

Współpraca pacjent–lekarz a farmakologiczne leczenie nadciśnienia tętniczego

Patient adherence and the pharmacological treatment of arterial hypertension

Menno Pruijm¹, Marie-Paule Schneider², Michel Burnier¹

¹Service of Nephrology and Hypertension, Department of Medicine, University Hospital of Lausanne, Lozanna, Szwajcaria

²Community Pharmacy, Department of Ambulatory Care & Community Medicine, University of Lausanne, Lozanna, Szwajcaria

Przedrukowano za zgodą z: *European Society of Hypertension Scientific Newsletter: Update on Hypertension Management 2010*; 11: No. 7 revised version

WPROWADZENIE

Były Naczelny Lekarz Stanów Zjednoczonych (*US Surgeon General*) — dr C. Everet Koop — powiedział, że „leki nie działają w przypadku pacjentów, którzy ich nie stosują”. To stwierdzenie bardzo trafnie obrazuje problem zachowania pacjentów z nadciśnieniem tętniczym związany z przyjmowaniem leków. Mimo że terapii przeciwnadciśnieniowej poddawana jest stale się zwiększająca liczba chorych, w praktyce klinicznej docelowe wartości ciśnienia tętniczego (BP, *blood pressure*) są osiągnięte zaledwie u 1/3 z nich [1, 2]. Stwierdzono, że niesystematyczne przyjmowanie leków (określane również jako nieprzestrzeganie zaleceń terapeutycznych lub brak współpracy pacjenta) jest jedną z głównych przyczyn nieprawidłowej kontroli BP u chorych z nadciśnieniem tętniczym [3]. Wyniki ana-

lizy badań monitorujących przestrzeganie zaleceń terapii farmakologicznej wskazują, że 9–37% pacjentów nie stosuje się do wytycznych leczenia przeciwnadciśnieniowego [4]. U chorych niewspółpracujących ryzyko występowania choroby układu sercowo-naczyniowego, w tym również udaru mózgu [5], jest wysokie i może być przyczyną generowania znacznych kosztów terapii związanych z możliwymi do uniknięcia hospitalizacjami, przedwczesną śmiercią, nieobecnością w pracy oraz zmniejszoną wydajnością [6].

DEFINICJE

W wytycznych *European Society of Hypertension*, opublikowanych w 2001 roku, określono stosowanie się do zaleceń lekarza (ang. *compliance*) jako stopień, w jakim pacjent podporządkowuje się medycznym poradom dotyczącym stylu życia, przestrzegania terminów wizyt w gabinecie lekarskim oraz przyjmowania przepisanych mu środków farmakologicznych [7]. W czasie ostatniego dziesięciolecia pojęcie „podporządkowanie” nabrało negatywnych konotacji, implikując jedynie posłuszeństwo w sto-

sunku do poleceń lekarza. Dlatego obecnie preferuje się stosowanie terminu „współpraca pacjenta w zakresie przestrzegania zaleceń terapeutycznych” (ang. *adherence*), chociaż wciąż pojęcie podporządkowania się zaleceniom terapii jest mocno zakorzenione zarówno w codziennej praktyce, jak i w piśmiennictwie medycznym. Stosowanie się do wytycznych terapii farmakologicznej określa się jako „stopień, w jakim zachowanie pacjenta w zakresie przyjmowania leków jest zgodne z zaleceniami lekarza” [8].

