

Barbara Radecka

Oddział Onkologii Klinicznej, Opolskie Centrum Onkologii w Opolu

Przestrzeganie zasad przyjmowania leków doustnych jako warunek powodzenia terapii doustnej

Patients compliance, adherence and persistence is associated with effectiveness of oral therapies

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Barbara Radecka
Opolskie Centrum Onkologii
Oddział Onkologii Klinicznej
ul. Katowicka 66a, 45-060 Opole
Tel. +48 (77) 441 60 90
e-mail: brad@onkologia.opole.pl

STRESZCZENIE

Systematycznie wzrasta zastosowanie leków przeciwnowotworowych w postaci doustnej. Jest to forma leczenia preferowana przez chorych i lekarzy. Na skuteczność leków doustnych wpływa wiele czynników, między innymi biodostępność preparatu, system finansowania leczenia, a także systematyczne i zgodne z zaleceniami lekarza przyjmowanie leków przez chorego. Jednym z najważniejszych problemów leczenia pozostaje jednak dyscyplina chorych, szczególnie istotna w sytuacji długotrwałej terapii. Szacuje się, że jedynie połowa chorych leczonych długotrwanie stosuje leki zgodnie z zaleceniem lekarza, co może istotnie obniżyć skuteczność postępowania terapeutycznego. Czynniki warunkujące zgodność między zaleceniami lekarskimi a rzeczywistym stosowaniem leków doustnych zależą od chorego, rodzaju choroby, sposobu dawkowania oraz od funkcjonowania systemu opieki zdrowotnej. Wiek podeszły zwiększa ryzyko braku dyscypliny leczenia preparatami doustnymi.

Słowa kluczowe: leczenie doustne, dyscyplina chorych

ABSTRACT

The use of oral antineoplastic agents increases, as patients and physicians prefer this route of administration. Many factors such as drug bioavailability, health care financial resources, patients compliance, adherence and persistence influence effectiveness of oral therapies. The most important problem in medical care for chronic antineoplastic therapies is non-adherence. Poor compliance may translate into lower efficacy of therapy. Only half of patients take drugs according to prescription. Patient-related, disease-related, therapy-related and health care system-associated factors may affect compliance. Older age increases probability of non-adherence and nonpersistence to antineoplastic oral therapy.

Key words: oral therapy, compliance, adherence

Onkol. Prak. Klin. 2012; 8, 2: 52-56

Onkologia w Praktyce Klinicznej
2012, tom 8, nr 2, 52-56
Copyright © 2012 Via Medica
ISSN 1734-3542
www.opk.viamedica.pl

Wstęp

Zastosowanie leków przeciwnowotworowych w postaci doustnej systematycznie wzrasta ponieważ jest to forma preferowana przez chorych, niezależnie od ich wieku, płci oraz typu nowotworu. W codziennej praktyce stosuje się doustne leki hormonalne, liczne preparaty cytotoksyczne, a także leki ukierunkowane

molekularnie. Jedno z pierwszych badań oceniających upodobania w zakresie drogi podania leku przeprowadzono w latach 90. w Kanadzie, w grupie 103 chorych na nowotwory poddawanych paliatywnej chemioterapii [1]. Oceniono preferencje chorych oraz czynniki wpływające na wybór drogi podania leku. Prawie 90% chorych preferowało formę doustną. Argumentami uzasadniającymi wybór chorych była

przede wszystkim wygoda (57%), unikanie wlewów dożylnych (55%) i możliwość prowadzenia leczenia w warunkach domowych (33%). Doustna postać leku jest także preferowana przez lekarzy i pielęgniarki [2]. Pozwala na zmniejszenie kosztów leczenia poprzez ograniczenie częstości wizyt lekarskich i hospitalizacji. Zmniejsza również nakład pracy wyspecjalizowanego personelu medycznego. Nie bez znaczenia jest także fakt, że doustne leczenie onkologiczne pozwala na zachowanie aktywności zawodowej i społecznej chorych. Warunkiem wyboru terapii doustnej jest jej skuteczność — porównywalna z formą dożylną [1]. Większość chorych nie akceptuje leczenia doustnego, jeśli wiąże się ono z gorszą odpowiedzią (74%) lub krótszym czasem jej trwania (70%). W ocenie wartości leczenia doustnego uwzględnia się analizę kosztów, w różnych systemach organizacji i finansowania opieki zdrowotnej, jakość życia chorych, a także powikłania leczenia.

