

***Adherence* — farmakoterapia zgodna z planem terapeutycznym u pacjentów po przebytych ostrym zespole wieńcowym**

Adherence — pharmacotherapy according to the therapeutic plan in patients after acute coronary syndrome

STRESZCZENIE

Według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) *adherence* jest definiowane jako „stopień, w jakim zachowanie pacjenta odpowiada indywidualnemu planowi terapeutycznemu”. Wykazano, że terapia zgodna z rekomendacjami poprawia kliniczne wyniki leczenia, jednak wskaźniki *adherence* podczas długoterminowej farmakoterapii są niskie i wynoszą 30–50%.

Nieprzestrzeganie schematu leczenia po ostrym zespole wieńcowym mięśnia sercowego prowadzi do zwiększenia zachorowalności i umieralności oraz powoduje dodatkowe koszty dla systemu opieki zdrowotnej. Dlatego wiedza o prawdziwym *adherence*, zrozumienie przyczyn niskiego *adherence* i działania mające na celu poprawę *adherence* mają kluczowe znaczenie dla skutecznej długotrwałej profilaktyki wtórnej po ostrym zespole wieńcowym.

Forum Medycyny Rodzinnej 2019, tom 13, nr 2, 95–102

Słowa kluczowe: *adherence*, farmakoterapia, plan terapeutyczny

ABSTRACT

According to the World Health Organization (WHO) adherence to treatment is defined as “the extent to which the patient’s behaviour corresponds with personal therapeutic plan”. Therapy consistent with medical guidelines has been shown to improve clinical outcome, however, the rates of adherence to long-term pharmacotherapy tend to be approximately as low as 30–50%. Non-adherence to medication regimen after myocardial acute coronary syndrome leads to increased morbidity and mortality and generates additional cost to the healthcare system. Therefore knowledge of real adherence, understanding of low adherence causes and interventions aimed to improve adherence are pivotal for effective long-term secondary prevention after acute coronary syndrome.

Forum Medycyny Rodzinnej 2019, tom 13, nr 2, 95–102

Key words: adherence, pharmacotherapy, therapeutic plan

Aldona Kubica

Katedra i Zakład Promocji Zdrowia,
Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera
w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika
w Toruniu

Adres do korespondencji:

dr hab. n. o zdr. Aldona Kubica, prof. UMK
Katedra i Zakład Promocji Zdrowia, *Collegium Medicum* im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, UMK w Toruniu
ul. Techników 3, 85–801 Bydgoszcz
tel.: 52 585 21 93 wewn. 201, faks: 52 585 40 24
e-mail: aldona.kubica@gmail.com

”
Konsekwencją
nieprzyjmowania
leków jest wzrost
chorobowości
i śmiertelności, a także
zwiększenie kosztów
funkcjonowania systemu
opieki zdrowotnej

WSTĘP

Hospitalizacja pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym kończy się stworzeniem planu terapeutycznego obejmującego farmakoterapię i leczenie niefarmakologiczne. Wyniki licznych obserwacji dowodzą, że znaczący odsetek pacjentów nie realizuje tego planu, co wiąże się ze wzrostem ryzyka ponownych incydentów niedokrwiennych [1–6]. Aby opisać to zjawisko Światowa Organizacja Zdrowia przyjęła termin *adherence*, definiując go jako zakres, w jakim zachowania pacjenta, włączając w to farmakoterapię, stosowanie diety oraz zmiany stylu życia, pozostają w zgodzie z planem terapeutycznym [7]. Według *Food and Drug Administration* 30–50% pacjentów nie realizuje planu terapeutycznego. Te dane znajdują potwierdzenie w wielu wcześniej opublikowanych badaniach [8–14].

Brak wdrożenia zaleconego planu terapeutycznego jest określany jako pierwotny *non-adherence*, podczas gdy wtórny *non-adherence* definiuje się jako przedwczesne przerwanie zaplanowanego leczenia. Konsekwencją nieprzyjmowania leków jest wzrost chorobowości i śmiertelności, a także zwiększenie kosztów funkcjonowania systemu opieki zdrowotnej [15–22].

Z uwagi na częste nieporozumienia wynikające z nieprecyzyjnego definiowania używanych terminów, warto podkreślić różnicę pomiędzy *adherence* a *compliance*. *Adherence* polega na realizacji planu terapeutycznego wcześniej uzgodnionego z pacjentem, który staje się w ten sposób aktywnym partnerem dla personelu medycznego w procesie leczenia. Natomiast *compliance* polega na przestrzeganiu planu, który jest pacjentowi narzucony i niekoniecznie przez niego akceptowany.

Cel tego opracowania stanowi kompleksowe przedstawienie problemów związanych z realizacją planu terapeutycznego u pacjentów po przebytych ostrym zespole wieńcowym.

