniane są następujące grupy metod [30–32]:

- obiektywne i bezpośrednie (m.in.: wykrywanie leku we krwi, moczu lub ślinie pacjenta, niektórzy zaliczają tu też bezpośrednią obserwację [30];
- obiektywne, lecz pośrednie (m.in. liczenie pigułek, monitoring elektroniczny i elektroniczny rejestr zrealizowanych recept)
- subiektywne i pośrednie (oparte na arbitralnej ocenie pacjenta, personelu medycznego lub osób z otoczenia pacjenta).

Warto wspomnieć jeszcze o dwóch metodach trudnych do włączenia do wskazanego podziału – metodę wykrywania znacznika w moczu [30, 32, 33] i ocenę zdolności do samodzielnego przyjmowania leku [34, 35].

W badaniu przeglądowym Velligan i wsp. [30] z 2006 roku, które wyłoniło 161 artykułów z ostatnich trzydziestu pięciu lat, poświęconych bezpośrednio lub pośrednio zagadnieniu pomiaru przestrzegania zaleceń lekarskich okazało się, że najczęściej używaną metodą była ocena dokonywana przez pacjenta. Takie subiektywne i pośrednie metody pomiaru jak wspomniany wywiad od pacjenta, ocena dokonana przez personel medyczny lub zainteresowaną osobę z otoczenia pacjenta i przegląd kart zleceń (?) były jedynymi metodami użytymi w ponad 77% badań (124/161) poddanych przeglądowi. W mniej niż 23% (37/161) badań użyto metod zaliczonych przez autorów do obiektywnych, tj.: liczenia pigułek, badanie poziomu leku w krwi i moczu, monitoring elektroniczny i elektroniczny zapis zrealizowanych recept. Gdyby przyjrzeć się metodologii badań opartych na samoocenie pacjenta okazałoby się, iż jest dość różnorodna. Badacze używają często metod stworzonych *ad hoc* dla potrzeb badania, dokonują oceny na podstawie wywiadu, wywiadu strukturalizowanego lub uznanych skal samooceny (np. ROMI, DAI, MARS), oceniają wiedzę pacjenta, dokonują oceny za pomocą instrukcji lub „dzienniczka lekowego” wypełnianych przez pacjenta lub na podstawie jego postawy wobec leków. Wedle przytoczonego tu artykułu przeglądowego w aż 107 z 161 badań badacze, używali metody polegającej na samoocenie [30, 32]. Metody samooceny różnią się sposobem pozyskiwania informacji, od najczęściej stosowanych w postaci bezpośredniej rozmowy (wywiadu) [30] lub kwestionariusza, do rozmowy lub kwestionariusza za pośrednictwem telefonu [36]. Czasem pacjent odpowiada na generowane elektronicznie pytania poprzez naciśnięcie przycisku w telefonie (*Interactive Voice Response System*) [37], kwestionariusza przesłanego pocztą lub pocztą elektroniczną.

Kolejną pod względem częstości użycia w badaniach jest ocena dokonana przez lekarza (51/161 badań) i ocena

przez osoby istotnie zainteresowane pacjentem (*significant other*) – (35/161 badań) [30]. Niestety metody te często okazują się zawodne i zwykle zawyżają poziom przestrzegania zaleceń [28,38], choć nie wszyscy badacze są co do tego zgodni. Kampman, Lethinen i Lassila [39] uzyskali wyniki świadczące o stosunkowo wysokiej zgodności ocen klinicystów i samoocen pacjentów dotyczących przestrzegania zaleceń ( $79 \pm 25\%$ ) i dobrą powtarzalność obu metod (rzetelność typu *test-retest*: lekarze  $r = 0,80$ , pacjenci  $r = 0,81$ ) [39]. W badaniu Byerly'ego i wsp. zaskakującą celnością w identyfikowaniu nieprzestrzegania zaleceń przez pacjentów odznaczał się pracownik badawczy (*research assistant*), którego oceny były porównywalne z danymi uzyskanymi za pomocą elektronicznego monitoringu, choć rozbieżność ocen zaistniała w 36% przypadków [40]. Z wielu innych badan wynika jednak, że trafność ocen klinicysty nie przekracza uzyskanej przy rzucie monetą i jest całkowicie przypadkowa, nawet wtedy, gdy lekarz ma poczucie, że zna dobrze pacjenta i jest pewny swej oceny [32, 41, 42]. Wiele badań wskazuje na to, że lekarze w swych ocenach opierają się na obrazie klinicznym lub wyniku leczenia [30, 42]. Sam wynik leczenia lub odpowiedź kliniczna często służą do oceny przestrzegania. Jest to metoda prosta do zastosowania, lecz niepewna i obciążona dużym ryzykiem zniekształceń, gdyż wynik leczenia zależy od wielu czynników [32].

Velligan i wsp. [30] wskazują na istotne ograniczenia metodologiczne i różnice uniemożliwiające porównanie wyników badań nawet wtedy, gdy zostały uzyskane za pomocą tej samej metody. Podstawowy problem stanowi brak jasnej definicji przestrzegania zaleceń (*compliance*). Badacze używają różnych definicji i kryteriów zaliczania pacjentów do grupy przestrzegających i nieprzestrzegających

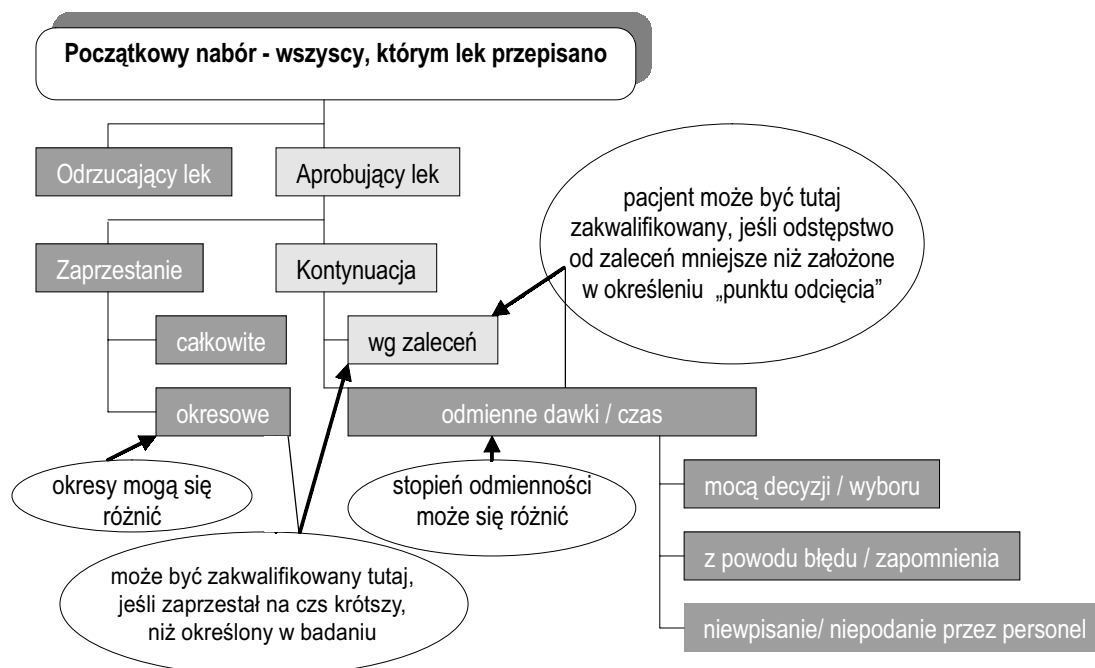
zaleceń (por. ryc.) W niektórych badaniach wystarczy zgoda na branie leków, by uznać pacjenta za przestrzegającego. W innych badaniach, spośród osób, które wyraziły zgodę na farmakoterapię, jako przestrzegające zaleceń potraktowano te, które kontynuowały leczenie przez pewien okres (różniący się w poszczególnych badaniach) – nie uwzględniając czy lek przyjmowany był (dawkowanie) w sposób zalecany. Jeszcze innym kryterium podziału na przestrzegających zaleceń lub nie był sposób zażywania zaleconych leków, z uwzględnieniem dawki leku a nawet dokładnego czasu jej przyjęcia [30].

## PRZEGLĄD METOD

### Leki w postaci o przedłużonym działaniu (*depot*)

Sytuacja jest znacznie bardziej czytelna, gdy badamy populację pacjentów przyjmujących leki w postaci iniekcji domięśniowych o przedłużonym działaniu. Mniej jest wtedy trudności w zdefiniowaniu przestrzegania i zaklasyfikowaniu pacjenta do jednej z grup. W sposób istotny rozpraszają się wątpliwości, typu: czy to lek jest nieskuteczny? czy pacjent go nie zażywa? Opisowana droga podania leku eliminuje potrzebę tworzenia trudnego do opracowania narzędzia do pomiaru przestrzegania zaleceń lekarskich. Z tego też powodu domięśniowa droga podania leku jest preferowana przez wielu autorów u pacjentów z podwyższonym ryzykiem lub wcześniej udokumentowanym brakiem współpracy w leczeniu.

Leki przeciwpsychotyczne w postaci *depot* wprowadzono w latach 60-tych, w celu poprawy wyników długoterminowego leczenia pacjentów ze schizofrenią. Od tego



W jasnych polach – sytuacje przestrzegania zaleceń. W polach ciemnych – sytuacje nieprzestrzegania zaleceń. W polach owalnych – przesłanki zmienności wynikające z arbitralnych decyzji badacza.

Rycina 1. Definiowanie podmiotów /subjects/ w badaniach poświęconych przestrzeganiu zaleceń wg Velligan i wsp. [30].  
Fig. 1. How to define subjects in the research on adherence to medical recommendations, source: Velligan et al. [30].

momentu toczy się debata na temat ich skuteczności w porównaniu z lekami doustnymi. Wedle wytycznych z roku 1998, dotyczących leczenia schizofrenii neuroleptykami w formie depot, leki te:

- wyraźnie zmniejszają ryzyko nawrotu i rehospitalizacji,
- ułatwiają przestrzeganie zaleceń (m.in. łatwiej pamiętać o terminie iniekcji raz na 2–3 tygodnie niż pamiętać codziennie o tabletkach),
- nie ma przekonujących dowodów, że w opisywanej postaci częściej wywołują działania niepożądane niż w postaci doustnej;

Opinia ekspertów głosiła, że u każdej osoby, która wymaga długotrwałego leczenia z powodu schizofrenii należy rozważyć leczenie lekiem w postaci *depot*. Pomimo to, jak informowali autorzy wytycznych, w wielu krajach na świecie mniej niż 20% osób chorujących na schizofrenię otrzymywało leki w tej postaci [43]. Wedle wyników badania przeprowadzonego z udziałem 1307 osób z rozpoznaniem schizofrenii lub psychozy schizoafektywnej klinicyści przepisywali neuroleptyki *depot* relatywnie rzadko (18%), pomimo częstego nieprzestrzegania zaleceń (w ocenie lekarzy 49%) [44].