Ponieważ aktywność leku warunkuje wiele czynników (m.in. jego budowa chemiczna i struktury nośnikowe w organizmie), tylko niektóre leki przeciwnowotworowe mogą mieć formę doustną. Utrwała się jednak tendencja, aby leki, które mają odpowiedniki w obu postaciach doustnej i pozajelitowej (np. fludarabina, winorelbina, cyklofosfamid czy kapecytabina), stosować w formie doustnej.

Skuteczność terapii za pomocą leków w postaci doustnej

Skuteczność leków doustnych zależy od wielu czynników. Szczególne znaczenie ma biodostępność — wchłanianie, metabolizm wątrobowy, stabilność substancji terapeutycznej w środowisku zmiennego pH [3].

Warunkiem powodzenia leczenia doustnego jest systematyczne i zgodne z zaleceniami lekarza przyjmowanie leków przez chorych. Jednak większość chorych, zwłaszcza leczonych długotrwale, nie przestrzega zaleceń. Światowa Organizacja Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) uznała ten problem za jedno z najważniejszych ograniczeń w osiąganiu korzyści z długotrwałego leczenia doustnego [4]. Od kilkunastu lat podejmowane są próby oceny tego zagadnienia, jego epidemiologii, patogenezy, znaczenia dla skuteczności terapii oraz poszukuje się sposobów poprawy. W nazewnictwie polskim brakuje terminów odnoszących się do dyscypliny chorych. W piśmiennictwie anglojęzycznym stosowane są następujące określenia:

- *adherence* — współpraca — zakres, w jakim zachowanie chorego (przyjmowanie leków, przestrzeganie diety, modyfikacja stylu życia) jest zgodne z zaleceniami medycznymi;
- *compliance* — zgodność — stopień zgodności między zaleceniem lekarskim a rzeczywistą dawką, porą

dnia, częstością przyjmowanych leków oraz czasem trwania prowadzonej terapii;

- *persistence* — wytrwałość — stopień realizacji zaleceń lekarskich przez dłuższy czas.

Powszechnie stosowanym terminem jest *compliance*. Często używa się go jako ogólnego określenia dyscypliny chorych w przestrzeganiu zaleceń lekarskich, farmakologicznych i niefarmakologicznych. Brak *compliance* wpływa na efekt leczenia, co jest szczególnie widoczne w długotrwałej terapii. Ocena *compliance* i wpływu na skuteczność leczenia jest trudna, ponieważ występują różne odstępstwa od zaleceń. W praktyce można się spotykać z pominięciem pojedynczych dawek leku przez zapomnienie lub zmiany w codziennym trybie życia (np. wyjazd), świadomym zaniechaniem leczenia, a także niekontrolowanym zwiększaniem dawki (w myśl zasady „im więcej, tym lepiej”). Już Hipokrates zalecał „uważać na chorych, którzy często kłamią, mówiąc, że przyjmują przepisane im leki”. Zagadnienie przestrzegania zaleceń lekarskich było szczególnie dokładnie badane w terapii nadciśnienia tętniczego, hipercholesterolemii oraz cukrzycy; opublikowano także wyniki kilku badań analizujących przestrzeganie zaleceń lekarskich w leczeniu przeciwnowotworowym [5–9]. Dodatkowych informacji dostarczyły randomizowane badania kliniczne dotyczące uzupełniającej hormonoterapii w raku piersi, w których oceniano odsetek przerwanych przedwcześnie terapii. Ogólnie szacuje się, że jedynie połowa chorych leczonych długotrwale stosuje leki zgodnie z zaleceniem lekarza [10]. Dane z badań nad uzupełniającą hormonoterapią w leczeniu wczesnego raka piersi wykazują zgodność na poziomie około 70–80% [11, 12]. Te wyniki świadczą, że jedna na cztery chore leczone radykalnie nie przyjmuje leków według zaleceń. Ponadto odsetek chorych, które przerywają leczenie lub znacząco częściej odstępują od zaleceń, zwiększa się wraz z czasem trwania leczenia. Zarówno badania kliniczne, jak i obserwacyjne oceniające to zagadnienie mają wiele ograniczeń i są trudne do interpretacji. W próbach klinicznych starannie ocenia się zarówno odsetek chorych, którzy przerywają leczenie, jak i przyczynę przedwczesnego zakończenia terapii. Jednak należy zaznaczyć, że dane z badań klinicznych nie odpowiadają praktyce. Natomiast w badaniach obserwacyjnych najczęściej nie ma możliwości oceny przyczyn braku dyscypliny chorych, na przykład działań niepożądanych leczenia.

