

Przyczyny złej współpracy lekarz–pacjent w terapii przewlekłej

Aldona Kubica¹, Anna Ratajska², Władysław Sinkiewicz²,
 Grzegorz Grzešek³, Iwona Świątkiewicz⁴, Elżbieta Grzešek⁵, Aleksander Goch¹

¹Katedra i Zakład Promocji Zdrowia *Collegium Medicum* w Bydgoszczy,
 Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

²II Katedra i Klinika Kardiologii *Collegium Medicum* w Bydgoszczy,
 Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

³Katedra i Klinika Kardiologii i Chorób Wewnętrznych *Collegium Medicum* w Bydgoszczy,
 Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

⁴I Katedra i Klinika Kardiologii *Collegium Medicum* w Bydgoszczy,
 Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

⁵Katedra i Klinika Pediatrii, Hematologii i Onkologii *Collegium Medicum* w Bydgoszczy,
 Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

Streszczenie

W piśmiennictwie wskazuje się różne czynniki ograniczające adherence pacjentów. Niski poziom wykształcenia i podeszły wiek, szczególnie u kobiet, zwiększają prawdopodobieństwo przerywania leczenia wśród chorych po zawale serca. Przyczynami nieprzestrzegania zaleceń lekarskich mogą być także objawy uboczne terapii, niewystarczające instrukcje, problemy pacjentów z pamięcią, status finansowy uniemożliwiający kupienie leków, brak zgody na leczenie oraz złe stosunki między pacjentem a personelem medycznym. Ponadto podnosi się znaczenie innych czynników ograniczających adherence pacjentów, takich jak: polipragmazja, ograniczona umiejętność czytania, schorzenia bezobjawowe bądź skąpoobjawowe (np. hiperlipidemia, nadciśnienie, osteoporoza), niedostateczne wsparcie, depresja.

Śmiertelność, incydenty sercowo-naczyniowe, konieczność wykonywania zabiegów lub dodatkowych hospitalizacji to powszechnie przyjęte, obiektywne kryteria pozwalające naukowo ocenić skuteczność stosowanej terapii. Natomiast ocena skuteczności tej samej terapii, przeprowadzana przez pacjenta, uwzględnia, a często stawia na pierwszym miejscu, inne, subiektywne kryteria, takie jak dolegliwości fizyczne i różne sfery funkcjonowania organizmu, co implikuje jego stosunek do zaleconego sposobu leczenia, a w konsekwencji adherence. (Folia Cardiologica Excerpta 2010; 5, 2: 78–83)

Słowa kluczowe: *adherence, terapia przewlekła*

W Polsce oraz innych krajach rozwiniętych ludzie żyją coraz dłużej. Niestety, dłuższe życie wiąże się nierozłącznie z częstszym występowaniem chorób przewlekłych oraz współwystępowaniem

różnych schorzeń. Wolff i wsp. szacują, że aż około 65% osób powyżej 65. roku życia cierpi z powodu dwóch lub więcej chorób przewlekłych [1]. Współistnienie przewlekłych schorzeń nie tylko wpływa

Adres do korespondencji: Dr n. med. Aldona Kubica, Katedra i Zakład Promocji Zdrowia, *Collegium Medicum* w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, ul. Techników 3, 85–801 Bydgoszcz, e-mail: kizpromzdr@cm.umk.pl

na rokowanie, ale także utrudnia współpracę między lekarzem a pacjentem, między innymi z powodu konieczności jednoczesnego stosowania wielu leków [2, 3].

W piśmiennictwie coraz więcej uwagi poświęca się zjawisku *adherence*, czyli realizacji planu terapeutycznego przez pacjentów. Za pomocą naukowego przeglądu prac opublikowanych przez Munger i wsp. [4] usystematyzowano wiedzę na temat zidentyfikowanych czynników, które wpływają na skuteczność realizacji planu terapeutycznego przez pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. Ocenia się, że zaledwie 59% chorych przyjmuje leki i jedynie 34% spośród nich osiąga cel terapeutyczny [5].