Główną zaletą leku w formie iniekcji depot, jest unikanie sytuacji ukrytego nieprzestrzegania zaleceń (*covert non-compliance*), który stosunkowo łatwo można pomylić z nieskutecznością leczenia. Osoba niezgłaszająca się na iniekcję lub odmawiająca jej przyjęcia z różnych przyczyn, w sposób jednoznaczny deklaruje się jako osoba pozostająca bez leków. Daje to możliwości rozpoczęcia różnego rodzaju oddziaływań. W Wielkiej Brytanii istnieją profilowane kliniki, przyjmujące wyłącznie pacjentów leczących się neuroleptykami w formie domięśniowej. W warunkach ściśle monitorowanego programu, opisywana forma leczenia może mieć i wedle niektórych badaczy ma istotny wpływ na poziom przestrzegania zaleceń, a co za tym idzie, na zmniejszenie częstości nawrotów i ponownych hospitalizacji.

Do ograniczeń tej metody leczenia należy brak elastyczności – rozumiany jako niemożność szybkiego wycofania leku i zmiany leczenia, gdy wystąpią groźne lub uciążliwe objawy niepożądane lub gdy lek okaże się nieskuteczny. Jednak nie ma przekonujących dowodów, że leczenie w formie domięśniowej niesie ze sobą większe ryzyko działań niepożądanych niż leczenie w formie doustnej [45].

Autorzy zwracają uwagę na fakt, że osoby, dla których leki te byłyby najbardziej wskazane nie są reprezentowane w większości badań klinicznych – nie biorą w nich udziału lub przerywają udział w badaniu przed jego zakończeniem [46]. Z przeglądu Walburn i wsp poświęconego satysfakcji i postawie pacjentów i pielęgniarzek wobec leczenia lekami w postaci depot wynika, że z 12 badań spełniających założone kryteria, w 10 uzyskano pozytywną opinię na temat takiego leczenia. W 5 na 6 badań porównujących leki w formie doustnej i *depot* pacjenci preferowali te drugie [47]. Eksperci zalecają też rozważenie tej formy leczenia w wielu klinicznych sytuacjach, nie tylko w przypadku braku współpracy w leczeniu [48] a np. badanie Marinis i wsp. dowiodło, że półroczne leczenie risperidonem *depot* umożliwiło poprawę w zakresie kontroli objawów, tolerancji leczenia i satysfakcji w grupie osób chorych na schizofrenię wcześniej nieskutecznie leczonych lekami doustnymi i lekami *depot* starszej generacji [49].

W świetle powyższych rozważań, rozwiązanie w postaci przepisania leku w formie depot wydawało się przełomem w leczeniu i badaniach poświęconych przestrzeganiu zaleceń. Problem polega jednak na trudności w przekonaniu pacjentów do tej formy leczenia, gdyż najczęściej są to pacjenci sceptycznie nastawieni do leczenia w ogóle. Także lekarze korzystają z tego wyboru terapeutycznego stosunkowo rzadko, traktując go często jako ostateczność, w przypadku nasilonego braku współpracy lub w przypadku wystąpienia polekowego zapalenia wątroby po zastosowaniu leku doustnego.

Podsumowując, leczenie neuroleptykami w formie *depot* ma poza udowodnionym działaniem leczniczym, walor metody obiektywnej, w sposób jednoznaczny określającej przestrzeganie zaleceń, wzmacniającej je poprzez proponowanie jasnych oczekiwań (np. umówionych terminów iniekcji), poprawiającej – wedle niektórych doniesień – satysfakcję z leczenia a zwłaszcza jego wynik, w postaci pełniejszej i trwalszej poprawy.

### Identyfikacja leku lub jego metabolitu

W celu obejścia „subiektywizmu” większości z przytoczonych wyżej metod uciekano się do metod bardziej obiektywnych i bezpośrednich, takich jak: analiza krwi i moczu w celu wykrycia leku lub jego metabolitu lub używanie specjalnych markerów w celu wykrycia leku [29, 50–52]. Także te metody mają swoje ograniczenia. Są drogie, wymagają specjalistycznej aparatury i odczynników [22, 53, 54]. Obecność neuroleptyków we krwi może być stwierdzana przez pewien czas po zaprzestaniu przyjmowania leku, a poziom leku w surowicy może się istotnie różnić wśród pacjentów otrzymujących tę samą dawkę leku [55], np. z powodu indywidualnych różnic szybkości metabolizmu, albo wskutek interakcji z innymi lekami, które zwiększają lub obniżają stężenie niektórych leków w surowicy [56].

Przykładowo, osobnicze różnice w układzie wątrobowego cytochromu P450, w szczególności w podjednostce CYP2D6, która odpowiada za znaczną część metabolizmu risperidonu, mogą wpływać na poziom leku w surowicy i rezultat kliniczny. Okazuje się, że tzw. „*responders*” czyli osoby odpowiadające poprawą kliniczną na zastosowane leczenie w przypadku risperidonu mają niższe poziomy samego leku w surowicy, jak i jego metabolitu (9-hydroksyrisperidonu) niż tzw. „*non-responders*”, pomimo otrzymania tej samej dawki leku. U osób leczących się dłużej odnotowano wyższe poziomy aktywnej postaci leku w surowicy w porównaniu z osobami stosującymi risperidon krótko. Badacze tłumaczą tę różnicę efektem starzenia się. Obserwowane podwyższone poziomy leku w surowicy u osób nie reagujących na leczenie to najprawdopodobniej skutek genetycznie uwarunkowanych odmian metabolicznych lub zakłóceń II fazy metabolizmu [57].

Na pomiar ma wpływ dawka, czas trwania terapii, sposób dawkowania. Mylące może być, jeśli pacjent bierze lek tylko przed wizytami u lekarza (tzw. efekt szczoteczki do zębów, *toothbrush effect*) [58]. By wyeliminować wpływ planowych wizyt u lekarza i zapowiedzianych badań poziomu leku na ocenę przestrzegania zaleceń, badanie musiałyby być wykonywane w sposób całkowicie losowy.

Co więcej, dla większości stosowanych leków nie dysponujemy rutynowo dostępnymi testami [58]. Obecnie w co-

dziennej praktyce lekarskiej możliwe a wręcz konieczne jest monitorowanie stężeń takich leków jak: fenytoina, karbamazepina, kwas walproinowy, sole litu. Poza możliwością dokonywania koniecznych modyfikacji dawek leków, poszczególne wyniki badania poziomu leku we krwi dają orientacyjne pojęcie o poziomie przestrzegania zaleceń (należy przy szacunkowej ocenie uwzględnić powyższe uwagi).

### Metoda identyfikacji znacznika

Próbowano obniżyć koszt metod obiektywnych, poprzez uproszczenie metody pomiaru. Opracowano metodę wykrywania znacznika, czyli nie samego leku, lecz mniej istotnego z punktu widzenia terapii, nieszkodliwego dodatku, który można łatwo i tanio wykryć w możliwie nieinwazyjny sposób. Wymienione warunki spełnia ryboflawina (witamina B2) w dawce 25–50 mg/die. Zaletą tego związku chemicznego jest krótki czas eliminacji. Zarówno ryboflawina jak i jej 5'-fosforan są wydzielane z moczem, głównie jako wolna ryboflawina – substancja fluorescencyjna. Doustne przyjęcie tej witaminy po posiłku zwiększa jej wchłanianie do około 60% dawki. Ponieważ stanowi często stosowany suplement diety konieczne jest użycie odpowiednio wysokich dawek wit. B2, by wyeliminować ryzyko, że badana jest fluorescencja tła. Wymieniona dawka jest odpowiednio wysoka, mieści się w zakresie terapeutycznym i niemal całkowicie wydalana jest w czasie 24 godzin. Produkuje wystarczająco silną fluorescencję w 12–18 godzin po przyjęciu. Badacze są w stanie bez problemu odróżnić próbki moczu z 12–18 i 36–42 godzin po przyjęciu, z pełną dokładnością. Niestety, metoda nie jest miarodajna u osób, które oddają mocz więcej niż raz w nocy [59].

Kapur i wsp. w 1991 r. [60] opisali zastosowanie ryboflawiny dawkowanej raz dziennie (50 mg), jako metody pomiaru przestrzegania zaleceń. Dwudziestu pacjentom leczonym w trybie ambulatoryjnym z rozpoznaniem schizofrenii, zalecono przyjmowanie ryboflawiny raz dziennie. Badanie wykazało, że większość pacjentów (80%) przyjmowała lek niewłaściwie (40–80% błędów) [60]. Metoda ta choć niewymagająca drogich odczynników i aparatury jest metodą jakościową i nie jest wolna od wcześniej opisanych ograniczeń.

Kolejnym związkiem chemicznym stosowanym jako znacznik są niskie dawki fenobarbitalu (w różnych badaniach 2, 8 i 16 mg/die) [33, 61]. W takich dawkach lek, wedle twórców metody, nie wpływa sedatywnie i nie indukuje enzymów, natomiast jest możliwy do wykrycia i zmierzenia poziomu w surowicy [33]. Metody tej używano do oceny przestrzegania zaleceń w wielu stanach klinicznych i wykazano jej stosunkowo wysoką skuteczność. Dzięki długiemu okresowi eliminacji leku za pomocą opisywanej metody można dokonać oceny przestrzegania zaleceń lekarskich w czasie ostatnich kilku tygodni, nie dni. W ten sposób można uniknąć pomyłki związanej z tzw. *toothbrush effect* – gdy pacjent przed wizytą u lekarza bierze lek przez dzień lub dwa wiedząc, że planowany jest pomiar poziomu leku we krwi. Metodę tę stosowano rzadko, mimo że jej entuzjaści twierdzili, że w dawce ok. 2 mg/dobę fenobarbital jest znacznikiem całkowicie bezpiecznym, tj. nie toksycznym i nie indukującym enzymów wątrobowych. Z powodu zawilości farmakokinetyki leku metoda stwarza trudności w interpretacji wyników [33, 61].