Można wyróżnić dwa główne elementy stosowania się do wytycznych terapii — wytrwałość oraz wykonywanie planu. Wytrwałość oznacza czas od momentu rozpoczęcia do zakończenia terapii, a wykonanie odnosi się do porównania przepisane sposobu dawkowania leków z ich rzeczywistym przyjmowaniem podczas leczenia. Ta druga definicja obejmuje pominięcie dawki oraz tak zwane wakacje od leków (≥ 3 dni bez przyjmowania środków farmaceutycznych) [9]. Wytrwałość określa się zwykle w ramach czasowych, a wykonanie — jako odsetek przepisanych

Adres do korespondencji:

Prof. Michel Burnier
Division of Nephrology and Hypertension
Centre Hospitalier Universitaire Vaudois
Rue du Bugnon 17, 1011 Lausanne
Switzerland
faks: + 41 21 314 11 39
e-mail: michel.burnier@chuv.ch

Copyright © by *European Society of Hypertension*
Tłumaczenie: Agnieszka Święcicka
Wydanie polskie: „Via Medica sp. z o.o.” sp.k.

dawek przyjętych przez pacjenta przez ustalony czas. W badaniach klinicznych stosowano różne definicje „prawidłowego” przestrzegania zaleceń, według których koresponduje ono z wykonaniem planu w 80–100%, zaś nieprawidłowe przestrzeganie to realizacja planu w stopniu poniżej 70–80% [4]. Należy zauważyć, że stosowanie się do zaleceń (wykonanie) może przewyższać normę 100%, ponieważ niektórym pacjentom zdarza się przyjmować dawkę większą od zalecanej. Jednak najlepszy poziom przestrzegania zaleceń lekarskich różni się u poszczególnych pacjentów i jest sprawą indywidualną, która zależy od stopnia nasilenia choroby. Dlatego ustalenie konkretnego progu nie ma żadnego klinicznego znaczenia w codziennej praktyce.

WYKRYWALNOŚĆ

Możliwość stwierdzenia przez lekarza, że pacjent nie przestrzega zaleceń terapii, cechuje statystycznie niska czułość (< 40%), ale wysoka swoistość (90%), co sugeruje, że lekarze prawidłowo rozpoznają właściwe przestrzeganie wytycznych leczenia, natomiast rzadziej wykrywają słabe stosowanie się do zaleceń [10]. Metody mające pomóc lekarzom w wykryciu nieprzestrzegania ich zaleceń przez pacjentów można podzielić na trzy kategorie: metody **subiektywne** (np. wywiad z pacjentem, zapiski chorych), metody **bezpośrednie** (np. analiza stężenia leków lub biologicznych markerów w płynach ustrojowych) oraz metody **pośrednie** (np. ocena odpowiedzi klinicznej pacjenta, wskaźników fizjologicznych — rytm serca u chorych leczonych β -adrenolitykami — liczenie tabletek w opakowaniach leków zwróconych przez pacjenta, powtórzenia recept, elektroniczna kontrola przy-

mowania środków farmakologicznych). Każda z wymienionych metod ma swoje wady i zalety. Na podstawie takich metod, jak liczenie tabletek oraz zapiski pacjentów, można przeszacować spożycie leków [11]. Dokumentacja powtórzeń recepty jest słusznym źródłem informacji dotyczących przyjmowania przez pacjenta przepisanych mu środków farmakologicznych jedynie wtedy, gdy baza danych jest kompletna. Natomiast metody dozowania leków dostarczają informacji tylko o ostatnich dawkach. Ponadto tymi metodami bardzo trudno jest stwierdzić, że pacjent nie w pełni wykonuje zalecenia lekarza. Dokładniejszy wgląd w szczegóły dotyczące zażywania leków przez chorych z nadciśnieniem tętniczym osiągnięto za pomocą elektronicznych pudełek z lekami, które umożliwiają codzienne monitorowanie przestrzegania zaleceń farmakoterapii poprzez rejestrowanie momentu każdego otwarcia pojemnika z tabletkami lub wyjęcia tabletki z opakowania [12]. Mimo kilku ograniczeń (metoda niebezpośrednia, stosunkowo droga, wymagająca wiedzy dotyczącej pakowania i generowania prawidłowych wyników) monitorowanie przestrzegania zaleceń lekarza za pomocą elektronicznego pudełka z lekami uznaje się za najlepszy sposób stwierdzenia braku współpracy pacjenta w przestrzeganiu zaleceń farmakoterapii i wzbogaciło wiedzę dotyczącą zachowania chorych związanego z przyjmowaniem leków oraz odnośnie do czynników ryzyka dotyczących tego zachowania [13].