W piśmiennictwie wskazuje się różne czynniki ograniczające *adherence* pacjentów. Cotter i wsp. [6] stwierdzili, że niski poziom wykształcenia i starszy wiek, szczególnie u kobiet, zwiększają prawdopodobieństwo przerwania leczenia wśród chorych po zawale serca. Haynes i wsp. [7] uważają, że przyczynami nieprzebrzegania zaleceń lekarskich są: występowanie objawów ubocznych terapii, niewystarczające instrukcje, problemy pacjentów z pamięcią, status finansowy uniemożliwiający kupienie leków, brak zgody na leczenie oraz złe stosunki między pacjentem a personelem medycznym. Autorzy w wielu publikacjach wskazują na znaczenie innych czynników ograniczających *adherence* pacjentów: Austin [8] — polipragmazja; Murray i wsp. [9] — ograniczona umiejętność czytania; Schedlbauer i wsp. [10], Schroeder i wsp. [11] oraz Gold i wsp. [12] — schorzenia bezobjawowe bądź skąpoobjawowe (np. hiperlipidemia, nadciśnienie, osteoporoza); Gallant [13] — niedostateczne wsparcie, DiMatteo i wsp. [14] — depresja.

Jednym z czynników, które wpływają na realizację planu terapeutycznego, jest wiek pacjentów [4]. W badaniach chorych powyżej 65. roku życia wykazano, że w tej grupie tylko około 20% badanych cechowało dobre *adherence* [15]. Należy jednak zwrócić uwagę na fakt, że wraz z wiekiem wzrastała liczba leków stosowanych z różnych powodów, co zapewne nie pozostawało bez wpływu na chęć pacjentów do współpracy [16]. Tę hipotezę potwierdzają wyniki retrospektywnego kohortowego badania *Pennsylvania Pharmaceutical Assistance Contract for the Elderly* (PACE). W analizie regresji logistycznej stwierdzono, że u starszych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym przestrzeganie programu terapeutycznego było gorsze w przypadku współistnienia astmy lub przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (OR = 0,43), depresji (OR = 0,5), zaburzeń żołądkowo-jelitowych (OR = 0,59) lub chorób stawów (OR = 0,63), w przeciwieństwie do osób

z nadciśnieniem, ale bez schorzeń towarzyszących (OR = 1,0) [17]. Jednocześnie wykazano, że polipragmazja ujemnie oddziałuje na przestrzeganie zaleceń lekarskich, ponieważ pacjenci często nie rozumieją przyczyn złożoności stosowanego leczenia oraz mają kłopoty z zapamiętaniem, dostosowaniem się i przestrzeganiem schematu przyjmowania leków [18–20].

Ponadto chorzy w podeszłym wieku częściej przyjmowali, zgodnie z zaleceniami, inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin converting enzyme*) oraz antagonistów wapnia, natomiast w przypadku β -adrenolityków i diuretyków przestrzeganie planu terapeutycznego było gorsze [21, 22]. Wydaje się, że przynajmniej częściowo zjawisko to można wytłumaczyć potencjalnymi działaniami niepożądanymi w przypadku leków β -adrenolitycznych oraz uciążliwością leczenia wynikającą ze stosowania diuretyków. Występowanie niekorzystnych objawów ubocznych terapii ma niewątpliwie wpływ na nieprzebrzeganie planu terapeutycznego. Efekt ten jest łatwy do zaobserwowania w leczeniu nadciśnienia tętniczego. Występowanie uczucia ziębnienia kończyn oraz impotencji po stosowaniu β -adrenolityków lub konieczności częstszego oddawania moczu po diuretykach są typowymi przykładami przyczyn przerwania leczenia [4]. Bardzo ciekawe i ważne w aspekcie wyboru leków z poszczególnych grup są wyniki retrospektywnej analizy przeprowadzonej przez Medicaid [23]. Wśród chorych z nadciśnieniem tętniczym przewlekłe leczonych, *adherence*, definiowany jako odsetek osób przyjmujących leki zgodnie z zaleceniami, różni się znacząco: dla α -adrenolityków wynosi 11%, dla β -adrenolityków — 30%, dla antagonistów wapnia — 39%, dla inhibitorów ACE — 44%, a dla diuretyków tiazydowych — 46% [23]. W innych badaniach wykazano, że *adherence* jest zdecydowanie lepsze przy stosowaniu antagonistów receptora angiotensynowego i wynosi 63–71% [24–26].