### Metody wykorzystujące apteczne bazy danych (*prescription refill records*)

W porównaniu z innymi technikami oceny przestrzegania zaleceń, użycie informacji z bazy danych zrealizowanych recept stanowi metodę relatywnie nową [62, 63]. Duże, populacyjne bazy danych oferują dostęp do dużej ilości informacji dotyczących przyjmowania leków i wzorców realizacji recept. Warunkiem stosowania tej metody jest istnienie w danym kraju zamkniętego systemu aptecznego [32]. Ostatnio, metod opartych na informacjach z aptecznych baz danych zaczęto powszechnie używać w krajach dysponujących takimi bazami (m.in. w USA, Holandii, Australii, Wielkiej Brytanii) [64–66]. Analitycy pracują nad stworzeniem rzetelnego narzędzia, mierzącego w ten sposób poziom przestrzegania zaleceń lub eksplorującego zachowania związane z wykorzystaniem leków. Używano różnych sposobów ilościowego ujmowania przestrzegania zaleceń za pomocą dostępnych baz [63]. Przykładowo, w badaniu Rijcken i wsp. podzielono ilość dni, w których pacjent był zaopatrzony w lek lub recepty przez ilość dni kalendarzowych, w ciągu których był zarejestrowany w aptecznej bazie danych [67]. W badaniu Inciardi i Leeds [68] użyto ciągłego, wielo-okresowego miernika przerw w przyjmowaniu leku (*continuous, multiple-interval measure of medication gaps*, CMG), jako miary braku współpracy w leczeniu. Gwoli wyjaśnienia: CMG to współczynnik wyliczany w następujący sposób: dzielimy ilość dni, kiedy pacjent był bez leku przez całkowitą ilość dni w uwzględnianym okresie leczniczym.

Scelar i wsp. [69] opracowali pierwszą spójną metodę oceny przestrzegania opartą na informacjach z aptecznych baz danych, znaną jako tzw. współczynnik posiadania lekarstwa (*medication possession ratio*, MPR). MPR jest definiowany jako suma ilości wykupionych leków („leko-dni”) podzielona przez liczbę dni między pierwszą a ostatnią zrealizowaną receptą, z uwzględnieniem liczby dni, które „pokryje” ostatnia zrealizowana recepta. Przy zastosowaniu tego sposobu liczenia, „idealny” pacjent miałby MPR = 1, pacjent z przerwami w leczeniu – MPR < 1, a osoba przedwcześnie realizująca receptę (np. nadużywająca leków) miałaby MPR > 1 [62]. MPR daje wgląd w to czy pacjent miał praktyczną możliwość przyjęcia leku – czy go wykupił i czy miał do niego dostęp, natomiast nie daje możliwości oceny punktualności ani konsekwencji w wypełnianiu zaleceń. MPR nie wskazuje jak długie mogły być przerwy w leczeniu u danego pacjenta [62].

By uwzględnić czynnik czasu utworzono termin – wytrwałość (ciągłość) przyjmowania leku (*medication persistency*). Jak dotąd brak jednolitej definicji i metody obliczania takiej „wytrwałości”. W zamyśle tworzenia tej metody chodziło o ocenę, jak długo pacjent miał realną możliwość nieprzerwanego stosowania przepisanej farmakoterapii. Wedle kryteriów wytrwałości pacjenta można uznać albo za wytrwałego w leczeniu (*persistent*), albo za niewytrwałego (*nonpersistent*), w danym przedziale czasu. Znane są trzy sposoby liczenia wytrwałości przyjmowania leku:

- jako funkcja MPR (*persistency as a function of the Medication Possession Ratio*) – wytrwałość w leczeniu zdefiniowana jako współczynnik MPR większy lub równy ustalonemu progowi (np. 0,80).

- jako funkcja dostępności leku w ustalonym momencie czasu (*persistence as a function of Medication Possession at a Fixed Point in Time*) – określeniu posiadania leku przez pacjenta w jakimś ustalonym punkcie czasu (np. określony dzień pewien czas po wystawieniu pierwszej recepty) – jeśli pacjent w tym momencie ma zrealizowaną receptę, jest zaliczony do wytrwałych w leczeniu przez okres od pierwszej recepty do dnia pomiaru.
- jako funkcja przerw pomiędzy realizacjami recept. (*persistence as a function of the Gaps Between Refills*) – to najczęściej używana metoda do oceny wytrwałości w leczeniu polegająca na ocenie przerw między realizacjami recept.

Połączenie oznaczenia MPR z oznaczeniem wytrwałości w przyjmowaniu leku mogłoby dostarczyć niezwykle ważnych informacji o dynamice przestrzegania zaleceń [62].

Należy jednak wyraźnie podkreślić, że informacje dotyczące zrealizowanych recept nie weryfikują w żaden sposób przyjmowania wykupionych leków. Wiele natomiast mówi o ich praktycznej dostępności dla pacjenta. Jest oczywiste, że pacjent nie może stosować się do zaleceń lekarza, jeśli nie zrealizował recepty (i nie posiada danego leku). Stosowanie leku warunkowane jest jego dostępnością [70]. W obliczeniach i szacunkach warto pamiętać o przerwach w realizowaniu recept spowodowanych hospitalizacjami. Zważywszy na fakt, iż dane dotyczące hospitalizacji nie zawsze są znane badaczom używającym tej metody pomiaru, stanowi to pewne jej ograniczenie [70]. Warto odnotować, że brak wiedzy o dawkowaniu leku u danego pacjenta uniemożliwia ocenę przestrzegania zaleceń na podstawie zrealizowanych recept [63].

Metody oparte na informacjach z aptecznych baz danych są metodami obiektywnymi, przydatnymi w dużych badaniach populacyjnych, gdzie metody bezpośrednie byłyby trudne lub niemożliwe do zastosowania [66, 67]. Mogą służyć do porównań pomiędzy różnymi grupami chorych [65, 71, 72]. Są wygodnym narzędziem oceny kosztów w relacji do wypełniania zaleceń [63, 73]. Jest to metoda tania i nieinwazyjna [62]. Istotny walor stanowi brak wpływu na zachowanie pacjenta związany z metodą badania. Kolejny istotny walor opisywanej metody stanowi możliwość użycia jej w badaniach prospektywnych i retrospektywnych [68]. Wadą jest natomiast tendencja do zawyżania poziomu przestrzegania, np. w przypadku u pacjentów, którzy gromadzą leki lub przekazują je innym [41].

Hess i wsp. uważają rezultaty uzyskane za pomocą tych metod za słabo korelujące z przestrzeganiem ocenianym za pomocą samooceny pacjentów (*patient reported adherence*), natomiast za dobrze korelujące z wynikiem/obrazem klinicznym (*outcome*) [63].

Zbliżoną możliwość oceny przestrzegania zaleceń a zarazem sposobu wzmocnienia go stanowi wykorzystanie „kartkowych przypomnień” (*postcard medication refill reminder system*). System przewiduje datę, kiedy w pełni współpracującemu w leczeniu pacjentowi zabraknie leku i powinien wykupić kolejną receptę i wysłać do pacjentów, którzy w przewidzianym przez system terminie nie wykupili leku, kartki z przypomnieniem o konieczności realizacji recepty [74].

### Liczenie pigułek (*pill count*)

Liczenie pigułek – to jedna ze starszych metod oceny przestrzegania zaleceń [75]. Stosowana w monitorowaniu leczenia wielu chorób m. in. gruźlicy, nadciśnienia tętniczego, cukrzycy, chorób psychicznych, zakażenia wirusem HIV. Polega na liczeniu pigułek, które zostały w buteleczkach lub fiolkach, dokonywanych w określonych odstępach czasu [32]. Do liczenia pigułek stworzono specjalne formularze, pudełeczka.

W wielu badaniach metoda ta była i czasem dalej jest stosowana jako referencyjna [31]. Od pewnego czasu jest zastępowana przez monitoring elektroniczny (opisany dalej) [31]. Pomimo prostoty i empirycznego charakteru, metoda ta posiada dość istotne ograniczenia. Pacjenci mogą przekładać pigułki do innych butelek, mogą usuwać leki z opakowań przed umówioną wizytą, by ukryć fakt niestosowania się do zaleceń. Z tego powodu metoda ta nie powinna być uważana za dobrą miarę wypełniania zaleceń [32]. Mimo oczywistości, trzeba podkreślić, że ubytek tabletek z pudełka nie oznacza, że zostały one użyte, a jeśli użyte, to, że zostały użyte wedle zaleconego sposobu [26].

Liczenie pigułek może nie wykryć zmian w dawkowaniu, okresowo niedostatecznego lub nadmiernego wypełniania zaleceń, ani usuwania pigułek z pudełka. Metoda liczenia pigułek, choć łatwo dostępna i tania, najczęściej zawyża poziom *compliance* [27]; pewne jej niedogodności pozwala wyeliminować system elektronicznej rejestracji otwierania pudełka.

### Monitoring elektroniczny (*electronic monitoring, EM*)

Elektroniczny monitoring stanowi swoiste rozwinięcie opisywanej metody liczenia pigułek – jest jej nowszą, sprawniejszą wersją elektroniczną. Jest to elektroniczne urządzenie służące do pomiaru czasu i ilości zażywanych pigułek. Na rynku dostępnych jest kilka modeli różnych firm (MEMS, AARDEX, Union City, CA), niektóre służą do celów badawczych (tylko monitorują przebieg leczenia), inne mają/ oferują opcję przypominania np. dźwiękowym sygnałem o czasie zażycia leku.

Jednym z powyżej wspomnianych urządzeń jest „system monitorowania zdarzeń lekowych” nazywany MEMS (*the Medication Event Monitoring System*) firmy *Apex Corporation*, (Fremont, California). Jest to nakrętka buteleczki na leki z wbudowanym procesorem, który rejestruje fakt i czas otwarcia buteleczki. MEMS jest używany w monitorowaniu przestrzegania zaleceń w różnych populacjach chorych. Obecnie, MEMS jest uważany przez niektórych badaczy za „złoty standard” metod oceny przestrzegania zaleceń [23,31], choć zdania na ten temat są podzielone [7].

Za pomocą tej metody łatwiej niż przy użyciu innych można zbadać nie tylko sumaryczny efekt w postaci ubycia pigułek, ale również czas i ilość otwarć buteleczki w ciągu dnia. Jest w stanie dać pełniejszą, bardziej szczegółową wiedzę na temat tego, jak pacjent realizuje umówiony sposób przyjmowania leków [76]. EM daje możliwość obiektywnej, ilościowej oceny, mniej intruzyjnej niż opisana powyżej obserwacja bezpośrednia. Ma ponadto przewagę nad liczeniem pigułek w postaci większej czułości wobec usuwania nieużytych pigułek lub ich nadużywania. Jeśli pacjent, chce „oszuścić” metodę musi usuwać pigułki z opakowania w sposób zgodny z zaleconym sposobem przyjmowania leków [8].