ADHERENCE — OCZEKIWANIA A RZECZYWISTOŚĆ

Dynamiczny rozwój kardiologii interwencyjnej oraz większa skuteczność nowoczesnej farmakoterapii doprowadziły do znacznej poprawy wewnątrzszpitalnych wyników leczenia chorych z ostrymi zespołami wieńcowymi [23, 24]. Pomimo to, dane z Ogólnopolskiego Rejestru Ostrego Zespołu Wieńcowego PL-ACS wskazują, że zarówno chorobowość, jak i śmiertelność odległa w tej grupie chorych pozostają nadal wysokie [25]. Analiza wyników *Prospective Registry Evaluating Myocardial Infarction: Event and Recovery* (PREMIER) wykazała, że nieprzestrzeganie planu terapeutycznego po zawale serca znacząco pogarsza rokowanie odległe [1, 26]. W grupie 1521 chorych po zawale wypisanych ze szpitala z zaleceniem terapii złożonej z 3 leków (kwasu acetylosalicylowego, β -adrenolityka i statyny), po 30 dniach od wypisu 184 chorych nie stosowało żadnego z tych leków, 56 osób odstawiło dwa z przepisanych leków, a 272 nie przyjmowało jednego z tych leków. W efekcie w ciągu zaledwie miesiąca od wypisu ponad 1/3 chorych w większym lub mniejszym stopniu nie trzymała się przyjętego planu terapeutycznego, a przerwanie leczenia było niezależnym czynnikiem zwiększającym ryzyko zgonu (*hazard ratio* 3,81) [1, 26]. W innym badaniu obserwacyjnym tylko 54% pacjentów w ciągu pierwszego roku po zawale serca stosowało leki antyagregacyjne zgodnie z planem terapeutycznym (dostępność leku \geq 80% dni w roku na podstawie wykupionych recept). Natomiast nieprzestrzeganie tego planu wiązało się z czterokrotnie większym ryzykiem wystąpienia ostrego zespołu wieńcowego i dwukrotnie większym prawdopodobieństwem ponownej nieplanowanej hospitalizacji z powodów sercowo-naczyniowych [27].

Pomimo naukowych dowodów wpływu *adherence* na rokowanie u pacjentów po

przebyłym ostrym zespole wieńcowym, znaczenie tego faktu bywa niedoceniane [28–30]. Ponadto, wiarygodna ocena przestrzegania zaleceń terapeutycznych jest w praktyce bardzo trudna. Poważny problem utrudniający ocenę realizacji planu terapeutycznego stanowi wiarygodność informacji uzyskiwanych od pacjentów [13, 31–33].

POZNANIE PRAWDZIWEGO POZIOMU ADHERENCE PACJENTA

Wiedza dotycząca realizacji planu terapeutycznego przez pacjenta jest niezbędna dla podejmowania przez lekarza adekwatnych decyzji terapeutycznych [34, 35]. Brak lub niedostateczna odpowiedź na zastosowane leczenie może być rezultatem rzeczywistej oporności na zastosowane leczenie, jednak częściej jest to oporność pozorna wynikająca z braku realizacji przez pacjenta przyjętego planu terapeutycznego. O ile w pierwszym przypadku zamiana leku na inny może przynieść oczekiwany wzrost skuteczności terapii, to w drugim niezbędne są raczej działania edukacyjne i motywacyjne w odniesieniu do pacjenta [2, 13, 36].

Poznanie prawdziwego *adherence* pacjenta, stanowi prawdziwe wyzwanie dla zespołu terapeutycznego. Istnieje wiele metod oceny realizacji planu terapeutycznego, jednak każda ma poważne ograniczenia. Ogólnie metody oceny *adherence* można podzielić na: bezpośrednie i pośrednie oraz obiektywne i subiektywne [31].

Obiektywne metody bezpośrednie, zarówno biologiczne, które polegają na badaniu stężeń leków lub ich metabolitów, jak i elektroniczne, które oceniają zachowania pacjenta związane z przyjmowaniem leków (elektroniczne monitorowanie przyjmowania leku [MEMS, *medication event monitoring systems*]) są relatywnie kosztowne i w związku z tym częściej znajdują zastosowanie w projektach naukowych niż w codziennej praktyce, szczególnie w przypadku chorób przewlekłych, które w populacji ogólnej występują

często, na przykład nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, niewydolność serca itp. [31, 37, 38].

Obiektywne, pośrednie metody biologiczne, odzwierciedlające farmakodynamiczne efekty działania leków (np. stężenie glukozy, cholesterolu, czy wskaźnik INR) są w praktyce często stosowane, jednak ich przydatność do oceny regularności przyjmowania leków bywa ograniczona. Nie pozwalają one bowiem na różnicowanie oporności na leki od braku *adherence*.

Ponadto, należy podkreślić, że metody biologiczne, zarówno bezpośrednie, jak i pośrednie odzwierciedlają zazwyczaj sytuację chwilową i wymagają powtórzeń [31, 39, 40]. Co więcej, mogą wprowadzać dodatkowy błąd wynikający z opisywanych w piśmiennictwie zachowań pacjentów, którzy pilnie przestrzegają realizacji planu terapeutycznego w okresach, w których zaplanowane są badania kontrolne niż poza nimi [41].