Niezgodność między zaleceniami lekarskimi a rzeczywistym stosowaniem leków doustnych przez chorych wpływa bezpośrednio na obniżenie skuteczności terapii. Konsekwencje mogą mieć różne nasilenie; pominięcie jednej tabletki tamoksyfenu nie jest groźne, ale nieprzyjęcie jednej tabletki leku antykoncepcyjnego może zupełnie zniweczyć efekt nawet wielomiesięcznego stosowania preparatu. Między tymi skrajnymi przypad-

kami znajduje się wiele skutków o różnym nasileniu. W licznych badaniach dotyczących leczenia chorób układu sercowo-naczyniowego wykazano, że brak *compliance* powoduje konieczność dodatkowych wizyt lekarskich, a także hospitalizacji [13]. W efekcie rosną koszty leczenia, a także zwiększa się ryzyko zgonu [13, 14]. Podobne skutki wywołuje brak dyscypliny chorych na skuteczność leczenia przeciwnowotworowego. Już 30 lat temu podjęto próbę oceny wpływu intensywności dawki leków cytotoksycznych na wyniki leczenia uzupełniającego wczesnego raka piersi. W grupie badanych, które otrzymały mniej niż 85% dawki należytnej, czas wolny od choroby był znamienne krótszy [15]. Także przedwczesne przerwanie uzupełniającej hormonoterapii lub znaczne odstępstwa od zalecanego leczenia u chorych na raka piersi wiąże się ze skróceniem czasu przeżycia [16, 17]. Należy również pamiętać, że niekontrolowane zwiększanie dawek leków może wywołać działania niepożądane.

Czynniki wpływające na dyscyplinę chorych

Zgodność między zaleceniami lekarskimi a rzeczywistym stosowaniem leków doustnych zależy od wielu czynników, które dzielą się na 4 grupy:

- zależne od chorego;
- zależne od choroby;
- zależne od sposobu dawkowania;
- związane z funkcjonowaniem systemu opieki zdrowotnej i jej finansowaniem.

Najczęstszą przyczyną braku *compliance* są czynniki zależne od chorego. Należy do nich wiele czynników racjonalnych, takich jak: wiek chorego, płeć, posiadanie rodziny, status socjoekonomiczny, tryb życia (aktywność zawodowa, podróże) czy wiedza chorego w zakresie choroby i jej konsekwencji, a także emocjonalnych (osobowość chorego, zaufanie do lekarza, postawa pacjenta i jego rodziny wobec choroby i leczenia). Kobiety chętniej przestrzegają zaleceń niż mężczyźni, którzy konieczność długotrwałego leczenia traktują jako oznakę słabości. Osoby aktywne zawodowo i towarzysko, często podróżujące mają problemy z regularnym przyjmowaniem leków. Chorzy zdyscyplinowani i sumienni zwykle łatwo podporządkowują się zaleceniom, natomiast osoby słabo zorganizowane, niedokładne często zapominają przyjąć leki. W niektórych przypadkach pominięcie dawki zostaje „wyrównane“ podwójną dawką w kolejnym dniu. Ogromne znaczenie w regularnym przyjmowaniu leków ma wsparcie rodziny. Samotność — zarówno fizyczna, jak i psychiczna — jest czynnikiem demotywuującym.