EM zdolny do zapisu i utrwalenia czasu otwarcia butelki na leki, dawkowania kropli (np w leczeniu jaskry), użycia kanisterka (w leczeniu astmy) był używany w wielu sytuacjach klinicznych przez około 30 ostatnich lat. Urządzenia te stanowią bogate źródło wiedzy na temat sposobu realizacji zaleceń leczniczych przez poszczególnych pacjentów. Dają także możliwość zaobserwowania pewnych ogólniejszych prawidłowości. Za pomocą tej metody nasza wiedza dotycząca zachowań związanych z braniem leków znacznie się wzbogaciła [32]. Na przykład, dzięki niej (www.aardexgroup.com) wiadomo, że częściej omijane są wieczorne i weekendowe dawki leku. Metoda pozwala uzyskać dokładniejsze i cenne informacje dotyczące przestrzegania zaleceń w trudnych sytuacjach klinicznych, w badaniach klinicznych i badaniach poświęconych przestrzeganiu zaleceń.

Jednak w dalszym ciągu jest to metoda pośrednia (choć obiektywna) i nie dokumentuje, czy pacjent rzeczywiście przyjął właściwy lek, we właściwej dawce [32]. Pacjent może otworzyć opakowanie i nie wziąć lekarstwa, wziąć niewłaściwą ilość lekarstwa, unieważnić pomiar poprzez umieszczenie lekarstw w innym pojemniku lub wyjmując z pudełka kilka dawek na raz. Koszt elektronicznego monitoringu nie jest pokrywany przez ubezpieczenie, tak więc tego typu urządzenia nie są w powszechnym użyciu.

Za pomocą EM najczęściej określa się przestrzeganie zaleceń w procentach prawidłowo użytych pigułek: 70% lub 80% – zwykle stanowi graniczną wartość, wartość >70% lub 80% określana jest jako przestrzeganie, a wartość <70% lub 80% – jako nieprzestrzeganie zaleceń [77, 78]. Opublikowano szereg badań z użyciem MEMS u osób chorych na schizofrenię lub psychozę schizoafektywną.

Nakonieczny i wsp. zbadali rzetelność i trafność prognostyczną elektronicznego monitoringu (EM) w badaniu z udziałem chorych leczących się ambulatoryjnie z powodu schizofrenii i psychozy schizoafektywnej ( $n = 61$ ). Stwierdzili wysoką rzetelność typu *test-retest* ( $\beta = 0,75 - 1,19$ ,  $r = 0,63 - 0,90$ ). W zakresie trafności prognostycznej stwierdzili uzyskano znaczącą korelację z nasileniem objawów wg skali PANSS (większe przestrzeganie zaleceń wg EM, mniejsze nasilenie objawów wg PANSS) [79].

Na pewne ograniczenie opisywanej metody wskazali Diaz i wsp. – wszyscy pacjenci biorący udział w ich badaniu mieli nastawienie urojeniowe wobec elektronicznej nakrętki (*paranoid about the cap*) [8]. Wynikać to mogło z metody doboru grupy badanej, bo w cytowanym badaniu udział wzięli pacjenci o niekorzystnym przebiegu choroby, chorujący przewlekłe lub od specyfiki metody i specyfiki chorób psychicznych, a psychoz w szczególności. Kolejnym ograniczeniem metody jest jej koszt. W cytowanym badaniu Diaz i wsp. pacjenci gubili elektroniczne nakrętki. Każda zgubiona nakrętka kosztowała 126 dolarów. W celu zmaksymalizowania ilości odzyskanych elektronicznych nakrętek płacono 5 dolarów za jej oddanie [8].

W badaniu Wetzels i wsp. [23] porównano EM z metodą opartą na ilości realizowanych recept. Porównano wyniki uzyskane metodą retrospektywną przy pomocy informacji z bazy danych (12 miesięcy wstecz) z metodą prospektywną przy użyciu elektronicznej nakrętki (2 miesiące od momentu rozpoczęcia badania). W badaniu wzięło udział 161 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym rozpoznany od co najmniej roku i niezadowolającą kontrolą ciśnienia mimo przyjmowa-

nia leków przeciwnadciśnieniowych. Zgodność wyników uzyskanych za pomocą obu metod była niewielka. Podczas gdy ilość zrealizowanych recept wykazywała szeroki zakres wartości, przestrzeganie zaleceń oceniane za pomocą EM było wysokie prawie u wszystkich pacjentów (poziom: 90–100%) [23]. Autorzy zauważają, że krótkotrwałe monitorowanie przyjmowania leku przez pacjenta, w momencie gdy jest on tego świadom, jest najprawdopodobniej niewystarczające, by uzyskać rzetelne dane dotyczące zachowań związanych z przestrzeganiem zaleceń. Sygnalizują konieczność dalszych badań, w celu określenia wpływu wywieranego przez elektroniczny monitoring na przestrzeganie zaleceń [23], z uwagi na wspomniany *Hawthorne effect* występujący, gdy badana osoba wie, że jej zachowanie podlega ocenie [24]. Diaz zauważa, że nie jest to metoda „neutralna” i u niektórych pacjentów może wzmacniać, a u niektórych osłabiać stosowanie się do zaleceń [8].

Istotny wpływ EM na poziom przestrzegania zaleceń, może stanowić jej walor, ale też istotnie utrudnia poznanie stanu faktycznego, choć badacze nie są co do tego zgodni. W badaniu Wagner i Ghosh-Dastidar nie potwierdził się wpływ opisywanej metody na przestrzeganie zaleceń. Badanie to trwało zaledwie 4 tygodnie i było przeprowadzone z udziałem 180 osób zakażonych wirusem HIV [80]. Kolejne badanie weryfikujące tezę o ewentualnym wpływie MEMS na zachowanie osób związane z braniem leków wykazało, że MEMS spowodowało jednak zmianę zachowania związanego z przyjmowaniem leków [81].

Niektórzy badacze starają się wykorzystać wpływ „elektronicznej nakrętki” na współpracę w leczeniu. Stosują ją jako metodę wzmocnienia wypełniania zaleceń, używając danych uzyskanych za pomocą elektronicznego monitoringu do uzyskania większego wglądu pacjenta w zachowanie związane z braniem leku. Kozuki i Schepp ocenili w badaniu pilotażowym wpływ *visual-feedback therapy* na osoby z zaburzeniami psychotycznymi. Pod powyższą, enigmatyczną nazwą kryje się kombinacja ustrukturalizowanej terapii psychodynamicznej i wizualnego wzmocnienia (*feedback*) uzyskiwanego za pomocą EM. Na podstawie danych uzyskanych za pomocą MEMS, pacjent ma możliwość zaobserwowania na sporządzonych wykresach, diagramach, jak wygląda i jak zmienia się jego zachowanie związane ze stosowaniem leków. Wyniki badania wskazywały na niewielką, krótkotrwałą poprawę respektowania zaleceń [82]. W podobnym celu użyto EM w badaniu Cramera i wsp. z udziałem pacjentów uzależnionych od alkoholu otrzymujących naltrexon [83]. Inni próbują użyć opisywanego narzędzia nie tylko do zmierzenia poziomu przestrzegania zaleceń, lecz także do poznania natury zachowań prozdrowotnych.

W badaniu [76] przeprowadzonym we Francji, z udziałem 590 osób leczących się z powodu nadciśnienia tętniczego (czas trwania badania – 4 tyg.) zauważono, że osoby zamieszkujące Paryż i okolice częściej omijały i przyjmowały z opóźnieniem dawki niż osoby zamieszkujące na prowincji, a osoby w wieku poniżej 60 lat częściej przyjmowały leki z opóźnieniem. W badaniu zaobserwowano także przytoczoną już prawidłowość, że dawki wieczorne i weekendowe zapominane są najczęściej [76].

Podsumowując, metoda ta może dostarczyć danych zarówno na temat częstości jak i wzoru przyjmowania leków [41]. Pozwala na analizę zachowania związanego z braniem

leków u osób leczących się z powodu różnych schorzeń, w różnych sytuacjach klinicznych [76], lecz obecnie jest zbyt droga i niewygodna do użycia w rutynowej opiece lekarskiej [10,41].

### Bezpośrednia obserwacja (*direct observation, DO*)

Metoda stosowana jest w szpitalach, w oddziałach całodobowych. Pacjent zażywa lek w obecności osoby z personelu medycznego, czasem po zażyciu jest proszony o odroczenie pewnego czasu w określonym miejscu widocznym dla personelu, by uniemożliwić pozbycie się leku (np. wyplucie, wymiotowanie). Czasem jest także proszony o otwarcie jamy ustnej, by potwierdzić fakt, że połknął lek. Nowocześniejszą elektroniczną wersję tej metody wypróbowali amerykańscy badacze. Poprosili grupę osób w starszym wieku o uwiecznianie na kamerze cyfrowej każdorazowego zażycia leku (ibuprofen, paracetamol, placebo). Badani prawidłowo uwiecznili 4956 z 5375 dawek, co dało przeciętny wynik 92% współczynnika zgodności z zapisem kamery (*camera compliance rate*) wyniki wahały się od 71 do 100% [84].

Wadą metod tego typu jest ich znaczny koszt i fakt, że jest to duża ingerencja w autonomię pacjenta, a także w jego prywatność [8]. Istotnym ograniczeniem większości powyżej opisanych metod obiektywnych jest ich negatywny wpływ na związek terapeutyczny pacjent-lekarz [85].

### Metody oceny zdolności do przestrzegania zaleceń

Poniżej wymienione zostały metody, które mogłyby służyć do rozpoznania i zmierzenia zdolności do przestrzegania zaleceń – jednego z aspektów niezamierzonego nieprzestrzegania zaleceń (*nonintentional noncompliance*).

Jedną z takich metod oceny jest ocena zdolności zarządzania przyjmowaniem leku (*Medication Management Ability Assessment, MMAA*), która stanowi modyfikację testu zarządzania przyjmowaniem leku (*Medication Management Test*) stosowanego pierwotnie w grupie osób zarażonych wirusem HIV, otrzymujących skomplikowaną farmakoterapię przeciwretrowirusową. Metoda ta polega na odegraniu sceny zażywania leków wedle sposobu zalecanego przez lekarza [35]. W badaniu Pattersona i wsp. [86] zbadano 104 pacjentów w wieku powyżej 45 lat z rozpoznaniem schizofrenii lub psychozy schizoafektywnej i porównano je z 33 osobami z grupy kontrolnej. Poproszono o „zamarkowanie” zażywania leków zgodnie z dawkowaniem przyjętym dla tej grupy wieku. Czas potrzebny do oceny przestrzegania zaleceń za pomocą MMAA wyniósł 15 minut. Pacjenci popełniali znacząco więcej błędów niż zdrowi z grupy kontrolnej. W grupie pacjentów więcej było osób niewypełniających zaleceń. Chorzy z głębszymi deficytami funkcji poznawczych osiągnęli gorsze wyniki MMAA. Wyniki uzyskane za pomocą opisywanej metody korelowały z informacjami pozyskanymi, z bazy danych zrealizowanych recept (*prescription refill records*).