CZYNNIKI RYZYKA NIEPRZESTRZEGANIA ZALECEŃ FARMAKOTERAPII

Trzeba pamiętać, że przestrzeganie wytycznych terapii farmakolo-

gicznej jest parametrem dynamicznym, co oznacza, że u tego samego pacjenta okres prawidłowego stosowania się do zaleceń może występować na przemian z etapem słabego ich przestrzegania zależnie od życiowych okoliczności. Pacjenci zazwyczaj lepiej przestrzegają wytycznych leczenia przed zbliżającym się terminem planowej wizyty klinicznej, ale po niej ponownie zaczynają gorzej się stosować do ustalonych zasad. Zjawisko to jest określane mianem przestrzegania zaleceń terapeutycznych „typu białego fartucha” (ang. *white coat adherence*) [14].

Dodatkowo wytrwałość pacjenta stopniowo się zmniejsza w czasie, a około połowa chorych przerywa terapię środkami przeciwnadciśnieniowymi w ciągu roku [15]. Warto zauważyć, że u pacjentów, którzy nie realizują schematu dawkowania leku (opuszczanie dawek, wakacje od leków, różne godziny przyjmowania), występuje najwyższe ryzyko wczesnego przerwania terapii [15].

Najczęstsze czynniki ryzyka nieprzestrzegania zaleceń terapeutycznych przedstawiono w tabeli 1. Niestety, żaden czynnik ryzyka ani ich kombinacja nie pozwoliły jeszcze lekarzom na pewną identyfikację pacjentów niestosujących się do ich zaleceń [16]. Ponadto, dwie obiecujące skale samodzielnych raportów pacjenta (*Hill-Bone Compliance to High Blood Pressure Therapy Scale* oraz *Morisky's Self-Reported Measure of Medication Adherence*) okazały się ostatnio nieprzydatne w zakresie przewidywania słabego przestrzegania zaleceń terapeutycznych [17]. Reasumując, po stwierdzeniu istnienia czynników ryzyka, takich jak wymienione w tabeli 1, lekarze powinni mieć świadomość prawdopodobnego nieprze-

Tabela 1. Czynniki ryzyka nieprzestrzegania zaleceń terapii przeciwnadciśnieniowej [13, 25, 26]

Związane z chorobą	Związane z pacjentem	Związane z lekarzem	Związane z terapią
Stan przewlekły	Negacja stanu zaawansowania choroby	Brak czasu	Złożoność schematu dawkowania
Bezobjawowość	Przekonania	Brak intensyfikacji terapii służącej osiągnięciu celu leczenia	Czas trwania leczenia
Brak natychmiastowych skutków braku wytrwałości lub niewykonywania zaleceń terapii	Młody wiek	Długi czas oczekiwania w gabinecie	Działania niepożądane
	Izolacja społeczna	Brak komunikacji między lekarzem, pacjentem a farmaceutą i brak zintegrowanej opieki	Koszty leczenia
	Choroba psychiczna	Brak szczegółowej wiedzy na temat nieprzestrzegania zaleceń terapii	
	Płeć męska		
	Niski poziom edukacji		
	Brak wiedzy na temat choroby		
	Brak zaangażowania w ustalenie planu leczenia		
	Opuszczanie wizyt kontrolnych		

Tabela 2. Badania, w których porównywano stopień wytrwałości pacjentów stosujących różne leki przeciwnadciśnieniowe [20, 27, 28]