Występowanie odczuwalnych dla chorego objawów, zwłaszcza w przypadku chorób przewlekłych, ma bardzo

duże znaczenie w przestrzeganiu zaleceń. Choroba przebiegająca bez objawów nie przeszkadza w codziennym funkcjonowaniu. Korzyści wynikające z leczenia oraz konsekwencje jego zaniechania zwykle są odległe, co sprzyja bagatelizowaniu zaleceń lekarskich. Wiąże się to również z poziomem wiedzy chorego na temat schorzenia i jego skutków. Pod tym względem chorzy na nowotwory są bardziej zmotywowani do leczenia niż osoby leczone z powodu nadciśnienia czy hipercholesterolemii. Jednocześnie leczenie uzupełniające nie przynosi widocznych efektów, a jego założenia są często trudne dla chorego do zrozumienia. Stąd stosunkowo znaczny odsetek chorych poddanych uzupełniającej terapii lekami doustnymi przerywa je przedwcześnie, często bez wiedzy lekarza.

Regularność przyjmowania leków zależy w dużej mierze od stopnia komplikacji leczenia. Choremu często trudno się przyznać, że nie rozumie zaleceń lekarza. Prosty schemat leczenia daje choremu poczucie kontroli i minimalizuje ryzyko pomyłek w dawkowaniu; przy stosowaniu leku raz dziennie zgodność wynosi około 80%, a dwa razy dziennie — 60–65%. Ponadto im większa liczba leków zostaje zalecona choremu (często przez lekarzy różnych specjalności), tym mniejsze prawdopodobieństwo, że będą one regularnie przyjmowane [18, 19].

Kolejnym elementem jest czas trwania leczenia. W licznych badaniach wykazano, że w miarę upływu czasu rośnie odsetek chorych, którzy stosują leki mniej regularnie lub wręcz przerywają leczenie [12, 18–21]. Wykazano, że trakcie długotrwałej hormonoterapii w raku piersi tamoksyfen po roku leczenia stosuje 78%, a po 3 latach — 65% pacjentek [22]. Podobnie w największym badaniu obserwacyjnym przeprowadzonym w grupie ponad 12 000 chorych na wczesnego raka piersi leczonych inhibitorami aromatazy *adherence* w pierwszym roku leczenia wynosił 78–86%, natomiast w trzecim roku zmniejszył się do 62–79%. [12] Wydaje się, że istotne znaczenie w przestrzeganiu zaleceń lekarskich mają działania niepożądane leczenia, choć wyniki badań na ten temat są niejednoznaczne [6]. W analizie populacji chorych w podeszłym wieku uczestniczącej w badaniu BIG 1-98 (tamoksyfen v. letrozol w leczeniu uzupełniającym hormonozależnego raka piersi) wykazano, że chore w starszym wieku (≥ 75 . rż.), w porównaniu z młodszymi pacjentkami, częściej nie kończyły 5-letniego leczenia (38,4% v. 22,6%; $p < 0001$). Chociaż u chorych leczonych letrozolem częściej występowały poważne powikłania (w stopniu 3.–5.), odsetek pacjentek, które przerwały terapię w obu ramionach badania był porównywalny (39,7% i 37,2%, odpowiednio dla letrozolu i tamoksyfenu) [23]. Natomiast w niewielkiej próbie 73 chorych w wieku podeszłym leczonych z powodu rozsianego raka piersi kapecytabiną w monoterapii *compliance* zależał od częstości powikłań — w grupie otrzymującej mniejszą, lepiej tolerowaną dawkę leku odsetek chorych przyjmujących kapecytabinę według zaleceń był większy [24].