Inne (niebiologiczne) obiektywne metody pośrednie, takie jak liczenie zużytych tabletek czy monitorowanie wykupywania recept są kłopotliwe, a ich wiarygodność ograniczona. Niewątpliwie obiektywną i referencyjną metodą jest monitorowanie występowania zdarzeń klinicznych, takich jak zgony lub incydenty chorobowe lub nieplanowane hospitalizacje. Wiedza pozyskana w ten sposób jest użyteczna w ocenie skutków epidemiologicznych *non-adherence*, jednak zupełnie nieprzydatna w kontekście leczenia pojedynczych pacjentów — odzwierciedla bowiem skutki braku *adherence*, a nie samo zjawisko [31].

W praktyce klinicznej najczęściej wykorzystuje się metody subiektywne, w tym notowanie przez pacjenta przyjmowania leków, wywiad z pacjentem, standaryzowane kwestionariusze i skale [31, 39, 40, 42, 43]. Zaletami tych metod są łatwość zastosowania, natychmiastowy wynik oraz niskie koszty, natomiast ich zasadnicze wady stanowią ograniczona wiarygodność i dokładność, szczególnie w odniesieniu do dwóch pierwszych metod.



Wiedza dotycząca realizacji planu terapeutycznego przez pacjenta jest niezbędna do podejmowania przez lekarza adekwatnych decyzji terapeutycznych



Poznanie prawdziwego *adherence* pacjenta, chociaż identyfikuje osoby o zwiększonym ryzyku nieskuteczności leczenia, jest dopiero początkiem działań mających na celu poprawę rokowania

Stosowanie wystandaryzowanych i zwalidowanych kwestionariuszy/skal samooceny pacjentów (SRQs, *self-reported questionnaires*) zdecydowanie podnosi wiarygodność oceny, jednak dokładność pozostaje słabą stroną tej metody. Wyniki odzwierciedlają raczej indywidualne ryzyko niskiego *adherence*, niż dokładnie definiują realizację planu terapeutycznego. Skale do oceny *adherence* są w większości zwalidowane i porównane z obiektywną miarą przestrzegania zaleceń terapeutycznych. Wybór właściwej skali musi być uzasadniony przez jej wcześniejsze użycie i walidację w podobnej grupie pacjentów w dobrze zaprojektowanych i odpowiednio przeprowadzonych badaniach [44, 45]. Niewątpliwą zaletą niektórych SRQs jest możliwość pozyskania dodatkowych informacji dotyczących przyczyn niskiego *adherence* [46]. Do tej pory opracowano i zwalidowano zaledwie kilka SRQs, które mają zastosowanie w więcej niż jednym wskazaniu, w tym w chorobach układu krążenia: *Brief Medication Questionnaire* — BMQ [47], *Morisky Medication Adherence Scale* — MMAS-8 [48–50]; *Medication Adherence Questionnaire* — MAQ [51]; *Self-Efficacy Appropriate Medication Use Scale* — SEAMS [52] oraz *Adherence in Chronic Diseases Scale* — ACDS [53, 54]. Ponadto w populacjach osób z chorobami układu sercowo-naczyniowego, głównie z nadciśnieniem, zwalidowano: *Hill-Bone Compliance Scale* [55], *the Treatment Adherence Questionnaire for Patients with Hypertension* (TAQPH) [56], *the Martin-Bayarre-Grau questionnaire* (MBG) [57], i *the Adherence self-report questionnaire* (ASRQ) [58]. Tylko dwa spośród tych narzędzi posiadają zwalidowane polskie wersje językowe: MMAS-8 oraz ACDS [31]. A jedynie ACDS była walidowana i następnie stosowana u chorych po zawale serca. Pozwala ona na ocenę *adherence* oraz najważniejszych czynników wpływających na realizację planu terapeutycznego, takich jak akceptacja terapii i współpraca z personelem medycznym [46, 53, 54].

IDENTYFIKACJA PRZYZYNY NISKIEGO ADHERENCE PACJENTA

Poznanie prawdziwego *adherence* pacjenta, chociaż identyfikuje osoby o zwiększonym ryzyku nieskuteczności leczenia, jest dopiero początkiem działań mających na celu poprawę rokowania. Następnym etapem to identyfikacja przyczyn *non-adherence*. Przyczyny zarzucenia realizacji planu terapeutycznego mogą leżeć zarówno po stronie personelu medycznego jak i pacjenta [34–36].

Najczęstsze błędy personelu medycznego wpływające na *adherence*:

- brak skutecznej informacji (brak informacji lub informacja jest niezrozumiała)
- plan terapeutyczny niezdefiniowany,
- zachowania paternalistyczne — brak akceptacji planu terapeutycznego,
- straszenie potencjalnymi zagrożeniami życia i zdrowia — mogą wywoływać lęk u chorych i odrzucenie planu terapeutycznego,
- stawianie przed chorym nieosiągalnych celów — zniechęcenie do realizacji planu terapeutycznego,
- brak identyfikacji pacjentów wysokiego ryzyka nieprzestrzegania planu terapeutycznego — osoby wymagające indywidualnej diagnozy oraz interwencji edukacyjnej i/lub motywacyjnej,
- brak zrozumienia ograniczeń pacjenta.