Badanie	n	Wynik (wytrwałość)	Antagoniści receptora angiotensyny II	Inhibitory ACE	Antagoniści wapnia	Beta-adrenolityki	Diuretyki
Jones, 1995	10 222	6 miesięcy	ne	45%	41%	49%	41%
Blooms, 1998	21 723	Rok	64%	58%	50%	43%	38%
Caro, 1999	22 918	4,5 roku	ne	53%	47%	49%	40%
Morgan, 2004	82 824	Rok	56%	56%	52%	54%	49%
Perreault, 2005	21 011	3 lata	59%	58%	58%	57%	48%
Polluzzi, 2005	6043	3 lata	52%	43%	39%	47%	23%
Simons, 2008	48 690	33 miesiące	84%	84%	72%	ne	ne

ACE (angiotensin-converting enzyme) — konwertaza angiotensyny; ne (not evaluated) — nie oceniano

strzegania zaleceń terapeutycznych przez pacjenta, chociaż jest to możliwe również w przypadku braku jakichkolwiek czynników ryzyka [18].

PRZESTRZEGANIE ZALECEŃ TERAPEUTYCZNYCH W ZALEŻNOŚCI OD GRUPY LEKÓW PRZECIWNADCIŚNIENIOWYCH

Celem kilku przeprowadzonych badań było porównanie przestrzegania zaleceń terapeutycznych w zakresie przyjmowania leków z różnych grup. Zarys największych badań przedstawiono w tabeli 2. Większość tych danych jest retrospektywna i pochodzi z baz danych dotyczących wy-

pisywanych recept, które zapewniają informacje na temat wytrwałości pacjenta, ale nie na temat faktycznej realizacji schematu dawkowania. Mimo różnic w sposobie ich zaprojektowania badania te wskazują na tę samą tendencję — w przypadku antagonistów receptora angiotensyny II oraz inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin-converting enzyme*) wytrwałość pacjentów jest większa niż w przypadku antagonistów wapnia i β -adrenolityków, a najmniejszą wytrwałość chorzy wykazują w realizacji schematu dawkowania diuretyków. Główną raportowaną przyczyną przerwania farma-

koterapii jest brak jej zauważalnych efektów oraz występujące działania niepożądane [19]. Podsumowując, tabela 2 ukazuje, że odsetek pacjentów wytrwale realizujących schemat dawkowania zmniejszył się z czasem w odniesieniu do wszystkich grup leków, do poziomu około 50%. Większość chorych rezygnuje z terapii podczas pierwszych lat obserwacji. W dużych randomizowanych prospektywnych badaniach klinicznych wykazano wyższe wskaźniki wytrwałości pacjentów. Według tych badań przerwanie leczenia środkami farmakologicznymi zdarza się średnio w przypadku 15% osób przyjmujących

jących inhibitory ACE i 20% chorych przyjmujących β -adrenolityki, diuretyki lub antagonistów wapnia [20]. Jednak randomizowane badania kliniczne najprawdopodobniej nie są obiektywne, ponieważ do udziału w nich są wybierani pacjenci dobrze współpracujący. Nie można ponadto ekstrapolować wyników tych badań na populację leczoną w warunkach środowiskowych.

Niezależnie od zastosowanej grupy leków na uwagę zasługują niektóre aspekty związane z samą terapią. Wykazano, że pacjenci częściej przestrzegają zaleceń terapeutycznych, jeśli stosują lekki rano, a nie wieczorem, co prowadzi do częstszych pominięć dawki [15]. Dodatkowo, wyniki najnowszej metaanalizy uwzględniającej 9 badań (w tym 4 retrospektywne badania obejmujące chorych z nadciśnieniem tętniczym) oraz 20 242 pacjentów wykazały, że leczenie polegające na stosowaniu kombinacji stałych dawek zmniejsza ryzyko nieprzestrzegania zaleceń terapeutycznych o 24% (iloraz szans 0,76; 95-proc. przedział ufności 0,71–0,81; $p < 0,0001$) w populacji pacjentów z nadciśnieniem tętniczym [21].