Jeste i wsp. [34] w celu zbadania związku pomiędzy zaburzeniami funkcji poznawczych a brakiem przestrzegania zaleceń lekarskich zastosowali metodę MMAA i skalę oceny – *Mattis' Dementia Rating Scale* (DRS). W badaniu uczestniczyło 110 pacjentów ambulatoryjnych z rozpoznaniem schizofrenii lub psychozy schizoafektywnej. Ponadto, pacjenci wypełniali „Kwestionariusz postaw wobec leku” (DAI, *Drug Attitude Inventory*). Okazało się, że

zarówno wiek, jak wyniki skal DAI i DRS korelowały z wynikiem MMAA.

Następna metoda będąca właściwie nowocześniejszą wersją metody już opisanej jest wykorzystanie modelu wirtualnej rzeczywistości w postaci badania stosowania leku za pomocą pomieszczenia w wirtualnej rzeczywistości (VRAMMA, *Virtual Reality Apartment Medication Management Assessment*), której użyli Baker i wsp. [87, 88]. VRAMMA to wirtualny 4-pokojowy apartament składający się z salonu z interaktywnym zegarem i TV, sypialni, kuchni oraz łazienki z interaktywną apteczką. Po wyjaśnieniu zasad działania i sposobu poruszania się po wirtualnym mieszkaniu, uczestnicy otrzymali fikcyjny sposób dawkowania leków, które za 15 minut mieli zażyć z buteleczek umieszczonych w interaktywnej apteczce. W badaniu wzięło udział 25 osób leczących się z powodu schizofrenii i 16 osób z grupy kontrolnej. Uczestnicy byli także zbadani za pomocą narzędzia do oceny umiejętności stosowania leku (*medication management skills*), kilku testów neurokognitywnych i skali nasilenia objawów. Okazało się, że pacjenci w porównaniu z grupą kontrolną osób zdrowych robili więcej błędów dotyczących liczby wziętych pigułek, punktualności ich przyjmowania oraz rzadziej sprawdzali interaktywny zegar. W obrębie grupy pacjentów bez trudności dokonano podziału na przestrzegających i nieprzestrzegających zaleceń [88].

### Skale i inne metody samooceny

W odróżnieniu od większości metod wyżej wymienionych są to narzędzia mniej obiektywne, ale łatwe do zastosowania i tanie [85]. Haynes i wsp. podkreślają, że w przypadku terapii nadciśnienia tętniczego rozmowa z pacjentem stanowi prosty i użyteczny sposób oceny poziomu przestrzegania zaleceń [89]. Proste pytanie o poziom przestrzegania zaleceń skierowane do osób niewykazujących odpowiedzi na leczenie (także przy zmianie leku i wzroście dawki) wykryje więcej niż 50% pacjentów niestosujących się do zaleceń przy specyficzności wynoszącej 87%. Nawet jeśli pacjent przyznaje, że nie stosował się ściśle do ustalonego reżimu leczenia zwykle zawiąza swój poziom wypełniania zaleceń [41]. W ocenie Haynesa kluczowe pytanie brzmi: czy w okresie minionego tygodnia pominąłeś jakąś z zaleconych pigułek? Odpowiedź twierdząca może być ważnym sygnałem niezadowolającego poziomu przestrzegania zaleceń. Zawyżanie realizowania zaleceń przez pacjentów jest trudne do badania i stosunkowo słabo udokumentowane. Powodami dla których pacjenci zawiązają poziom realizacji zaleceń mogą być: trudność w przypominaniu sobie szczegółów dotyczących brania leków, próba zadowolenia lekarza, próba uniknięcia konfrontacji lub kombinacja powyższych czynników. Według autora, w codziennej praktyce lekarskiej właściwe i przydatne jest skupienie większej uwagi na pacjentach, którzy nie reagują (poprawą lub choćby nasileniem działań niepożądanych) na wzrost dawki leku oraz na tych, którzy nie zgłaszają się na umówione wizyty [41].

W artykule poświęconym metodom samooceny przestrzegania zaleceń okazało się, że na jakość uzyskanych informacji mają wpływ zadania postawione przez badającego:

- położenie nacisku na ilość, bez zwracania uwagi na jakość pożądanych zachowań (np. punktualność i rze-



telność informacji) skutkuje największym przeszacowaniem (badani zawyżyli ocenę o 23%; zawyżyło 69% osób),

- nacisk na znaczenie i rzetelność informacji skutkuje przeszacowaniem pośredniej wartości (o 12%; zawyżyło 53% badanych),
- najmniej zniekształcone jest przeszacowanie, gdy wymagamy od badanego dokładniejszego przypomnienia sobie rzeczywistych wydarzeń – np. pytając o plan dnia i jego interakcję z przyjmowaniem leku (odpowiednio: 7%; 40%).

Wyniki badania są bardzo ciekawe, choć nieliczna grupa badanych ogranicza możliwości uogólniania powyższych wyników. Za przypuszczalne przyczyny zniekształceń badacze uważają oczekiwania eksperymentatora i błędy w przypominaniu sobie [90].

Na końcu opiszę krótko wybrane skale samooceny przestrzegania zaleceń.

**Inwentarz postawy wobec leku (DAI, Drug Attitude Inventory)** [Hogan, Awad, Eastwood – 91]. Najbardziej znana ze skal samooceny. Początkowo złożona z 30 pozycji, ostatecznie ograniczona do 10, stanowi coś w rodzaju „złotego standardu”, do którego odwołują się nowsze skale samooceny i do którego są one porównywane [4, 85, 92, 93]. Powstała poprzez zestawienie opisów doświadczeń pacjentów leczących się neuroleptykami podawanymi z powodu schizofrenii. DAI-30 składa się z siedmiu podskal: subiektywna pozytywna, subiektywna negatywna, zdrowie/choroba, lekarz, kontrola, zapobieganie, szkodliwość.

Dziesięć stwierdzeń, które w największym stopniu różniły pacjentów współpracujących i niewspółpracujących w leczeniu, utworzyło skalę DAI-10. Polska wersja DAI (Kwestionariusz postawy wobec leku) została przygotowana i zbadana przez Murawca [94].

Skala pozwala ocenić odczucia pacjenta w stosunku do zlecanej farmakoterapii, określić jego poglądy związane ze zdrowiem, umiejscowienie kontroli w kwestii przyjmowania leku i obawy wobec potencjalnych działań niepożądanych leku. W badaniu Hogana i wsp. [91], spośród 150 pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii poprawnie do grup przestrzegających lub nieprzestrzegających zaklasyfikowano za pomocą DAI-30 89% pacjentów. Właściwości psychometryczne opisywanej skali są poddawane krytyce [85, 92].

**Kwestionariusz wypełniania zaleceń lekowych (MAQ, Medication Adherence Questionnaire)** [Morisky i wsp. – 95]. Skala składa się z czterech pytań:

1. Czy kiedykolwiek zapominasz wziąć lekarstwo?
2. Czy czasem jest ci obojętne, czy bierzesz lek czy nie?
3. Czy czasem przestajesz brać lek, gdy biorąc go poczujesz się lepiej?
4. Czy czasem przestajesz brać lek, gdy biorąc go poczujesz się gorzej?

Jest to narzędzie uniwersalne, nieprzeznaczone dla określonej grupy chorych. Kwestionariusz ten został zbadany na 400-osobowej losowo wybranej grupie osób z nadciśnieniem tętniczym. Wyniki uzyskane za pomocą MAQ korelowały z kontrolą ciśnienia tętniczego [1, 84] także po 2 i po 5 latach.

**Skala oceny wypełniania zaleceń lekowych (MARS, Medication Adherence Rating Scale)** [Thompson i wsp. – 85]. Skala przeznaczona do badania populacji chorych

z rozpoznąną psychozą. Stanowi złożenie DAI-10 i MAQ. Zawiera wszystkie elementy skali MAQ i sześć elementów skali DAI-10. Autorzy skali twierdzą, że skala ta w porównaniu z DAI ma lepsze właściwości psychometryczne. Jest to narzędzie o sprawdzonej rzetelności i trafności. Woźniak i Szafranski [96] porównali oba narzędzia – skalę DAI-10 i MARS stwierdzając, że polska wersja DAI ma gorsze właściwości psychometryczne niż polska wersja skali MARS. Ocenili MARS jako narzędzie o dobrej rzetelności i trafności, przydatne do oceny wypełniania zaleceń w leczeniu chorych na schizofrenię.

**Ocena wpływu leków (ROMI, Rating of Medication Influences – [4])** powstała w celu identyfikacji odczuwanych przez pacjentów trudności w kontynuowaniu leczenia neuroleptykiem. W zamyśle miała składać się z trzech części: (1) zgłaszanych przez pacjenta powodów stosowania się do zaleceń, (2) zgłaszanych przez pacjenta powodów niestosowania się do zaleceń, (3) dokonywanej przez badającego oceny czynników wpływających na współpracę pacjenta w leczeniu lub jej brak. Ostatecznie trzecia część została pominięta z powodu niezadowalających właściwości psychometrycznych [4].

**Kwestionariusz postaw wobec leczenia neuroleptycznego (ANT, Attitudes towards Neuroleptic Treatment – [93])** służy do ilościowej oceny postaw wobec leczenia neuroleptykami w trakcie pierwszego epizodu psychozy. Składa się z dziesięciu stwierdzeń dotyczących postaw i dwóch dotyczących wglądu. Ocen dokonuje się na skali analogowej (0–100 punktów). Badacze porównali wyniki uzyskane za pomocą opisywanego narzędzia z wynikami uzyskanymi za pomocą DAI-10. Wyniki okazały się zgodne. Wg autorów jest to narzędzie przydatne do oceny postaw pacjenta przed rozpoczęciem psychofarmakoterapii i w dalszych fazach leczenia [93].

**Krótką skalą oceny wypełniania zaleceń (BARS, Brief Adherence Rating Scale [77]),** to krótka, łatwa do zastosowania w warunkach gabinetu lekarskiego skala do pomiaru przestrzegania zaleceń lekarskich autorstwa Byerly’ego, Nakonezny’ego i Rusha. Składa się z czterech pozycji: 3 pytań i skali analogowej do oceny proporcji dawek przyjętych przez pacjenta w ostatnim miesiącu (0–100%). Skala analogowa służy do ostatecznej oceny przestrzegania zaleceń lekarza. Wspomniane trzy pytania zostały zapożyczone i zaadaptowane z dłuższego kwestionariusza oceny wypełniania zaleceń użytego w badaniu CATIE. Pytania dotyczą wiedzy pacjenta na temat ustalonego dawkowania i pominiętych dawek leków:

- *Pytanie 1.* liczba dawek przepisanych na dzień,
- *Pytanie 2.* liczba dni w ubiegłym miesiącu, w których pacjent nie wziął leku.
- *Pytanie 3.* liczba dni w ubiegłym miesiącu, w których pacjent wziął dawkę leku mniejszą niż zalecona.