Ograniczenia pacjenta:

- ograniczenia komunikacyjne utrudniające porozumienie z personelem medycznym,
- brak wsparcia ze strony rodziny w podejmowaniu wyzwań związanych z procesem terapeutycznym,
- sytuacja ekonomiczna ograniczająca możliwość realizacji planu terapeutycznego,
- polipragmazja wynikająca ze współistnienia wielu schorzeń może prowadzić do braku akceptacji terapii,
- interakcje lekowe i/lub objawy uboczne/powikłania terapii mogą prowadzić do zaprzestania realizacji planu terapeutycznego,

- błędne przekonania dotyczące leczenia i/lub brak akceptacji konieczności leczenia mogą powodować brak akceptacji planu terapeutycznego,
- brak zaufania do lekarza może prowadzić do odrzucenia wszelkich propozycji terapeutycznych.

W wielu wcześniej opublikowanych badaniach wykazano, że brak realizacji planu terapeutycznego wiąże się z gorszym rokowaniem u pacjentów po ostrym zespole wieńcowym [15–22]. Zastosowanie narzędzi diagnostycznych definiujących pacjentów cechujących się zwiększonym ryzykiem niskiego *adherence* oraz skuteczna identyfikacja przyczyn tego zjawiska, dają szansę na poprawę realizację planu terapeutycznego [34–36, 59–61]. Do tej pory nie przeprowadzono jednak większych badań udowadniających, że zastosowanie takich metod diagnostycznych przyczynia się do poprawy rokowania w tej grupie pacjentów.

DZIAŁANIA NA RZECZ POPRAWY ADHERENCE PACJENTÓW

Poza wysokimi kwalifikacjami merytorycznymi lekarzy, pielęgniarek, rehabilitantów i dietetyków, warunkami poprawy *adherence* pacjentów są budowanie kompetencji komunikacyjnych personelu medycznego oraz zmiana negatywnych emocji, takich jak obojętność, dominacja, lęk, na pozytywne, takie jak zrozumienie, współpraca i bezpieczeństwo. Pacjenci oczekują podmiotowego i partnerskiego traktowania, które „otwiera” ich na akceptację proponowanego planu terapeutycznego. Stone [62] w swojej publikacji (*What Patients Want From Their Doctors*) zdefiniował pięć najważniejszych oczekiwań pacjentów wobec lekarzy:

- utrzymywanie kontaktu wzrokowego — bezpieczeństwo, poczucie, że jest się wysłuchanym,
- traktowanie po partnersku — po ludzku, a nie jak przypadek medyczny,
- mówienie zrozumiałym językiem,
- więcej czasu dla pacjenta,

- „rozsądne” terminy oczekiwania na wizytę.

Odpowiednie kwalifikacje personelu medycznego obejmujące także kompetencje w zakresie komunikacji interpersonalnej stanowią podstawę do wdrażania przemyślanych, kompleksowych oraz indywidualizowanych działań edukacyjnych zwiększających skuteczność długoterminowej terapii w oparciu o budowanie motywacji pacjentów [63]. Działania te powinny być podjęte jeszcze podczas hospitalizacji, w trakcie przygotowania do wypisu i kontynuowane w trakcie terapii pozpitalnej [64]. Edukacja powinna obejmować wiedzę o chorobie, metodach jej leczenia, możliwych działaniach ubocznych leków oraz prewencji wtórnej. Elementem uzupełniającym edukację powinny być różnego rodzaju strategie przypominające o stosowaniu leków, wizytach i badaniach kontrolnych. Bardzo ważne jest objęcie edukacją także rodziny chorego, ponieważ świadome wsparcie pacjenta w domu, a także umiejętność udzielania pierwszej pomocy przez najbliższych mogą dodatkowo poprawić skuteczność terapii. Upraszczenie schematów leczenia poprzez unikanie polipragmazji, stosowanie leków długodziałających oraz preparatów złożonych zwiększają *adherence*. Ponadto, planując farmakoterapię trzeba brać pod uwagę ewentualne ograniczenia ekonomiczne pacjenta.

Wyniki wcześniejszych badania dowodzą, że jedynie wielokierunkowe i kompleksowe działania mogą przynieść wymierne korzyści kliniczne wynikające z poprawy współpracy pomiędzy pacjentem a personelem medycznym [18, 27, 65].

WNIOSKI

Szansą na poprawę realizacji planu terapeutycznego pacjentów po ostrym zespole wieńcowym jest właściwa diagnoza obejmująca poznanie ich prawdziwego *adherence* oraz zrozumienie przyczyn niskiego *adherence*. Postawienie diagnozy pozwala na podjęcie działań na rzecz poprawy realizacji planu terapeutycznego obejmujących eliminację:



Szansą na poprawę realizacji planu terapeutycznego pacjentów po ostrym zespole wieńcowym jest właściwa diagnoza obejmująca poznanie ich prawdziwego *adherence* oraz zrozumienie przyczyn niskiego *adherence*

błędów personelu medycznego i w miarę możliwości ograniczeń pacjenta oraz na skuteczną edukację terapeutyczną.