Negatywny wpływ współistnienia różnych schorzeń na przestrzeganie zaleceń lekarskich potwierdzają inni autorzy [27–29]. Niekiedy leczenie jednej choroby może negatywnie wpływać na leczenie innego schorzenia — nie tylko w wyniku różnego czasu przyjmowania leków oraz ich liczby, ale także poprzez interakcje lekowe [2, 30].

Innym czynnikiem, który w istotny sposób może wpływać na efektywność realizacji planu terapeutycznego przez pacjentów, jest długość działania leków, a w konsekwencji częstość ich stosowania. W wielu schorzeniach nieprzyjęcie nawet pojedynczych dawek krótkodziałających leków może powodować poważne objawy uboczne.

W przypadku nadciśnienia tętniczego, poza gorszą kontrolą ciśnienia krwi, pominięcie pojedynczych dawek krótkodziałających inhibitorów ACE, antagonistów wapnia, β -adrenolityków może prowadzić do pojawienia się „efektu z odbicia” i znacznego wzrostu ryzyka wystąpienia ostrych zespołów wieńcowych (względne ryzyko $RR = 4,60$) [31]. Te dane pokazują jednoznacznie, jak ważny może być dobór konkretnego preparatu w aspekcie potencjalnych konsekwencji nieprzestrzegania realizacji planu terapeutycznego.

Koszty leczenia mogą także stanowić istotną barierę w realizacji planu terapeutycznego dla wielu pacjentów. W analizie przeprowadzonej w Stanach Zjednoczonych przez Medicaid wykazano, że mieszkańcy stanów, w których jest wymagane współpłacenie za leki, realizują znacznie mniej recept niż mieszkańcy stanów, w których nie ma współpłacenia. W przypadku osób oceniających swój stan zdrowia jako dobry różnica wynosi aż 40%, natomiast wśród osób oceniających swój stan zdrowia jako zły, różnica sięga — 27% [32]. Innym czynnikiem ekonomicznym modyfikującym współpracę z chorymi oraz skuteczność stosowanej terapii jest dostępność leków z tych samych grup, które są tańsze, lecz gorzej tolerowane, a często także mniej skuteczne [33].

W populacjach wieloetnicznych jednym z czynników, które trzeba brać pod uwagę w aspekcie oceny *adherence*, są różnice etniczne. W badaniach przeprowadzonych w Stanach Zjednoczonych wśród chorych z nadciśnieniem tętniczym wykazano istotne różnice w osiąganiu celu terapeutycznego między różnymi populacjami. Odsetek pacjentów leczonych nieskutecznie był znamienne wyższy wśród Amerykanów pochodzenia afrykańskiego (35%, $p < 0,0001$), osób pochodzenia chińskiego (33%, $p = 0,003$) oraz Latynosów (32%, $p = 0,0005$) niż u osób białych (24%) [34]. W innym badaniu współpraca z lekarzem wyrażona przyjmowaniem zalecanych leków była zdecydowanie najgorsza w populacji latynoskiej w porównaniu z białymi i Afroamerykanami. Te odmienności były niezależne od różnic demograficznych, statusu socjoekonomicznego, posiadania ubezpieczenia zdrowotnego, stanu zdrowia oraz czynników ryzyka [35]. Prawdopodobnie biegłość w posługiwaniu się językiem, przekonania kulturowe oraz stosunek do opieki zdrowotnej mogą mieć istotny wpływ na przestrzeganie zaleceń lekarskich [36].