Organizacja i funkcjonowanie systemu opieki zdrowotnej wpływa na dostępność lekarza dla chorego, określa częstość wizyt, czas ich trwania oraz warunki, w jakich się odbywają. Te elementy, łącznie z jakością relacji lekarz–pacjent, w istotnym stopniu oddziałują na *compliance*. W jednym z badań u chorych na raka piersi leczonych uzupełniającą hormonoterapią wykazano, że znacznie mniej pacjentek regularnie przyjmowało lek, jeśli recepta została wystawiona przez lekarza ogólnego, nie onkologa [25]. W przypadku wielu długotrwałych terapii duże znaczenie ma także cena leku, możliwości refundacji oraz sposób dystrybucji.

Chorzy w starszym wieku to grupa wymagająca szczególnego nadzoru w przestrzeganiu zaleceń. W tej populacji dochodzi do kumulacji wielu spośród wymienionych czynników. Często występują zaburzenia pamięci, brakuje wsparcia rodziny, obecność chorób towarzyszących zwiększa ryzyko polipragmazji, a niedostatki finansowe sprawiają, że chory czasem nie jest w stanie wykupić zalecanych leków.

Metody oceny dyscypliny chorych

Istnieje kilka sposobów oceny, czy lek jest stosowany przez chorego zgodnie z zaleceniami; każda z nich ma jednak ograniczenia. Za najbardziej obiektywną uważa się pomiar stężenia leku we krwi. Jest to jednak metoda kosztowna i trudna do realizacji w codziennej praktyce, a zatem stosuje się ją niemal wyłącznie w badaniach klinicznych. Elektroniczny system monitorowania (MEMS, *microelectronic monitoring system*) wykorzystuje specjalnie skonstruowane nakrętki rejestrujące datę i czas każdorazowego otwarcia butelki z lekiem. Zakładając, że chory nie oszukuje świadomie, jest to dobry i obiektywny sposób oceny, jednak ze względu na koszt — niemożliwy do stosowania na szeroką skalę. W krajach, w których dobrze funkcjonuje system rejestracji wypisanych i zrealizowanych recept, może on być źródłem danych o kompletności i systematyczności stosowanego leczenia doustnego. Mniej obiektywną, ale tanią i względnie prostą do zastosowania jest ocena za pomocą kwestionariuszów samooceny chorego oraz karty bilansu tabletek. Ich sprawdzanie jest jednak czasochłonne, co przy codziennym obciążeniu pracą personelu medycznego utrudnia ich wykorzystanie. Pozostaje zatem umiejętnie zebrany wywiad z chorym. Zamiast prostych pytań: „Czy przyjmuje pan/pani leki zgodnie z zaleceniem?”, należy zadać pytania szczegółowe, na przykład dotyczące pory dnia przyjmowania leku lub powiązania z posiłkiem. Warto zapytać wprost o pomijanie pojedynczych dawek leku przez zapomnienie, a nawet zadać pytanie mylące, na przykład zapytać chorego, czy stosuje lek zawsze po posiłku, podczas gdy zalecenie mówi o stosowaniu leku przed jedzeniem. Szczególną

czujność należy wykazać w przypadku niewystępowania u chorego żadnego ze spodziewanych działań niepożądanych leku. Pozornie znakomita tolerancja leku może być efektem jego niestosowania.