PIŚMIENNICTWO:

- Spertus JA, Kettelkamp R, Vance C, et al. Prevalence, predictors, and outcomes of premature discontinuation of thienopyridine therapy after drug-eluting stent placement: results from the PREMIER registry. *Circulation*. 2006; 113(24): 2803–2809, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.106.618066](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.618066), indexed in Pubmed: [16769908](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16769908/).
- Kubica A, Obońska K, Fabiszak T, et al. Adherence to antiplatelet treatment with P2Y12 receptor inhibitors. Is there anything we can do to improve it? A systematic review of randomized trials. *Curr Med Res Opin*. 2016; 32(8): 1441–1451, doi: [10.1080/03007995.2016.1182901](https://doi.org/10.1080/03007995.2016.1182901), indexed in Pubmed: [27112628](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27112628/).
- Kubica A, Kasprzak M, Siller-Matula J, et al. Time-related changes in determinants of antiplatelet effect of clopidogrel in patients after myocardial infarction. *Eur J Pharmacol*. 2014; 742: 47–54, doi: [10.1016/j.ejphar.2014.08.009](https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2014.08.009), indexed in Pubmed: [25199965](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25199965/).
- Ferreira-González I, Marsal JR, Ribera A, et al. Double antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation: risk associated with discontinuation within the first year. *J Am Coll Cardiol*. 2012; 60(15): 1333–1339, doi: [10.1016/j.jacc.2012.04.057](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.04.057), indexed in Pubmed: [22999716](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22999716/).
- Ferreira-González I, Marsal JR, Ribera A, et al. Background, incidence, and predictors of antiplatelet therapy discontinuation during the first year after drug-eluting stent implantation. *Circulation*. 2010; 122(10): 1017–1025, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.110.938290](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.938290), indexed in Pubmed: [20733100](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20733100/).
- Tuppin P, Neumann A, Danchin N, et al. Evidence-based pharmacotherapy after myocardial infarction in France: adherence-associated factors and relationship with 30-month mortality and rehospitalization. *Arch Cardiovasc Dis*. 2010; 103(6-7): 363–375, doi: [10.1016/j.acvd.2010.05.003](https://doi.org/10.1016/j.acvd.2010.05.003), indexed in Pubmed: [20800800](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20800800/).
- Sabate E. World Health Organization. Adherence to long-term therapies: evidence for action. http://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_full_report.pdf.
- Latry P, Martin-Latry K, Lafitte M, et al. Dual antiplatelet therapy after myocardial infarction and percutaneous coronary intervention: analysis of patient adherence using a French health insurance reimbursement database. *EuroIntervention*. 2012; 7(12): 1413–1419, doi: [10.4244/EIJV7I12A221](https://doi.org/10.4244/EIJV7I12A221), indexed in Pubmed: [22522552](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22522552/).
- Ho PM, Tsai TT, Maddox TM, et al. Delays in filling clopidogrel prescription after hospital discharge and adverse outcomes after drug-eluting stent implantation: implications for transitions of care. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2010; 3(3): 261–266, doi: [10.1161/CIRCOUTCOMES.109.902031](https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.109.902031), indexed in Pubmed: [20407117](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20407117/).
- Simpson SH, Eurich DT, Majumdar SR, et al. A meta-analysis of the association between adherence to drug therapy and mortality. *BMJ*. 2006; 333(7557): 15, doi: [10.1136/bmj.38875.675486.55](https://doi.org/10.1136/bmj.38875.675486.55), indexed in Pubmed: [16790458](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16790458/).
- Winter MP, Kozłowski M, Kubica J, et al. Personalized antiplatelet therapy with P2Y12 receptor inhibitors: benefits and pitfalls. *Postepy Kardiol Interwencyjnej*. 2015; 11(4): 259–280, doi: [10.5114/pwki.2015.55596](https://doi.org/10.5114/pwki.2015.55596), indexed in Pubmed: [26677375](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26677375/).
- Stewart K, Mc Namara KP, George J. Challenges in measuring medication adherence: experiences from a controlled trial. *Int J Clin Pharm*. 2014; 36(1): 15–19, doi: [10.1007/s11096-013-9877-6](https://doi.org/10.1007/s11096-013-9877-6), indexed in Pubmed: [24293282](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24293282/).
- Kubica A, Kasprzak M, Obońska K, et al. Discrepancies in assessment of adherence to antiplatelet treatment after myocardial infarction. *Pharmacology*. 2015; 95(1-2): 50–58, doi: [10.1159/000371392](https://doi.org/10.1159/000371392), indexed in Pubmed: [25592409](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25592409/).
- Zhu B, Zhao Z, McCollam P, et al. Factors associated with clopidogrel use, adherence, and persistence in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention. *Curr Med Res Opin*. 2011; 27(3): 633–641, doi: [10.1185/03007995.2010.551657](https://doi.org/10.1185/03007995.2010.551657), indexed in Pubmed: [21241206](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21241206/).
- Canpolat U, Yorgun H, Atalar E. Simultaneous subacute thrombosis of bare metal coronary stents in two different arteries early after clopidogrel cessation. *Cardiol J*. 2012; 19(3): 309–313, indexed in Pubmed: [22641551](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22641551/).
- Jeremias A, Sylvia B, Bridges J, et al. Stent thrombosis after successful sirolimus-eluting stent implantation. *Circulation*. 2004; 109(16): 1930–1932, doi: [10.1161/01.CIR.0000127105.99982.21](https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000127105.99982.21), indexed in Pubmed: [15078797](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15078797/).
- Iakovou I, Schmidt T, Bonizzi E, et al. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAMA*. 2005; 293(17): 2126–2130, doi: [10.1001/jama.293.17.2126](https://doi.org/10.1001/jama.293.17.2126), indexed in Pubmed: [15870416](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15870416/).
- Kubica A, Kochman W, Bogdan M, et al. The influence of undergone percutaneous coronary interventions, and earlier hospitalizations with myocardial infarction on the level of knowledge and the effectiveness of health education in patients with myocardial infarction. *Advances in Interventional Cardiology*. 2009; 5: 25–30.
- Yusuf S, Islam S, Chow CK, et al. Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) Study Investigators. Use of secondary prevention drugs for cardiovascular disease in the community in high-income, middle-income, and low-income countries (the PURE Study): a prospective epidemiological survey. *Lancet*. 2011; 378(9798): 1231–1243, doi: [10.1016/S0140-6736\(11\)61215-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61215-4), indexed in Pubmed: [21872920](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21872920/).
- Kubica A, Obońska K, Kasprzak M, et al. Prediction of high risk of non-adherence to antiplatelet treatment. *Kardiol Pol*. 2016; 74(1): 61–67, doi: [10.5603/KPa.2015.0117](https://doi.org/10.5603/KPa.2015.0117), indexed in Pubmed: [26101025](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26101025/).
- Kosobucka A, Michalski P, Pietrzykowski Ł, et al. Adherence to treatment assessed with the Adherence