Niezależnie od różnic etnicznych w przeprowadzonych badaniach wykazano, że we wszystkich populacjach *adherence* było zdecydowanie niższe wśród kobiet w porównaniu z mężczyznami [17, 37, 38].

Coraz liczniejszą grupę stanowią chorzy po przezskórnych zabiegach interwencyjnych na tętnicach wieńcowych. Relatywnie niewielka inwazyjność tej metody oraz zazwyczaj natychmiastowe ustąpienie dolegliwości wieńcowych po zabiegu powodują, że zabiegi te są niezwykle atrakcyjną opcją terapeutyczną zarówno dla lekarza, jak i pacjenta. Ta zaleta angioplastyki może jednak paradoksalnie stać się jej wadą. Nie w pełni uświadomieni pacjenci łatwo zapominają o ciągle istniejącym zagrożeniu [39–41]. W australijskim badaniu przeprowadzonym w grupie 234 osób 3 miesiące po zabiegu przezskórnej angioplastyki wieńcowej, aż 42% leczonych uważało, że zastosowane leczenie całkowicie uwolniło ich od choroby wieńcowej, zmniejszając tym samym motywację do kontynuacji farmakoterapii oraz, często trudnej, modyfikacji czynników ryzyka, na przykład rzucenia palenia czy walki z otyłością [40]. Świadomość pacjentów, że zabieg „w razie czego” można powtórzyć, także nie sprzyja podejmowaniu wysiłków w zakresie prewencji wtórnej. Dlatego właśnie, zdaniem autorów, niezbędna jest skuteczniejsza edukacja zdrowotna chorych po interwencjach wieńcowych [40]. Jednak pytanie, czy poprawa poziomu wiedzy pacjentów przekłada się na praktyczne zmiany stylu życia, nie znajduje jednoznacznej odpowiedzi [41].

Adherence pacjentów jest bardzo zróżnicowany w różnych populacjach. W niemieckim rejestrze prowadzonym przez *German Stroke Data Bank* w grupie 3420 chorych po udarze mózgu, po 3 miesiącach kwas acetylosalicylowy zgodnie z zaleceniami przyjmowało nadal 96% pacjentów, a po roku — 92,6% badanych. Dla klopidogrelu odsetek przyjmujących lek również był dość wysoki i wynosił odpowiednio: 85,2 i 77,4% [42].

Dane z dwóch prospektywnych badań klinicznych — *Dutch TIA Trial* i *Stroke Prevention In Reversible Ischaemia Trial* (SPIRIT) — obejmujących 3796 chorych po udarze mózgu wykazały, że po 2,1 roku przyjmowanie kwasu acetylosalicylowego przerwało 689 pacjentów (18%), z których tylko 305 (8%) podjęło taką decyzję bez istotnego powodu medycznego. W analizie wieloczynnikowej wykazano, że wiek 65 lat lub więcej oraz przyjmowanie dawki kwasu acetylosalicylowego większej (300 mg) niż zalecana w tych badaniach (30 mg), były niezależnymi czynnikami zwiększającymi ryzyko nieprzestrzegania planu terapeutycznego [43]. Należy podkreślić, że *adherence* w badaniach klinicznych jest zazwyczaj wyraźnie lepszy niż w populacji ogólnej, dlatego informacje uzyskane z takich badań powinno się traktować z dużą ostrożnością. Co więcej, ocena przestrzegania zaleceń lekarskich jest