ZALECENIA DOTYCZĄCE POPRAWY PRZESTRZEGANIA ZALECEŃ LEKARZA

Żadna pojedyncza interwencja nie poprawiła znacząco zachowania pacjentów związanego ze stosowaniem leków ze względu na fakt, że na przestrzeganie zaleceń terapeutycznych wpływa wiele różnych czynników. Warto zauważyć, że większość badań na tym polu ma charakter obserwacyjny; randomizowane badania kontrolowane są trudne do przeprowadzenia (np. nie można ich prowadzić metodą ślepej próby) i rzadkie.

Strategie, które okazały się skuteczne, są najczęściej złożone i niełatwe do długoterminowego stosowania [22]. Ważne jest indywidualne dopasowanie metod zwiększających stopień przestrzegania zaleceń terapii, ponieważ metoda skuteczna w przypadku jednego pacjenta może nie skutkować u innego. Z doświadczenia autorów wynika, że dla lekarzy klinycystów najistotniejsze jest uwzględnianie możliwości nieprzestrzegania przez pacjentów zaleceń lekarskich w przypadku widocznej nieskuteczności leku przed zwiększeniem jego dawki oraz ocena przestrzegania zaleceń w przypadku jakichkolwiek wątpliwości. Potwierdzenie nieprzestrzegania wytycznych leczenia powinno skutkować poszukiwaniem jego przyczyn oraz możliwych strategii służących poprawie długoterminowej współpracy między pacjentem a lekarzem w zakresie stosowania środków farmaceutycznych. Wspólnie z pacjentem powinno się również jasno wyznaczyć cele leczenia [23].

Chorzy z natury powściągliwie przekazują informacje o nieprzestrzeganiu zaleceń terapeutycznych, aby zadowolić swojego lekarza, zwłaszcza jeśli czują się źle kontrolowani. Aby zmniejszyć ryzyko nieprzestrzegania ustalonych wytycznych, lekarz powinien rozmawiać na ten temat ze swoim pacjentem przy okazji włączenia pierwszego leku przeciwnadciśnieniowego oraz wracać do tego zagadnienia podczas wybranych wizyt. Ponadto, system ochrony zdrowia powinien ewoluować i zasadne jest podjęcie próby rozwiązania tego długoterminowego problemu w sposób interdyscyplinarny poprzez wzmocnienie idei zintegrowanej opieki medycznej między wszystkimi zaangażowanymi pracownikami medycznymi, którzy powinni

być edukowani w klinicznej dziedzinie nieprzestrzegania zaleceń farmakoterapeutycznych oraz w zakresie umiejętności komunikacyjnych [24]. W rzeczywistości chorzy przeżywają wiele indywidualnych lub uwarunkowanych kulturowo wątpliwości dotyczących leczenia przeciwnadciśnieniowego, które są istotną kwestią w ich życiu i powinny być szczegółowo wyjaśnione przez wyszkolony personel medyczny. Na podstawie dostępnego nowoczesnego piśmiennictwa oraz doświadczenia klinicznego można sformułować kilka zaleceń polegających głównie na optymalizacji wszystkich czynników związanych z nieprzestrzeganiem zaleceń terapii [13, 15, 18].

Czynniki dotyczące pacjenta

- Poszerzać wiedzę pacjenta na temat jego choroby oraz działania terapii i zachęcać do udziału w zajęciach informacyjnych.
- Angażować chorego w podejmowanie decyzji oraz monitorowanie (domowe pomiary BP).
- Zachęcać rodzinę i przyjaciół do udzielania choremu emocjonalnego i praktycznego wsparcia.
- Zachęcać pacjenta do wdrażania terapii niefarmakologicznej, takiej jak zmiana stylu życia.

Czynniki leżące po stronie lekarza

- W przypadku braku skuteczności przepisanych leków mieć świadomość, że pacjent może nie przestrzegać zaleceń farmakoterapii.
- Ustalić cele leczenia.
- Dostosować leczenie oraz wsparcie w przestrzeganiu wytycznych terapii do indywidualnych potrzeb pacjenta.
- Dzielić odpowiedzialność za kontrolę leczenia oraz mieć wgląd w codzienną organizację pacjenta.