- in Chronic Diseases Scale in patients after myocardial infarction. *Patient Prefer Adherence*. 2018; 12: 333–340, doi: [10.2147/PPA.S150435](https://doi.org/10.2147/PPA.S150435), indexed in Pubmed: [29551891](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29551891/).
22. Kubica A, Grześk G, Sinkiewicz W, et al. Compliance, concordance, adherence w przewlekłej terapii. *Folia Cardiol Excerpta*. 2010; 5(2): 54–57.
 23. Kubica A, Kozinski M, Navarese EP, et al. Intracoronary versus intravenous abciximab administration in STEMI patients: overview of current status and open questions. *Curr Med Res Opin*. 2011; 27(11): 2133–2144, doi: [10.1185/03007995.2011.621417](https://doi.org/10.1185/03007995.2011.621417), indexed in Pubmed: [21942506](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21942506/).
 24. Kubica J, Kozinski M, Navarese EP, et al. Updated evidence on intracoronary abciximab in ST-elevation myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Cardiol J*. 2012; 19(3): 230–242, indexed in Pubmed: [22641541](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22641541/).
 25. Zandecki Ł, Sadowski M, Janion M, et al. Survival benefit from recent changes in management of men and women with ST-elevation myocardial infarction treated with percutaneous coronary interventions. *Cardiol J*. 2018 [Epub ahead of print], doi: [10.5603/CJ.a2018.0057](https://doi.org/10.5603/CJ.a2018.0057), indexed in Pubmed: [29924379](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29924379/).
 26. Shah SJ, Krumholz HM, Reid KJ, et al. Financial stress and outcomes after acute myocardial infarction. *PLoS One*. 2012; 7(10): e47420, doi: [10.1371/journal.pone.0047420](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0047420), indexed in Pubmed: [23112814](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23112814/).
 27. Kubica A, Kasprzak M, Obońska K, et al. Impact of health education on adherence to clopidogrel and clinical effectiveness of antiplatelet treatment in patients after myocardial infarction. *Medical Research Journal*. 2016; 3(4): 154–159, doi: [10.5603/mrc.2015.0010](https://doi.org/10.5603/mrc.2015.0010).
 28. Muntner P, Mann DM, Woodward M, et al. Predictors of low clopidogrel adherence following percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*. 2011; 108(6): 822–827, doi: [10.1016/j.amjcard.2011.04.034](https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2011.04.034), indexed in Pubmed: [21741610](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21741610/).
 29. Roth GA, Morden NE, Zhou W, et al. Clopidogrel use and early outcomes among older patients receiving a drug-eluting coronary artery stent. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2012; 5(1): 103–112, doi: [10.1161/CIRCOUTCOMES.111.962704](https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.111.962704), indexed in Pubmed: [22147885](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22147885/).
 30. Vrijens B, De Geest S, Hughes DA, et al. ABC Project Team. A new taxonomy for describing and defining adherence to medications. *Br J Clin Pharmacol*. 2012; 73(5): 691–705, doi: [10.1111/j.1365-2125.2012.04167.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2012.04167.x), indexed in Pubmed: [22486599](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22486599/).
 31. Kubica A, Kosobucka A, Fabiszak T, et al. Assessment of adherence to medication in patients after myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention. Is there a place for new self-reported questionnaires? *Curr Med Res Opin*. 2019; 35(2): 341–349, doi: [10.1080/03007995.2018.1510385](https://doi.org/10.1080/03007995.2018.1510385), indexed in Pubmed: [30091642](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30091642/).
 32. Lam WY, Fresco P. Medication adherence measures: an overview. *Biomed Res Int*. 2015; 2015: 217047, doi: [10.1155/2015/217047](https://doi.org/10.1155/2015/217047), indexed in Pubmed: [26539470](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26539470/).