niezwykle trudna. Obiektywna weryfikacja (np. badanie stężenia leku lub jego metabolitu), z uwagi na koszty, trudności logistyczne oraz inwazyjność, w dużych populacjach jest praktycznie niewykonalna. Natomiast ocena przyjmowania leków zgodnie z planem terapeutycznym, na podstawie wywiadu przeprowadzonego z pacjentem, może mieć ograniczoną wiarygodność, ponieważ część badanych może udzielać informacji oczekiwanych przez lekarzy, lecz niekoniecznie prawdziwych, a część pacjentów w ogóle odmawia udzielenia odpowiedzi. Dobrym przykładem, pokazującym skalę problemu, jest badanie opublikowane przez Ericksona i wsp. [44], w którym spośród 1467 pacjentów zakwalifikowanych wstępnie do badania zgodę na udział wyraziło tylko 488, a pełnej odpowiedzi na pytania udzieliły zaledwie 393 osoby.

W wielośrodkowym prospektywnym badaniu Ho i wsp. [45] analizowali czynniki związane z zaprzestaniem leczenia oraz wpływ zaprzestania przyjmowania leków w ciągu pierwszego miesiąca po zawale na 12-miesięczną śmiertelność. W grupie 1521 chorych wypisanych ze szpitala z zaleceniem terapii złożonej z 3 leków stwierdzono, że po miesiącu od wypisu 184 chorych nie stosowało żadnego z tych leków, 56 osób odstawiło 2 z przepisanych leków, a 272 nie przyjmowało jednego z tych leków. Pełną terapię kontynuowało 1009 pacjentów. W analizie wieloczynnikowej wykazano, że prawdopodobieństwo odstawienia wszystkich trzech leków było większe wśród osób bez wyższego wykształcenia (współczynnik ryzyka 1,76). Wpływ podeszłego wieku na przerwanie terapii był większy wśród kobiet (współczynnik ryzyka 1,77) niż wśród mężczyzn (współczynnik ryzyka 1,23). Przerwanie leczenia było niezależnym czynnikiem zwiększającym ryzyko zgonu (współczynnik ryzyka 3,81). W badaniu tym potwierdzono, że przerwanie leczenia jest dość częste — w ciągu zaledwie miesiąca od wypisu ponad 1/3 chorych w większym lub mniejszym stopniu nie przestrzegają przyjętego planu terapeutycznego [45].

W rejestrze PREMIER [46] obejmującym 500 chorych po wszczępieniu DES analizowano częstość i przyczyny zaprzestania przyjmowania tienopirydyn w ciągu pierwszego miesiąca po wypisie ze szpitala, następnie badano konsekwencje kliniczne przerwania zalecanej farmakoterapii podczas 11-miesięcznej obserwacji. Aż 68 chorych (13,6%) w badanej grupie zaprzestało przyjmowania leku o kluczowym dla nich znaczeniu w ciągu pierwszych 30 dni. Ci, którzy przerwali leczenie, w porównaniu z pozostałymi, byli starsi (średnia wieku odpo-

wiednio: 64 i 60 lat, $p = 0,03$), gorzej wykształceni (szkołę średnią ukończyło odpowiednio: 73% i 89%, $p = 0,001$), rzadziej pozostawali w związku małżeńskim (odpowiednio: 56% i 71%, $p = 0,01$), cechowali się większym prawdopodobieństwem unikania kontaktu z opieką medyczną z powodów ekonomicznych (odpowiednio: 49% i 30%, $p = 0,003$). Ponadto, tę grupę pacjentów cechowało mniejsze prawdopodobieństwo uzyskania przy wypisie instrukcji dotyczącej dalszego leczenia (odpowiednio 88% i 95%, $p = 0,05$) oraz skierowania na rehabilitację kardiologiczną (odpowiednio 50% i 64%, $p = 0,03$). W analizie wieloczynnikowej jedynym czynnikiem wykazującym niezależny związek z zaprzestaniem przyjmowania tienopirydyny było nieukończenie szkoły średniej (OR = 1,79, 95% CI: 1,01–3,1). Chorzy, którzy zaprzestali przyjmowania tienopirydyny, byli obarczeni znacznie większym ryzykiem zgonu oraz ponownej hospitalizacji w ciągu następnych 11 miesięcy niż osoby regularnie przyjmujące leki [46].