Autorzy skali dokonali oceny właściwości psychometrycznych porównując wyniki osiągnięte za pomocą opisywanego narzędzia z wynikami osiągniętymi przy użyciu elektronicznego monitoringu. Wyniki uzyskane za pomocą obu narzędzi istotnie korelowały ze sobą. Skala, w ocenie jej autorów, odznacza się dobrą czułością (73%) i specyficznością (74%) w identyfikowaniu pacjentów ambulatoryjnych niebiorących leków (EM < 70%) [77].

Podsumowując, metody jakościowe (w tym skale samooceny) dają możliwość poznania motywacji i przekonań

pacjentów dotyczących przyjmowania leków. Oferują więc możliwość zrozumienia złożoności związanych z tym zachowań [97]. Istotną wadą metod jakościowej samooceny jest tendencja do zawyżania poziomu przestrzegania zaleceń [7].

## PORÓWNANIE METOD

W badaniu Remingtona i wsp. [28], przeprowadzonym z udziałem 52 pacjentów leczonych ambulatoryjnie, nieprzestrzeganie zaleceń oceniane za pomocą MEMS wyniosło 52%, deklarowane przez pacjentów – 3%, w ocenie lekarzy – 24%, a wynikające z liczenia pigułek – 25%. Badanie wykazało też, że klinicyści popełniali błędy w ocenie przestrzegania zaleceń przez swoich pacjentów zarówno błędnie oceniając pacjentów nieprzestrzegających jako przestrzegających (13 spośród 31, tj. 42%), jak i błędnie kwalifikując pacjentów przestrzegających – wg MEMS – jako nieprzestrzegających (4 z 9, tj. 44%) [28].

Byerly i wsp. [38] porównali poziom wypełniania zaleceń przez 3 kolejne miesiące za pomocą MEMS i oceny klinicysty dokonywanej w grupie osób chorych na schizofrenię lub psychozę schizoafektywną za pomocą 7-stopniowej skali (*Clinician Rating Scale*). Za pomocą MEMS nieprzestrzeganie stwierdzono u 12 spośród 25 pacjentów (48%), klinicyści nie stwierdzili natomiast ani jednego przypadku nieprzestrzegania swych zaleceń przy użyciu [38]. Także w innym badaniu Byerly'ego i wsp. [40], trwającym przez 6 miesięcy z udziałem 35 osób z rozpoznaniem schizofrenii i 26 z rozpoznaniem psychozy schizoafektywnej, poziom przestrzegania zaleceń był bardzo zależny od metody oceny – przez lekarza prowadzącego (7%), pacjenta (5%) i niezależnego badacza (*research assistant*) (54%), z pomiarem dokonany za pomocą elektronicznego monitoringu (57%). Rozbieżności pomiędzy oceną badacza i wynikami elektronicznego monitoringu wystąpiły w 36% przypadków [40]. W kolejnym badaniu z udziałem pacjentów z powyższymi rozpoznaniem, Byerly i wsp. porównali wyniki osiągnięte za pomocą nowej skali samooceny (BARS) z informacjami uzyskanymi za pomocą EM – uzyskano zbliżone wyniki [77].

Paes i wsp. konkludują, że liczenie pigułek i metody oparte na aptecznych bazach danych zawyżają poziom przestrzegania zaleceń w porównaniu z wynikami uzyskanymi za pomocą MEMS [98].

Villigan i wsp. [78] zbadali poziom przestrzegania zaleceń u 52 osób leczących się w trybie ambulatoryjnym z powodu schizofrenii za pomocą metod subiektywnych (samoocena pacjenta i ocena lekarza) i obiektywnych (liczenie pigułek, EM i poziom leku w surowicy). Okazało się, że dane uzyskane za pomocą liczenia pigułek i elektronicznego monitoringu wysoko korelowały ze sobą. Samoocena pacjenta i ocena dokonana przez lekarza słabo korelowały z metodą liczenia pigułek i EM. Poziom leku w surowicy nie korelował z żadną spośród użytych metod. Ze stanem klinicznym pacjenta najsilniej korelowały metody subiektywne, co pozwala sądzić, że w swej ocenie pacjenci i lekarze uwzględniają stan kliniczny. Badacze uznali, że pacjenci i ich lekarze nie są w stanie adekwatnie dokonać oceny przestrzegania zaleceń [78]. Także w badaniu Kapua i wsp. [60] klinicyści przeważnie niewłaściwie oceniali ilość błędów

popełnianych przez pacjentów przy przyjmowaniu leku. W badaniu z udziałem 566 pacjentów podstawowej opieki zdrowotnej, porównano wyniki samooceny ujawnionej w rozmowie telefonicznej z informacjami uzyskanymi z aptecznych baz danych. Stwierdzono wysoką zgodność obu metod [36]. W badaniu przeprowadzonym z udziałem chorych na padaczkę [27] EM okazał się narzędziem czulszym niż badanie poziomu leku we krwi, który pozostawał bez wyraźnego związku z przestrzeganiem zaleceń. Liczenie pigułek istotnie zawyżało poziom współpracy [27]. Walsh, Mandalia i Gazzard [99] w badaniu z udziałem 78 osób leczących się z powodu zakażenia wirusem HIV (czas trwania 1 miesiąc) stwierdzili, że opracowane przez badaczy narzędzie samooceny (MASRI, *Medication Adherence Self-Report Inventory*), pozwalało uzyskać wyniki zbliżone do tych, które uzyskano przy pomocy MEMS i liczenia pigułek. Wyniki korelowały także z poziomem wiremii (MASRI – 93,3%, MEMS – 92,9%, PC – 96,8%) [99]. Sumując, wydaje się, że w badaniach poświęconych wypełnianiu zaleceń żadnej z wykorzystywanych metod nie można uznać za „złoty standard”. Każda z metod ma swoje, czasem dość istotne ograniczenia [7]. Najczulszą metodą wykrywania nieprzestrzegania wydaje się EM, często traktowany jako metoda referencyjna.

## PODSUMOWANIE

Dychotomiczny podział na przestrzegających i nieprzestrzegających zaleceń zacierza istotne różnice pomiędzy różnymi zachowaniami pacjentów. Terminy te nie rozróżniają pacjentów, którzy nie realizują recept od tych, którzy okazjonalnie ominą pojedynczą pigułkę, biorą stałą, zredukowaną dawkę lekarstwa, przyjmują lekarstwa sporadycznie lub zupełnie ich nie biorą. Wszystkie opisane zachowania wynikają z różnych przyczyn i wymagają innych interwencji. Przykładowo, niewykupienie recepty może sygnalizować wcześniej nierozpoznaną (przez lekarza) barierę, w postaci zbyt wysokich kosztów leczenia. Rozwiązaniem problemu byłaby zamiana leku na tańszy odpowiednik [10]. Co ciekawe, w niektórych schorzeniach dawka leku mniejsza od zaleconej okazuje się dawką skuteczną. W kilku badaniach tego typu strategia nazwana została „inteligentnym nieprzestrzeganiem zaleceń” (*intelligent noncompliance*). Pacjent uzyskuje pożądaną redukcję objawów przy samodzielnej, jednostronnej redukcji dawki leku.

W badaniach epidemiologicznych poświęconych leczeniu nadciśnienia tętniczego okazało się, że 19% do 43% pacjentów utrzymuje prawidłowe wartości ciśnienia tętniczego, pomimo brania mniejszej od zaleconej dawki leków. W takich przypadkach to raczej zalecenia sformułowane przez lekarza a nie zachowanie pacjenta powinno ulec modyfikacji. Sugeruje to konieczność ostrożności w nadawaniu stygmatyzującej etykiety „nieprzestrzegającej zaleceń” osobie, która nie bierze każdej zaleconej pigułki [10]. Steiner i Earnest zauważają, że rozmowa – jedna z wielu metod pomiaru brania leków, jest jedynym narzędziem i sposobem zrozumienia motywacji pacjenta [10]. Osoby z przewlekłymi stanami chorobowymi często wyrażają obawy związane z zależnością od lekarza i leku, oraz eksperymentują z dawkami leków, by odzyskać poczucie samo-

kontroli [100, 101]. Cenią wskazówki farmakoterapeutyczne swojego lekarza, ale wykorzystują także sugestie podsuwane przez członków rodziny, znajomych i media [102]. Innymi słowy traktują zalecenia lekarza jako kliniczną wskazówkę, a nie leczniczy standard [103]. Bezpośrednie zapytanie o branie leków, z pewnością nie „wykryje” wszystkich pacjentów, którzy nie biorą leków zgodnie z zaleceniami, lecz może zapoczątkować owocną dyskusję [10].

Mimo że określone metody pomiaru przestrzegania zaleceń mogą być preferowane w konkretnej sytuacji klinicznej, połączenie wielu metod zwiększa rzetelność i trafność uzyskanych wyników [24, 32, 104].

Metody pośrednie i nieobiektywne, mimo że tak chętnie i szeroko krytykowane pozostają najłatwiej dostępnym, tanim i nieinwazyjnym sposobem dowiedzenia się od pacjenta, czy i jak udaje mu się realizacja ustalonego planu leczenia. Ważną zaletą metod samooceny jest, że dają podstawę do dialogu i dyskusji. Pacjent czarno na białym zapisuje, jaki jest jego stosunek do leczenia, w jakim stopniu wypełnia zalecenia farmakoterapeutyczne. Stosując tego typu metody opieramy się na zaufaniu do drugiej osoby, na przekonaniu, że poproszona o udzielenie istotnych dla procesu zdrowienia informacji dokona tego w sposób rzetelny i zgodny ze stanem faktycznym. Liczne badania, których wyniki tu przytoczono, wskazują na znaczną rozbieżność wyników uzyskanych za pomocą różnych metod oceny poziomu wypełniania zaleceń, ale raczej nie analizują ich znaczenia i przyczyn.

Traktowanie pacjenta jak podejrzanego, który jest „ślepdzony” za pomocą specjalistycznej aparatury, pomiarów stężeń leku we krwi czy detekcji znacznika w moczu, świadczy o naszej (lekarzkiej) nieumiejętności i niezdolności przekonywania, a także – może przede wszystkim – o bezradności. Zamiast tropić niesolidność pacjentów, czasem warto się zastanowić nad przyczynami takiego ich zachowania.