 33. Solomon MD, Majumdar SR. Primary non-adherence of medications: lifting the veil on prescription-filling behaviors. *J Gen Intern Med*. 2010; 25(4): 280–281, doi: [10.1007/s11606-010-1286-0](https://doi.org/10.1007/s11606-010-1286-0), indexed in Pubmed: [20195783](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20195783/).
 34. Kubica A. Współpraca z pacjentem — podstawowy warunek skuteczności terapii w chorobie wieńcowej. *Chor Serca Nacz*. 2009; 6(3): 131–134.
 35. Kubica A, Ratajska A, Sinkiewicz W, et al. Przyczyny złej współpracy lekarz-pacjent w terapii przewlekłej. *Folia Cardiol Excerpta*. 2010; 5(2): 78–83.
 36. Kubica A, Andruszkiewicz A, Grześk G, et al. Edukacja zdrowotna jako metoda poprawy realizacji programu terapeutycznego. *Folia Cardiol Excerpta*. 2010; 5(2): 93–99.
 37. Farmer KC. Methods for measuring and monitoring medication regimen adherence in clinical trials and clinical practice. *Clin Ther*. 1999; 21(6): 1074–90; discussion 1073, doi: [10.1016/S0149-2918\(99\)80026-5](https://doi.org/10.1016/S0149-2918(99)80026-5), indexed in Pubmed: [10440628](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10440628/).
 38. Ho PM, Bryson CL, Rumsfeld JS. Medication adherence: its importance in cardiovascular outcomes. *Circulation*. 2009; 119(23): 3028–3035, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.108.768986](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.768986), indexed in Pubmed: [19528344](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19528344/).
 39. Jimmy B, Jose J. Patient medication adherence: measures in daily practice. *Oman Med J*. 2011; 26(3): 155–159, doi: [10.5001/omj.2011.38](https://doi.org/10.5001/omj.2011.38), indexed in Pubmed: [22043406](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22043406/).
 40. Vermeire E, Hearnshaw H, Van Royen P, et al. Patient adherence to treatment: three decades of research. A comprehensive review. *J Clin Pharm Ther*. 2001; 26(5): 331–342, indexed in Pubmed: [11679023](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11679023/).
 41. Cramer JA, Scheyer RD, Mattson RH. Compliance declines between clinic visits. *Arch Intern Med*. 1990; 150(7): 1509–1510, indexed in Pubmed: [2369248](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2369248/).
 42. Shi L, Liu J, Fonseca V, et al. Correlation between adherence rates measured by MEMS and self-reported questionnaires: a meta-analysis. *Health Qual Life Outcomes*. 2010; 8: 99, doi: [10.1186/1477-7525-8-99](https://doi.org/10.1186/1477-7525-8-99), indexed in Pubmed: [20836888](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20836888/).
 43. Pérez-Escamilla B, Franco-Trigo L, Moullin JC, et al. Identification of validated questionnaires to measure adherence to pharmacological antihypertensive treatments. *Patient Prefer Adherence*. 2015; 9: 569–578, doi: [10.2147/PPA.S76139](https://doi.org/10.2147/PPA.S76139), indexed in Pubmed: [25926723](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25926723/).
 44. Kubica A, Kosobucka A, Michalski P, et al. Self-reported questionnaires for assessment adherence to treatment in patients with cardiovascular diseases. *Medical Research Journal*. 2018; 2(4): 115–122, doi: [10.5603/mrj.2017.0015](https://doi.org/10.5603/mrj.2017.0015).
 45. Kubica J, Adamski P, Buszko K, et al. Rationale and design of the effectiveness of lower maintenance dose of ticagrelor early after myocardial infarction (ELECTRA) pilot study. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2018; 4(3): 152–157, doi: [10.1093/ehjcvp/pvx032](https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvx032), indexed in Pubmed: [29040445](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29040445/).
 46. Kubica A, Kosobucka A, Michalski P, et al. The Adherence in Chronic diseases scale — a new tool to monitor implementation of a treatment plan. *Folia Cardio*. 2017; 12: 19–26, doi: [10.5603/FC.2016.0000](https://doi.org/10.5603/FC.2016.0000).
 47. Ben AJ, Neumann CR, Mengue SS. The brief medication questionnaire and morisky-green test to evaluate medication adherence. *Rev Saude Publica*. 2012; 46(2): 279–289, indexed in Pubmed: [22331180](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22331180/).