Śmiertelność, incydenty sercowo-naczyniowe, konieczność wykonywania zabiegów lub dodatkowych hospitalizacji to powszechnie przyjęte, obiektywne kryteria pozwalające naukowo ocenić skuteczność stosowanej terapii. Kryteria te stanowią podstawę doboru leków [47–50]. Podsumowując rozważania na temat przyczyn złej współpracy lekarz–pacjent, należy podkreślić, że ocena skuteczności tej samej terapii przeprowadzana przez pacjenta uwzględnia, a często stawia na pierwszym miejscu, inne, subiektywne kryteria, takie jak dolegliwości fizyczne czy różne sfery funkcjonowania organizmu, co implikuje jego stosunek do zaleconego sposobu leczenia, a w konsekwencji *adherence* [51, 52].

Piśmiennictwo

1. Wolff J.L., Starfield B., Anderson G. Prevalence, expenditures, and complications of multiple chronic conditions in the elderly. *Arch. Int. Med.* 2002; 162: 2269–2276.
2. Williams A., Manias E., Walker R. Interventions to improve medication adherence in people with multiple chronic conditions: a systematic review. *J. Adv. Nurs.* 2008; 63: 132–143.
3. Williams A., Dunning T., Manias E. Continuity of care and general wellbeing of patients with comorbidities requiring joint replacement: an Australian study. *J. Adv. Nurs.* 2007; 57: 244–256.
4. Munger M.A., Van Tassel B.W., Joanne LaFleur J. Medication nonadherence: an unrecognized cardiovascular risk factor. *Med. Gen. Med.* 2007; 9: 58.
5. Chobanian A.V., Bakris G.L., Black H.R. i wsp. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289: 2560–2572.