## PIŚMIENNICTWO

- Haynes RB. Introduction. In: Haynes RB, Taylor DW, Sackett DL, eds. *Compliance in Health Care*: Baltimore, Md: The Johns Hopkins University Press; 1979: 1–3.
- Sullivan G, Wells KB, Morgenstern H, Leake B. Identifying modifiable risk factors for rehospitalization: a case-control study of seriously mentally ill persons in Mississippi. *Am J Psychiatry* 1995; 152: 1749–56.
- Weiden PJ, Olfson M. Cost of relapse in schizophrenia. *Schizophr Bull* 1995; 21: 419–29.
- Weiden P, Rapkin B, Mott T, Zygmunt A, Goldman D, Horvitz-Lennon M, Frances A. Rating of Medication Influences (ROMI) Scale in Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 1994; 20(2): 297–310.
- John Urquhart. The odds of the three nons when an aptly prescribed medicine isn't working: non-compliance, non-absorption, non-response. *Br J Clin Pharmacol*. 2002; 54(2): 212–220.
- Kane JM, Borenstein M. Compliance in long term treatment of schizophrenia. *Psychopharmacol Bull* 1985; 21: 23–27.
- Liu H, Golin CE, Miller LG, Hays RD, Beck CK, Sanandaji S, et al. A comparison study of multiple measures of adherence to HIV protease inhibitors. *Ann Intern Med*. 2001; 134: 968–77.
- Diaz E, Levine HB, Sullivan MC, Sernyak MJ, Hawkins KA, Cramer JA, Woods SW. Use of the Medication Event Monitoring System to estimate medication compliance in patients with schizophrenia. *J Psychiatry Neurosci*. 2001; 26(4): 325–329.
- Corrigan PW, Libermann RP, Engel JD. From Noncompliance to Collaboration in the Treatment of Schizophrenia. *Hospital and Community Psychiatry* 1990; 41(11): 1203–1211.
- Steiner JF, Earnest MA. The language of medication-taking. *Ann Intern Med* 2000; 132: 926–930.
- Barber N. Should we consider non-compliance a medical error? *Qual Saf Health Care* 2002; 11: 81–84.
- Okuno J, Yanagi H, Tomura S. Is cognitive impairment a risk factor for poor compliance among Japanese elderly in the community? *Eur J Clin Pharmacol*. 2001; 57(8): 589–94.
- Van Putten T, May PRA, Marder SR. Response to antipsychotic medication: the doctor's and the consumer's view. *American Journal of Psychiatry* 1984; 14 (1): 16–19.
- Davidhizar R, McBride A. Teaching the client with schizophrenia about medication. *Patient Education and Counseling* 1985; 7: 137–145.
- Chandrasena R. Premature discharge. *Canadian Journal of Psychiatry* 1987; 32: 259–263.
- Boczkowski JA, Zeichner A, DeSanto N. Neuroleptic compliance among chronic schizophrenic outpatients: an intervention outcome report. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 1985; 53: 666–671.
- Chameides WA, Yamamoto J. Referral failures: a one year follow-up. *American Journal of Psychiatry* 1973; 130: 1157–1158.
- Whyte R. Psychiatric new-patient clinic non-attenders. *British Journal of Psychiatry* 1975; 127: 160–162.
- Axelrod S, Wetzler S. Factors associated with better compliance with psychiatric aftercare. *Hospital and Community Psychiatry* 1989; 40:397–401.
- Baeklund F, Lundwall L. Dropping out of treatment: a critical review. *Psychological Bulletin* 1975; 82: 738–783.
- Eisenthal S, Emery R, Lazare A, et al. „Adherence” and the negotiated approach to patienthood. *Archives of General Psychiatry* 1979; 36: 393–398.
- Babiker IE. Noncompliance in schizophrenia. *Psychiatr Dev*. 1986; 4(4): 329–37.
- Wetzels GEC, Nelemans PJ, Schouten JSAG, van Wijk BLG, Prins MH. All that glitters is not gold: a comparison of electronic monitoring versus filled prescriptions – an observational study. *BMC Health Serv Res*. 2006; 6: 8. Published online 2006 February 10.
- TurnerBJ, Hecht FM. Improving on a Coin Toss To Predict Patient Adherence to Medications. *Ann Intern Med*. 2001; 134: 1004–1006.
- Fleischhacker WM. Factors Influencing Compliance In Schizophrenia Patients. *J Clin Psychiatry* 2003; 64(suppl 16): 10–13.
- Fenton WS, Blyer CR, Heinssen RK: Determinants of medication compliance in schizophrenia: empirical and clinical findings. *Schizophrenia Bulletin* 1997; 23: 637–651.
- Cramer JA, Mattson RH, Prevey ML, Scheyer RD, Ouellette VL. How often is medication taken as prescribed? A novel assessment technique. *JAMA*. 1989 Jun 9; 261(22): 3273–7. Erratum in: *JAMA* 1989 Sep 15; 262(11): 1472. Comment in: *JAMA*. 1989 Oct 20; 262(15): 2091–2.
- Remington G, Kwon J, Collins A, Laporte D, Mann S, Christensen B. The use of electronic monitoring (MEMS) to evaluate antipsychotic compliance in outpatients with schizophrenia. *Schizophr Res*. 2007; 90 (1–3): 229–37.
- Lam YF, Velligan DI, DiCocco M, Ereshefsky L, Maples N, Castillo D, Archuletta D, Korell S, Miller AL. Comparative assessment of antipsychotic adherence by concentration monitoring, pill count and self report. *Schiz Res* 2003; 60(suppl) 313.
- Velligan DI, Yui-Wing Francis Lam3, Glahn DC, Barrett JA, Maples NJ, Ereshefsky L, Miller AL. Defining and Assessing Adherence to Oral Antipsychotics: A Review of the Literature. *Schizophrenia Bulletin* 2006 32(4): 724–742.
- Farmer KC. Methods for measuring and monitoring medication regimen adherence in clinical trials and clinical practice. *Clinical Therapeutics* 1999; 21(6): 1074–1090.

32. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to Medication. *N Engl J Med* 2005; 353(5): 487–497.
33. Feely M, Cooke J, Price D, Singleton S, Mehta A, Bradford L, Calvert R. Low-dose phenobarbitone as an indicator of compliance with drug therapy. *Br J Clin Pharmacol.* 1987; 24(1): 77–83.
34. Jeste SD, Patterson TL, Palmer BW, Dolder CR, Goldman S, Jeste DV. Cognitive predictors of medication adherence among middle-aged and older outpatients with schizophrenia. *Schizophr Res.* 2003; 63(1–2): 49–58.
35. Hutchison LC, Jones SK, West DS, Wei JY. Assessment of medication management by community-living elderly persons with two standardized assessment tools: a cross-sectional study. *Am J Geriatr Pharmacother.* 2006; 4(2): 144–53.
36. Pit Sw, Byles Je, Cockburn J. Accuracy Of Telephone Self-Report Of Drug Use In Older People And Agreement With Pharmaceutical Claims Data. *Drugs & Aging.* 2008; 25(1): 71–80.
37. Searles JS, Perrine MW, Mundt JC, Helzer JE. Self-report of drinking using touch-tone telephone: extending the limits of reliable daily contact. *Journal of Studies on Alcohol* 1995; 56(4): 375–382.
38. Byerly M, Fisher R, Whatley K, Holland R, Varghese F, Carmody T, Magouirk B, Rush AJ. A comparison of electronic monitoring vs. clinician rating of antipsychotic adherence in outpatients with schizophrenia. *Psychiatry Res.* 2005; 28; 133(2–3): 129–33.
39. Kampman O., Lethinen K., Lasilla V. The reliability of compliance assessments performed by doctors and patients during neuroleptic treatment: a comparison of compliance ratings *Acta Psychiatr Scand.* 2001; 104(4): 299–304.
40. Byerly MJ, Thompson A, Carmody T, Bugno R, Erwin T, Kashner M, Rush AJ. Validity of electronically monitored medication adherence and conventional adherence measures in schizophrenia. *Psychiatr Serv* 2007; 58(6): 844–7.
41. Haynes RB, McDonald HP, Garg AX. Helping Patients Follow Prescribed Treatment. *Clinical Applications. JAMA.* 2002; 288: 2880–2883.
42. Stephenson BJ, Rowe BH, Haynes RB, et al. Is this patient taking the treatment as prescribed? *JAMA* 1993; 269: 2779–2781.
43. Kane JM, Aguglia E, Altamura AC, Ayuso Gutierrez JL, Brunello N, Fleischhacker WW, Gaebel W, Gerlach J, Guelfi JD, Kissling W, Lapiere YD, Lindström E, Mendlewicz J, Racagni G, Carulla LS, Schooler NR. Guidelines for depot antipsychotic treatment in schizophrenia. European Neuropsychopharmacology Consensus Conference in Siena, Italy. *Eur Neuropsychopharmacol.* 1998; 8(1): 55–66.
44. Valenstein M, Copeland LA, Owen R, Blow FC, Visnic S. Adherence assessments and the use of depot antipsychotics in patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry.* 2001; 62(7): 545–51.
45. Barnes TR, Curson DA. Long-term depot antipsychotics. A risk-benefit assessment. *Drug Saf.* 1994; 10(6): 464–79.
46. Adams CE, Fenton MK, Quraishi S, David AS. Systematic meta-review of depot antipsychotic drugs for people with schizophrenia. *Br J Psychiatry.* 2001; 179: 290–9.
47. Walburn J, Gray R, Gournay K, Quraishi S, David AS. Systematic review of patient and nurse attitudes to depot antipsychotic medication. *Br J Psychiatry.* 2001; 179: 300–7.
48. Kane JM, Leucht S, Carpenter D, Docherty JP; Expert Consensus Panel for Optimizing Pharmacologic Treatment of Psychotic Disorders. *J Clin Psychiatry.* 2003; 64 Suppl 12: 5–19.
49. Marinis TD, Saleem PT, Glue P, Arnoldussen WJ, Teijeiro R, Lex A, Latif MA, Medori R. Switching to long-acting injectable risperidone is beneficial with regard to clinical outcomes, regardless of previous conventional medication in patients with schizophrenia. *Pharmacopsychiatry.* 2007; 40(6): 257–63.
50. Hare E, Willcox DRC. Do psychiatric in-patients take their pills? *Brit J Psychiat* 1967; 113: 1435–1439.
51. Wilson JD, Enoch MD. Estimation of drug rejection by schizophrenic in-patients, with analysis of clinical factors. *Brit J Psychiatry* 1967; 113: 209–211.
52. Willcox DRC, Path MC, Gillan R, Hare EH. Do psychiatric outpatients take their drugs? *Brit med J* 1965; 2: 790–792.
53. Roth HP, Caron HS, Hsi BP. Measuring intake of a prescribed medication. *Clin Pharmacol Ther* 1970; 11: 220–237
54. Epstein LH, Cluss PA. A behavioral medicine perspective on adherence to long-term medical regimens. *J Consult Clin Psychol* 1982; 50: 950–971.
55. Dahl SG. Pharmacokinetics of neuroleptic drugs and the utility of plasma level monitoring [review]. *Psychopharmacol Ser* 1988; 5: 34–46.
56. Van Putten T, Marder SR, Wirshing WC, Aravagiri M, Chabert N. Neuroleptic plasma levels. *Schizophr Bull.* 1991; 17(2): 197–216.
57. Riedel M, Schwarz MJ, Strassnig M, Spellmann I, Müller-Arends A, Weber K, Zach J, Müller N, Möller HJ. Risperidone plasma levels, clinical response and side-effects. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2005; 255(4): 261–8. Epub 2004 Nov 29.
58. Haynes RB, McDonald HP, Garg AX. Helping Patients Follow Prescribed Treatment. *Clinical Applications. JAMA.* 2002; 288: 2880–2883.
59. James M Perel JM. Compliance during Tricyclic Antidepressant Therapy: Pharmacokinetic and Analytical Issues. *Clin Chem* 1988; 34(5): 881–887.
60. Kapur S, Ganguli R, Ulrich R, Raghu U. Use of random-sequence riboflavin as a marker of medication compliance in chronic schizophrenics. *Schizophr Res* 1991; 6: 49–53.
61. T. Pullar, S. Kumar, H. Chrystyn, P. Rice, S. Peaker & M. Feely. The prediction of steady-state plasma phenobarbitone concentrations (following low-dose phenobarbitone) to refine its use as an indicator of compliance. *Br J Clin Pharmac* 1991; 32: 329–333.
62. Sikka R, Xia F, Aubert RE. Estimating Medication Persistence Using Administrative Claims Data. *Am J Manag Care.* 2005; 11: 449–457.
63. Hess LM, Raebel MA, Conner DA, Malone DC. Measurement of Adherence in Pharmacy Administrative Databases: A Proposal for Standard Definitions and Preferred Measures. *The Annals of Pharmacotherapy* 2006; 40(7): 1280–1288.
64. Hamilton RA, Briceland LL. Use Of Prescription-Refill Records To Assess Patient Compliance. *Am J Hosp Pharm.* 1992; 49(7): 1691–6.
65. Hassan M, Madhavan SS, Kalsekar ID, Makela EH, Rajagopalan K, Islam S, Kavookjian J, Miller LA. Comparing adherence to and persistence with antipsychotic therapy among patients with bipolar disorder. *Ann Pharmacother.* 2007; 41(11): 1812–8.
66. Steiner JF, Prochazka AV. The assessment of refill compliance using pharmacy records: methods, validity, and applications. *J Clin Epidemiol.* 1997; 50(1): 105–16
67. Rijcken CA, Tobi H, Vergouwen AC, De Jong-Van Den Berg LT. Refill rate of antipsychotic drugs: an easy and inexpensive method to monitor patients' compliance by using computerised pharmacy data. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2004; 13(6): 365–70.
68. Inciardi JF, Leeds AL. Assessing the utility of a community pharmacy refill record as a measure of adherence and viral load response in patients infected with human immunodeficiency virus. *Pharmacotherapy.* 2005; 25(6): 790–6.
69. Sclar DA, Chin A, Skaer TL, Okamoto MP, Nakahiro RK, Gill MA. Effect Of Health Education In Promoting Prescription Refill Compliance Among Patients With Hypertension. *Clin Ther.* 1991; 13: 489–495.
70. Dezii ChM. Persistence With Drug Therapy: A Practical Approach Using Administrative Claims Data. *Managed Care* February 2001, 42–45.
71. Briesacher BA, Andrade SE, Fouayzi H, Chan KA. Comparison of drug adherence rates among patients with seven different medical conditions. *Pharmacotherapy.* 2008; 28(4): 437–43.