48. Korb-Savoldelli V, Gillaizeau F, Pouchot J, et al. Validation of a French version of the 8-item Morisky medication adherence scale in hypertensive adults. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2012; 14(7): 429–434, doi: [10.1111/j.1751-7176.2012.00634.x](https://doi.org/10.1111/j.1751-7176.2012.00634.x), indexed in Pubmed: [22747615](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22747615/).
49. Morisky DE, Ang A, Krousel-Wood M, et al. Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2008; 10(5): 348–354, indexed in Pubmed: [18453793](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18453793/).
50. Saleem F, Hassali MA, Shafie AA. Translation and validation study of Morisky Medication Adherence Scale (MMAS): the Urdu version for facilitating person-centered healthcare in Pakistan. *Int J Pers Cent Med*. 2012; 2(384): 390.
51. 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, indexed in Pubmed: [3945130](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3945130/).
52. Risser J, Jacobson TA, Kripalani S. Development and psychometric evaluation of the Self-efficacy for Appropriate Medication Use Scale (SEAMS) in low-literacy patients with chronic disease. *J Nurs Meas*. 2007; 15(3): 203–219, indexed in Pubmed: [18232619](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18232619/).
53. Buszko K, Obońska K, Michalski P, et al. The Adherence Scale in Chronic Diseases (ASCD). The power of knowledge: the key to successful patient — health care provider cooperation. *Medical Research Journal*. 2016; 1(1): 37–42, doi: [10.5603/mrj.2016.0006](https://doi.org/10.5603/mrj.2016.0006).
54. Kosobucka A, Michalski P, Pietrzykowski Ł, et al. Adherence to treatment assessed with the Adherence in Chronic Diseases Scale in patients after myocardial infarction. *Patient Prefer Adherence*. 2018; 12: 333–340, doi: [10.2147/PPA.S150435](https://doi.org/10.2147/PPA.S150435), indexed in Pubmed: [29551891](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29551891/).
55. Kim MT, Hill MN, Bone LR, et al. Development and testing of the Hill-Bone Compliance to High Blood Pressure Therapy Scale. *Prog Cardiovasc Nurs*. 2000; 15(3): 90–96, indexed in Pubmed: [10951950](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10951950/).
56. Ma C, Chen S, You L, et al. Development and psychometric evaluation of the Treatment Adherence Questionnaire for Patients with Hypertension. *J Adv Nurs*. 2012; 68(6): 1402–1413, doi: [10.1111/j.1365-2648.2011.05835.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2648.2011.05835.x), indexed in Pubmed: [21954893](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21954893/).
57. Martínez JW, Villa Pe, Jaramillo J, Quintero Betancur AM, Calderón V. Validación del cuestionario de adherencia al tratamiento anti hipertensivo Martín Bayarré Grau. [Validation of a scale of adherence treatment antihypertensive: Martín Bayarre Grau Test]. *Rev Med Risaralda*. 2011; 17: 101–105.
58. Zeller A, Schroeder K, Peters TJ. An adherence self-report questionnaire facilitated the differentiation between nonadherence and nonresponse to antihypertensive treatment. *J Clin Epidemiol*. 2008; 61(3): 282–288, doi: [10.1016/j.jclinepi.2007.04.007](https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2007.04.007), indexed in Pubmed: [18226752](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18226752/).
59. Stolarek W, Kasprzak M, Obońska K, et al. Acetylsalicylic acid resistance risk factors in patients with myocardial infarction. *Pharmacol Rep*. 2015; 67(5): 952–958, doi: [10.1016/j.pharep.2015.02.006](https://doi.org/10.1016/j.pharep.2015.02.006), indexed in Pubmed: [26398390](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26398390/).
60. Kubica A, Kozinski M, Grzesek G, et al. Genetic determinants of platelet response to clopidogrel. *J Thromb Thrombolysis*. 2011; 32(4): 459–466, doi: [10.1007/s11239-011-0611-8](https://doi.org/10.1007/s11239-011-0611-8), indexed in Pubmed: [21706290](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21706290/).
61. Kubica A, Kozinski M, Grzesek G, et al. Clinical significance of interactions between clopidogrel and proton pump inhibitors. *Kardiol Pol*. 2011; 69(6): 610–616, indexed in Pubmed: [21678305](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21678305/).
62. Stone M. What patients want from their doctors. *BMJ*. 2003; 326(7402): 1294, doi: [10.1136/bmj.326.7402.1283-b](https://doi.org/10.1136/bmj.326.7402.1283-b), indexed in Pubmed: [12805136](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12805136/).
63. Moussa ID, Colombo A. Antiplatelet therapy discontinuation following drug-eluting stent placement: dangers, reasons, and management recommendations. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2009; 74(7): 1047–1054, doi: [10.1002/ccd.22167](https://doi.org/10.1002/ccd.22167), indexed in Pubmed: [19626692](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19626692/).
64. Kubica A, Gruchala M, Jaguszewski M, et al. The readiness for hospital discharge of patients after acute myocardial infarction: a new self-reported questionnaire. *Medical Research Journal*. 2017; 2: 123–127, doi: [10.5603/MRJ.2017.0016](https://doi.org/10.5603/MRJ.2017.0016).
65. McDonald HP, Garg AX, Haynes RB. Interventions to enhance patient adherence to medication prescriptions: scientific review. *JAMA*. 2002; 288(22): 2868–2879, indexed in Pubmed: [12472329](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12472329/).