6. Cotter G., Shemesh E., Zehavi M. i wsp. Lack of aspirin effect: aspirin resistance or resistance to taking aspirin? *Am. Heart J.* 2004; 147: 293–300.
7. Haynes R.B., Yao X., Degani A., Kripalani S., Garg A., McDonald H.P. Interventions for enhancing medication adherence. *Cochr. Dat. Syst. Rev.* 2005.
8. Austin R.P. Polypharmacy as a risk factor in the treatment of type 2 diabetes. *Diab. Spec.* 2006; 19: 13–16.
9. Murray M.D., Wu J., Tu W. i wsp. Health literacy predicts medication adherence. *Clin. Pharmacol. & Ther.* 2004; 75: P76.
10. Schedlbauer A., Schroeder K., Peters T.J., Fahey T. Interventions to improve adherence to lipid lowering medication. *Coch. Dat. Syst. Rev.* CD004371.
11. Schroeder K., Fahey T., Ebrahim S. Interventions for improving adherence to treatment in patients with high blood pressure in ambulatory settings. *Coch. Dat. Syst. Rev.* 2004.
12. Gold D.T., Alexander I.M., Ettinger M.P. How can osteoporosis patients benefit more from their therapy? Adherence issues with bisphosphonate therapy. *Ann. Pharm.* 2006; 40: 1143–1150.
13. Gallant M.P. The influence of social support on chronic illness self-management: a review and directions for research. *Health Educ. & Behav.* 2003; 30, 170–195.
14. DiMatteo M.R., Lepper H.S., Croghan T.W. Depression is a risk factor for noncompliance with medical treatment. *Arch. Int. Med.* 2000; 160: 2101–2107.
15. Monane M., Bohn R.L., Gurwitz J.H., Glynn R.J., Levin R., Avorn J. Compliance with antihypertensive therapy among elderly Medicaid enrollees: the roles of age, gender, and race. *Am. J. Public Health* 1996; 86: 1805–1808.
16. Borzecki A.M., Glickman M.E., Kader B., Berlowitz D.R. The effect of age on hypertension control and management. *Am. J. Hypertens.* 2006; 19: 520–527.
17. Wang P.S., Avorn J., Brookhart M.A. i wsp. Effects of noncardiovascular comorbidities on antihypertensive use in elderly hypertensives. *Hypertens.* 2005; 46: 273–279.
18. Stone V.E., Hogan J.W., Schuman P. i wsp. Antiretroviral regimen complexity, self-reported adherence, and HIV patients' understanding of their regimens: survey of women in the HER study. *J. Acquir. Immune. Defic. Syndr.* 2001; 2: 124–131.
19. Golin C.E., Liu H., Hays R.D. i wsp. A prospective study of predictors of adherence to combination antiretroviral medication. *J. Gen. Intern. Med.* 2002; 17: 756–765.
20. Murphy D.A., Sarr M., Durako S.J. i wsp. Barriers to HAART adherence among human immunodeficiency virus-infected adolescents. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 2003; 157: 249–255.
21. Monane M., Bohn R.L., Gurwitz J.H., Glynn R.J., Levin R., Avorn J. The effects of initial drug choice and comorbidity on antihypertensive therapy compliance: results from a population-based study in the elderly. *Am. J. Hypertens.* 1997; 10: 697–704.
22. Rizzo J.A., Simons W.R. Variations in compliance among hypertensive patients by drug class: implications for health care costs. *Clin. Ther.* 1997; 19: 1446–1457.
23. Bailey J.E., Lee M.D., Somes G.W., Graham R.L. Risk factors for antihypertensive medication refill failure by patients under Medicaid managed care. *Clin. Ther.* 1996; 18: 1252–1262.
24. Pham H.T., Gause D., Frech F. Discontinuation, switching and adding among antihypertensive drug classes [abstract]. *Am. J. Hypertens.* 2001; 14: 112.
25. Wogen J., Kreilick C.A., Livornese R.C., Frech F. A population-based study of compliance and persistency with cardiovascular agents used in hypertension management [abstract]. *Am. J. Hypertens.* 2001; 14: 112.
26. Marentette M.A., Gerth W.C., Billings D.K., Zarnke K.B. Anti-hypertensive persistence and drug class. *Can. J. Cardiol.* 2002; 18: 649–656.
27. Bayliss E.A., Steiner J.F., Fernald D.H., Crane L.A. Descriptions of barriers to self-care by persons with comorbid chronic diseases. *Ann. Fam. Med.* 2003; 1: 15–21.
28. Williams A. Patients with comorbidities: perceptions of acute care services. *J. Adv. Nurs.* 2004; 46: 13–22.
29. Williams B., Crinson I., Pagliari C., Shaw A., Durrant R., de Lusignan S. Patient perspectives on multiple medications versus combined pills: a qualitative study. *Q. J. Med.* 2005; 98: 885–893.
30. Pound P., Britten N., Morgan M. i wsp. Resisting medicines: A synthesis of qualitative studies of medicine taking. *Soc. Science & Med.* 2005; 61: 133–155.
31. Leenen F.H.H. Intermittent blood pressure control: potential consequences for outcome. *Can. J. Cardiol.* 1999; 15: 13C–18C.
32. Stuart B., Zacker C. Who bears the burden of Medicaid drug copayment policies? *Health Aff.* 1999; 18: 201–212.
33. Wilson J., Axelsen K., Tang S. Medicaid prescription drug access restrictions: exploring the effect on patient persistence with hypertension medications. *Am. J. Manag. Care* 2005; 11: SP27–SP34.
34. Kramer H., Han C., Post W. i wsp. Racial/ethnic differences in hypertension and hypertension treatment and control in the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA). *Am. J. Hypertens.* 2004; 17: 963–970.
35. Sudano J.J., Jr., Baker D.W. Antihypertensive medication use in Hispanic adults: a comparison with black adults and white adults. *Med. Care* 2001; 39: 575–587.
36. Perez-Stable E.J., Salazar R. Issues in achieving compliance with antihypertensive treatment in the Latino population. *Clin. Cornerst.* 2004; 6: 49–61.
37. Van Wijk B.L.G., Klungel O.H., Heerdink E.R., De Boer A. The association between compliance with antihypertensive drugs and modification of antihypertensive drug regimen. *J. Hypertens.* 2004; 22: 1831–1837.
38. Lloyd-Jones D.M., Sutton-Tyrrell K., Patel A.S. i wsp. Ethnic variation in hypertension among premenopausal and perimenopausal women: Study of Women's Health Across the Nation. *Hypertens.* 2005; 46: 689–695.
39. Kimble L.P. Cognitive appraisal and cardiac risk reduction behavior following coronary angioplasty. *West. J. Nurs. Res.* 1998; 20: 733–744.
40. Campbell M., Torrance C. Coronary angioplasty: impact on risk factors and patients' understanding of the severity of their condition. *Aust. J. Adv. Nurs.* 2005; 22: 26–31.
41. Kubica A., Kochman W., Bogdan M. i wsp. Wpływ przebytych zabiegów angioplastyki wieńcowej oraz hospitalizacji z powodu zawału serca na poziom wiedzy i skuteczność edukacji zdrowotnej u osób z zawałem serca. *Post. Kardiol. Interw.* 2009; 15: 25–30.
42. Hamann G.F., Weimar C., Glahn J., Busse O., Diener H.C. German Stroke Data Bank. Adherence to secondary stroke prevention strategies — results from the German Stroke Data Bank. *Cerebrovasc. Dis.* 2003; 15: 282–288.
43. De Schryver E.L., van Gijn J., Kappelle L.J., Koudstaal P.J., Algra A. Dutch TIA trial and SPIRIT study groups. Non-adherence