72. Grossberg R, Zhang Y, Gross R. A time-to-prescription-refill measure of antiretroviral adherence predicted changes in viral load in HIV. *J Clin Epidemiol.* 2004; 57(10): 1107–10.
73. Svarstad BL, Shireman TI, Sweeney JK. Using drug claims data to assess the relationship of medication adherence with hospitalization and costs. *Psychiatr Serv.* 2001; 52(6): 805–11.
74. Brown DJ, Ellsworth A, Taylor JW. Identification of potentially noncompliant patients with a mailed medication refill reminder system. *Contemp Pharm Pract.* 1980; 3(4): 244–8.
75. Lee JY, Kusek JW, Greene PG, Bernhard S, Norris K, Smith D, Wilkening B, Wright JT Jr. Assessing medication adherence by pill count and electronic monitoring in the African American Study of Kidney Disease and Hypertension (AASK) Pilot Study. *Am J Hypertens.* 1996; 9(8): 719–25.
76. Mallion JM, Dutrey-Dupagne C, Vaur L, Genes N, Renault M, Elkik F, Baguet P, Boutelant S. Benefits of electronic pillboxes in evaluating treatment compliance of patients with mild to moderate hypertension. *J Hypertens.* 1996; 14(1): 137–44.
77. Byerly MJ, Nakonezny PA, Rush J. The Brief Adherence Rating Scale (BARS) validated against electronic monitoring in assessing the antipsychotic medication adherence of outpatients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *Schizophrenia Research* 2008; 100(1–3): 60–69.
78. Velligan DI, Wang M, Diamond P, Glahn DC, Castillo D, Bendle S, Lam YWF, Ereshefsky L, Miller AL. Relationships Among Subjective and Objective Measures of Adherence to Oral Antipsychotic Medications. *Psychiatr Serv* 2007; 58: 1187–1192.
79. Nakonezny PA, Byerly MJ, Rush AJ. Electronic monitoring of antipsychotic medication adherence in outpatients with schizophrenia or schizoaffective disorder: an empirical evaluation of its reliability and predictive validity. *Psychiatry Res.* 2008; 157(1–3): 259–63. Epub 2007 Nov 1.
80. Wagner GJ, Ghosh-Dastidar B. Electronic monitoring: adherence assessment or intervention? *HIV Clin Trials.* 2002; 3(1): 45–51.
81. Wendel CS, Mohler MJ, Kroesen K, Ampel NM, Gifford AL, Coons SJ. Barriers to use of electronic adherence monitoring in an HIV clinic. *Ann Pharmacother* 2001; 35(9): 1010–5.
82. Kozuki Y, Schepp KG. Visual-feedback therapy for antipsychotic medication adherence. *Int Clin Psychopharmacol.* 2006; 21(1): 57–61.
83. Cramer J, Rosenheck R, Kirk G, Krol W, Krystal J. Medication compliance feedback and monitoring in a clinical trial: predictors and outcomes. *Value Health* 2003; 6: 566–573.
84. Carroll ChC, Trappe TA. Personal Digital Video: A Method To Monitor Drug Regimen Adherence During Human Clinical Investigations. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology* 2006; 33(12): 1125–1127.
85. Thompson K, Kulkarni J, Sergejew AA. Reliability and validity of a new Medication Adherence Rating Scale (MARS) for the psychoses. *Schiz Res* 2000; 42: 241–247.
86. Patterson T.L., Lacro J., McKibbin C.L., Moscona S., Hughs T, Jeste D.V. Medication management ability assessment: results from a performance-based measure in older outpatients with schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 2002; 22(1): 11–9.
87. Kurtz MM, Baker E, Pearlson GD, Astur RS. A Virtual Reality Apartment as a Measure of Medication Management Skills in Patients With Schizophrenia: A Pilot Study. *Schizophr Bull* 2007; 33(5): 1162–70. Epub 2006 Sep 6.
88. Baker EK, Kurtz MM, Astur RS. Virtual reality assessment of medication compliance in patients with schizophrenia. *Cyberpsychol Behav.* 2006; 9(2): 224–9.
89. Haynes RB, Taylor DW, Sackett DL, Gibson ES, Bernholz CD, Mukherjee J. Can simple clinical measurements detect patient noncompliance? *Hypertension* 1980; 2: 757–764.
90. Finney JW, Putnam DE, Boyd ChB. Improving the accuracy of self-reports of adherence. *Journal of Applied Behavior Analysis* 1998; 31: 485–488.
91. Hogan TP, Awad AG, Eastwood R. A self reported scale predictive of drug compliance in schizophrenia, reliability and discriminative validity. *Psychol Med.* 1983; 13(1): 177–83.
92. Wolters HA, Knegtering R, Wiersma D, van den Bosch RJ. Evaluation of the Subjects' Response to Antipsychotics Questionnaire. *Int Clin Psychopharmacol* 2006; 21: 63–69.
93. Kampman O, Lehtinen K, Lassila V, Leinonen E, Poutanen O, Koivisto A. Attitudes towards neuroleptic treatment: reliability and validity of the attitudes towards neuroleptic treatment (ANT) questionnaire. *Schizophr Res.* 2000; 45(3): 223–34.
94. Murawiec S. Kwestionariusz postawy wobec leku – przedstawienie skali klinicznej. *Postępy Psychiatrii i Neurologii.* 1997; 6: 325–332.
95. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care.* 1986; 24(1): 67–74.
96. Woźniak A, Szafranski T. Medication Adherence Rating Scale (MARS) – nowa skala do oceny współpracy w leczeniu pacjentów ze schizofrenią. *Psychiatria Polska* 2004; 37(3): 313.
97. Dowell J, Hudson H. A qualitative study of medication-taking behaviour in primary care. *Fam Pract.* 1997; 14(5): 369–75.
98. Paes AH, Bakker A, Soe-Agnie CJ. Measurement of patient compliance. *Pharm World Sci.* 1998; 20(2): 73–7.
99. Walsh JC, Mandalia S, Gazzard BG. Responses to a 1 month self-report on adherence to antiretroviral therapy are consistent with electronic data and virological treatment outcome. *AIDS.* 2002; 16(2): 269–77.
100. Stone VE, Clarke J, Lovell J, Steger KA, Hirschhorn LR, Boswell S, et al. HIV/AIDS patients' perspectives on adhering to regimens containing protease inhibitors. *J Gen Intern Med.* 1998; 13: 586–93.
101. Smith MY, Rapkin BD, Morrison A, Kammerman S. Zidovudine adherence in persons with AIDS. The relation of patient beliefs about medication to self-termination of therapy. *J Gen Intern Med.* 1997; 12: 216–23.
102. Donovan JL. Patient decision making. The missing ingredient in compliance research. *Int J Technol Assess Health Care* 1995; 11: 443–55.
103. Eddy DM. Clinical decision making: from theory to practice. Designing a practice policy. Standards, guidelines, and options. *JAMA.* 1990; 263: 3077, 3081, 3084.
104. Sumartojo E. When tuberculosis treatment fails. A social behavioral account of patient adherence. *Am Rev Respir Dis.* 1993; 147(5): 1311–20.
105. Friemann K, Wciórka J. Compliance – przeżytek czy termin użyteczny. *Postępy Psychiatrii i Neurologii.* 2008; 17(4): 365–375.