- Utrzymywać kontakt z pacjentami, którzy opuszczają wizyty.
- Podejmować bliższą współpracę z farmaceutami.

Czynniki związane ze środkami farmakologicznymi

- Zachęcać pacjentów do stosowania systemów przyjmowania leków.
- Wybierać środki o korzystnym profilu działań niepożądanych oraz długim okresie półtrwania w osoczu.
- Stosować raczej terapię skojarzoną niż terapię pojedynczym lekiem w dużej dawce.
- Ustalać dawkowanie indywidualnie; pacjenci zwykle preferują przyjmowanie leków rano.
- Unikać złożonych sposobów dawkowania (kilka razy dziennie).
- Uwzględnić koszty terapii i możliwość refundacji.

Czynniki leżące po stronie środowiska medycznego

- Zorganizować pacjentom dogodną opiekę medyczną.
- Promować zintegrowaną ambulatoryjną opiekę medyczną między wszystkimi ośrodkami ochrony zdrowia, zwłaszcza lekarzami i farmaceutami.
- Poprawić poziom edukacji pracowników służby zdrowia w zakresie przestrzegania przez pacjentów wytycznych farmakoterapii oraz w dziedzinie umiejętności komunikacyjnych.

WNIOSKI

Przestrzeżenie wytycznych terapii farmakologicznej jest kluczowe w osiągnięciu optymalnej kontroli BP. Obniża ryzyko występowania niekorzystnych zdarzeń sercowo-na-

czyniowych oraz koszty związane z występowaniem nadciśnienia tętniczego. Identyfikacja pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, którzy słabo stosują się do zasad leczenia farmakologicznego, jest trudna. Powinno się więc tworzyć programy w celu identyfikacji tych chorych oraz wspierania długoterminowego przestrzegania zasad terapii. Ponadto, istnieje potrzeba podjęcia kompleksowych interwencji, w których stosuje się kognitywne, behawioralne i afektywne strategie dostosowane do indywidualnych potrzeb chorego. Podstawą takich interwencji powinna być obiektywna i rzetelna ocena zachowania pacjenta związanego z przyjmowaniem leków, a same interwencje powinny być poddane skrupulatnym testom podczas dobrze zaprojektowanych badań klinicznych.