- to aspirin or oral anticoagulants in secondary prevention after ischaemic stroke. *J. Neurol.* 2005; 252: 1316–1321.
44. Erickson S.R., Rangarajan K., Kline-Rogers E.M., Smith D.E., Eagle K.A. Association between the use of 4 recommended drug categories and patient perceptions of health status following an ACS event. *J. Manag. Care Pharm.* 2009; 15: 533–542.
 45. Ho P.M., Spertus J.A., Masoudi F.A. i wsp. Impact of medication therapy discontinuation on mortality after myocardial infarction. *Arch. Intern. Med.* 2006; 166: 1842–1847.
 46. Spertus J.A., Kettelkamp R., Vance C. i wsp. Prevalence, predictors, and outcomes of premature discontinuation of thienopyridine therapy after drug-eluting stent placement: results from the PREMIER registry. *Circulation* 2006; 113: 2803–2809.
 47. Mukherjee D., Fang J., Chetcuti S. i wsp. Impact of combination evidencebased medical therapy on mortality in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2004; 109: 745–749.
 48. Hippisley-Cox J., Coupland C. Effect of combinations of drugs on all cause mortality in patients with ischaemic heart disease: nested case-control analysis. *BMJ* 2005; 330: 1059–1063.
 49. Krause M.W., Massing M., Kshirsagar A. i wsp. Combination therapy improves survival after acute myocardial infarction in the elderly with chronic kidney disease. *Ren. Fail.* 2004; 26: 715–725.
 50. van der Elst M.E., Bouvy M.L., de Blaey C.J., de Boer A. Effect of drug combinations on admission for recurrent myocardial infarction. *Heart* 2007; 93: 1226–1230.
 51. Erickson S.R., Rangarajan K., Kline-Rogers E.M., Smith D.E., Eagle K.A. Association between the use of 4 recommended drug categories and patient perceptions of health status following an ACS Event. *J. Manag. Care. Pharm.* 2009; 15: 533–542.
 52. Clancy C.M., Eisenberg J.M. Outcomes research: measuring the end results of health care. *Science* 1998; 282: 245–246.