Poprawa współpracy z chorymi

Duża liczba czynników wpływających na właściwe stosowanie leków powoduje, że nie ma uniwersalnego rozwiązania problemu nieprzestrzegania zaleceń. Dopiero w ostatnich latach zagadnienie to wzbudziło zainteresowanie, a także podjęto próby opracowania lokalnych i międzynarodowych strategii postępowania. Duże znaczenie praktyczne ma proste i wygodne dawkowanie, toteż wiele leków stosowanych długotrwale jest produkowanych w jednej dobowej dawce. Systematyczne stosowanie leków ułatwiają również powszechnie dostępne pudełeczka z podziałem na dni tygodnia i pory dnia, a nawet z elektronicznym alarmem przypominającym o przyjęciu kolejnej dawki. Wsparciem służą dzienniczki pacjenta — powszechne w badaniach klinicznych, ale rzadko stosowane w codziennej praktyce. Dostarczają je producenci niektórych leków — szkoda, że nielicznych, ponieważ dobrze motywują one i dyscyplinują chorego.

Największe znaczenie przypisuje się działaniom edukacyjnym. Mają one między innymi zwiększyć wiedzę chorych i ich rodzin na temat choroby oraz konsekwencji zaprzestania właściwego leczenia, uczulić wykwalifikowany personel medyczny na zjawisko nieprzestrzegania zaleceń, a także służyć poprawie relacji między pacjentem a lekarzem i pielęgniarzką. Lepsza edukacja to większe bezpieczeństwo chorych. Liczne kampanie edukacyjne w mediach bez wątpienia podnoszą ogólną wiedzę o chorobach i konieczności leczenia, ale dla pojedynczego chorego największą wartość ma informacja uzyskana od lekarza czy pielęgniarki, skierowana bezpośrednio do niego w zaciszu gabinetu. Edukację chorego należy rozpocząć od dokładnie zebranego wywiadu — oceny stanu mentalnego, sytuacji rodzinnej i socjalnej. Konieczna jest także ocena funkcji przewodu pokarmowego (przyjmowania posiłków, zaburzenia wchłaniania), trybu życia chorego, diety i nawyków. Zebrane na tej podstawie dane umożliwiają lekarzowi identyfikację potencjalnych zagrożeń systematyczności leczenia oraz pomagają dobrać właściwą formę przekazu. Formulowanie zaleceń powinno być dostosowane do stanu sprawności intelektualnej i zasobu słownictwa chorego. Warto korzystać z form pisanych oraz ze wsparcia członków rodziny. Dużą pomoc mogą stanowić pielęgniarki. W ustawie o zawodzie pielęgniarki i położnej jest zapisane prawo do prowadzenia edukacji zdrowotnej. W ostatnich latach dzięki długofalowemu programowi powstała sieć pielęgniarek-edukatorek w poradniach diabetologicznych. Pielęgniarki są obecnie ważnym ogniwem w procesie

kształcenia chorych na cukrzycę, istotnie wspierając lekarzy. Warto skorzystać z tych doświadczeń również w onkologii.

Podsumowanie

Stosowanie w onkologii leków w postaci doustnej jest coraz bardziej powszechne. Chorzy, ich rodziny oraz środowiska medyczne zgodnie uznają tę formę leczenia za przyjazną i bezpieczną. Spośród wielu czynników warunkujących korzyści i bezpieczeństwo leczenia jednym z najważniejszych jest systematyczne oraz zgodne z zaleceniami lekarskimi przyjmowanie leków. Edukacja chorego i jego najbliższych przez wykwalifikowaną kadrę medyczną wzmacnia motywację pacjenta do właściwego stosowania leków. Należy pamiętać, że leki doustne nie działają u chorych, którzy ich nie przyjmują.