PIŚMIENNICTWO

1. Ong K.L., Cheung B.M., Man Y.B., Lau C.P., Lam K.S. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension among United States adults 1999–2004. *Hypertension* 2007; 49: 69–75.
2. Wolf-Maier K., Cooper R.S., Kramer H. i wsp. Hypertension treatment and control in five European countries, Canada, and the United States. *Hypertension* 2004; 43: 10–17.
3. Chobanian A.V., Bakris G.L., Black H.R. i wsp. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003; 42: 1206–1252.
4. Wetzels G.E., Nelemans P., Schouten J.S., Prins M.H. Facts and fiction of poor compliance as a cause of inadequate blood pressure control: a systematic review. *J. Hypertens.* 2004; 22: 1849–1855.
5. Baune B.T., Aljeesh Y.I., Bender R. The impact of non-compliance with the therapeutic regimen on the development of stroke among hypertensive men and women in Gaza, Palestine. *Saudi Med. J.* 2004; 25: 1683–1688.
6. Hodgson T.A., Cai L. Medical care expenditures for hypertension, its complications, and its comorbidities. *Med. Care* 2001; 39: 599–615.
7. Mallion J.M., Schmitt D. Patient compliance in the treatment of arterial hypertension. *J. Hypertens.* 2001; 19: 2281–2283.
8. World Health Organization. Adherence to long-term therapies. Evidence for action 2003. World Health Organization, Geneva. Dostępne na: http://www.who.int/chronic_conditions/adherencereport/en/index.html.
9. Vrijens B., Urquhart J. Patient adherence to prescribed antimicrobial drug dosing regimens. *J. Antimicrob. Chemother.* 2005; 55: 616–627.
10. Burnier M., Santschi V., Favrat B., Brunner H.R. Monitoring compliance in resistant hypertension: an important step in patient management. *J. Hypertens. Suppl.* 2003; 21: S37–S42.
11. Waeber B., Burnier M., Brunner H.R. Compliance with antihypertensive therapy. *Clin. Exp. Hypertens.* 1999; 21: 973–985.
12. Kruse W., Weber E. Dynamics of drug regimen compliance — its assessment by microprocessor-based monitoring. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1990; 38: 561–565.
13. Burnier M. Medication adherence and persistence as the cornerstone of effective antihypertensive therapy. *Am. J. Hypertens.* 2006; 19: 1190–1196.
14. Cramer J.A., Scheyer R.D., Mattson R.H. Compliance declines between clinic visits. *Arch. Intern. Med.* 1990; 150: 1509–1510.
15. Vrijens B., Vincze G., Kristanto P., Urquhart J., Burnier M. Adherence to prescribed antihypertensive drug treatments: longitudinal study of electronically compiled dosing histories. *BMJ* 2008; 336: 1114–1117.
16. Steiner J.F., Ho P.M., Beaty B.L. i wsp. Sociodemographic and clinical characteristics are not clinically useful predictors of refill adherence in patients with hypertension. *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes* 2009; 2: 451–457.
17. Koschack J., Marx G., Schnakenberg J., Kochen M.M., Himmel W. Comparison of two self-rating instruments for medication adherence assessment in hypertension revealed insufficient psychometric properties. *J. Clin. Epidemiol.* 2010; 63: 299–306.
18. Osterberg L., Blaschke T. Adherence to medication. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353: 487–497.
19. Ambrosioni E., Leonetti G., Pessina A.C., Rappelli A., Trimarco B., Zanchetti A. Patterns of hypertension management in Italy: results of a pharmacoepidemiological survey on antihypertensive therapy. Scientific Committee of the Italian Pharmacoepidemiological Survey on Antihypertensive Therapy. *J. Hypertens.* 2000; 18: 1691–1699.
20. Jones J.K., Gorkin L., Lian J.F., Staffa J.A., Fletcher A.P. Discontinuation of and changes in treatment after start of new courses of antihypertensive drugs: a study of a United Kingdom population. *BMJ* 1995; 311: 293–295.
21. Bangalore S., Kamalakkannan G., Parkar S., Messerli F.H. Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis. *Am. J. Med.* 2007; 120: 713–719.
22. Haynes R.B., Ackloo E., Sahota N., McDonald H.P., Yao X. Interventions for enhancing medication adherence. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2008; CD000011.
23. National Institute for Health and Clinical Excellence. Medicines adherence: involving patients in de-

- cisions about prescribed medicines and supporting adherence. NICE Clin. Guideline 76. January 2009. Dostępne na: <https://www.nice.org.uk/nice-media/pdf/CG76NICE>.
24. Carter B.L., Rogers M., Daly J., Zheng S., James P.A. The potency of team-based care interventions for hypertension: a meta-analysis. *Arch. Intern. Med.* 2009; 169: 1748–1755.
 25. Curtin R.B., Svarstad B.L., Andress D., Keller T., Sacksteder P. Differences in older versus younger hemodialysis patients' noncompliance with oral medications. *Geriatr. Nephrol. Urol.* 1997; 7: 35–44.
 26. Claxton A.J., Cramer J., Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin. Ther.* 2001; 23: 1296–1310.
 27. Pruijm M.T., Maillard M.P., Burnier M. Patient adherence and the choice of antihypertensive drugs: focus on lercanidipine. *Vasc. Health Risk Manag.* 2008; 4: 1159–1166.
 28. Perreault S., Lamarre D., Blais L. i wsp. Persistence with treatment in newly treated middle-aged patients with essential hypertension. *Ann. Pharmacother.* 2005; 39: 1401–1408.