Piśmiennictwo

- Liu G., Franssen E., Fitch M.I. i wsp. Patients preferences for oral versus intravenous palliative chemotherapy. *J. Clin. Oncol.* 1997; 15: 110–115.
- Borner M., Scheithauer W., Twelves C. i wsp. Answering patient's needs: oral alternatives to intravenous therapy. *Oncologist* 2001; 6: 12–16.
- DeMario M.D., Ratain M. Oral chemotherapy: rationale and future directions. *J. Clin. Oncol.* 1998; 16: 2557–2567.
- Sabate E. Adherence to long-term therapies: evidence for action. World Health Organization, Geneva 2003.
- Partridge A.H., Archer L., Kornblith A.B. i wsp. Adherence and persistence with oral adjuvant chemotherapy in older women with early-stage breast cancer in CALGB 49907: Adherence Companion study 60104. *J. Clin. Oncol.* 2002; 28: 2418–2422.
- Partridge A.H., Avorn J., Wang P.S. i wsp. Adherence to therapy with oral antineoplastic agents. *J. Nat. Cancer Inst.* 2002; 94: 652–660.
- Fink A.K., Gurwitz J., Rakowski W. i wsp. Patient beliefs and tamoxifen discontinuance in older women with estrogen receptor-positive breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2004; 2: 330915.
- Hadij P. Improving compliance and persistence to adjuvant tamoxifen and aromatase inhibitor therapy. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2010; 73: 156–166.
- Atkins L., Fallowfield L. Intentional and non-intentional non-adherence to medication amongst breast cancer patients. *Eur. J. Cancer* 2006; 42: 2271–2276.
- Haynes R.B., McDonald H.P., Garg A.X. Helping patients follow prescribed treatment: clinical applications. *JAMA* 2002; 288: 2880–2883.
- Chlebowski R.T., Geller M.L. Adherence to endocrine therapy for breast cancer. *Oncology* 2006; 7: 1–9.
- Partridge A.H., LaFountain A., Mayer S. i wsp. Adherence to initial adjuvant anastrozole therapy among women with early-stage breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 556–562.
- Sokol M.C., McGuigan K.A., Verbrugge R.R. i wsp. Impact of medication adherence on hospitalization risk and healthcare cost. *Med. Care* 2005; 43: 521–530.
- Simpson S.H., Eurich D.T., Majumdar S.R. i wsp. A meta-analysis of the association between adherence to drug therapy and mortality. *BMJ* 2006; 333: 15.
- Bonadonna G., Valagussa P. Dose-response effect of adjuvant chemotherapy in breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 1981; 304: 10–15.
- McCowan C., Shearer J., Donnan P.T. i wsp. Cohort study examining tamoxifen adherence and its relationship to mortality in women with breast cancer. *Br. J. Cancer* 2008; 99: 1763–1768.
- Yood M.U., Owusu C., Buist D.S. i wsp. Mortality impact of less-than-standard therapy in older breast cancer patients. *J. Am. Coll. Surg.* 2008; 206: 66–75.
- Lash T.L., Fox M.P., Westrup J.L. i wsp. Adherence to tamoxifen over the five-year course. *Breast Cancer Res. Treat.* 2006; 99: 215–220.
- Kimmick G., Anderson R., Camacho F. i wsp. Adjuvant hormonal therapy use among insured, low-income women with breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 3445–3451.
- Hertz R.P., Unger A.N., Lustic M.B. Adherence with pharmacotherapy for type 2 diabetes: a retrospective cohort study of adults with employer-sponsored health insurance. *Clin. Ther.* 2005; 27: 104–173.
- Mazzaglia G., Ambrosiono E., Alacqua M. i wsp. Adherence to antihypertensive medications and cardiovascular morbidity among newly diagnosed hypertensive patients. *Circulation* 2009; 120: 1598–1605.
- Barron T.I., Connolly R.M., Bennett K. i wsp. Early discontinuation of tamoxifen. *Cancer* 2007; 109: 832–839.
- Crivellari D., Sun Z., Coates A.S. i wsp. Letrozole Compared With Tamoxifen for Elderly Patients With Endocrine-Responsive Early Breast Cancer: The BIG 1-98 Trial. *J. Clin. Oncol.* 2008; 20: 1972–1979.
- Bajetta E., Procopio G., Celio L. i wsp. Safety and efficacy of two different doses of capecitabine in the treatment of advanced breast cancer in older women. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 1–7.
- Neugut A., Subar M., Wilde E.T. i wsp. Association between prescription co-payment amount and compliance with adjuvant hormonal therapy in women with early-stage breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29: 2534–2542.