

Adherencija bolesnika s inhalacijskom terapijom – ima li napretka?

Adherence of Patients to Inhalation Therapy – Has any Progress been Made?

SANJA POPOVIĆ-GRLE

KBC Zagreb, Klinika za plućne bolesti Jordanovac, Zavod za alergijske i opstruktivne plućne bolesti

SAŽETAK _____ Adherencija je, prema definiciji Svjetske zdravstvene organizacije (SZO), „stupanj do kojeg bolesnikovo uzimanje lijekova odgovara propisanom režimu“. Adherencija uključuje bolesnikov pristanak za dogovorene zdravstvene preporuke, što značajno izdvaja adherenciju od *compliance* (popustljivosti). Ispitivanje adherencije s inhalerima u astmi i KOPB-u pokazalo je poražavajuće rezultate, tako da značajno manje od polovine bolesnika koristi preporučeni inhaler za temeljno liječenje astme ili KOPB-a redovito tijekom godine dana. S druge strane, dio bolesnika koristi prečesto brzodjelujući bronhodilatator za olakšavanje tegoba (SABA), čime ne pridonose kvalitetnom liječenju, već lošijoj kontroli bolesti i češćim egzacerbacijama astme. Također, bolesnici s astmom mogu se potpuno prikloniti preventivnom liječenju kada imaju simptome, ali postaju slabo adherentni kada su stabilno i dobro. Poželjno je da osoba s astmom ili KOPB-om i njegov liječnik zajedno pronađu cilj liječenja. Motivacijski razgovor u kojem postoji pokazivanje pozitivnih emocija od strane liječnika, empatija, aktivno slušanje s poticanjem pitanja te davanje jasnih odgovora, ohrabivanje i slavljenje malih uspjeha, kao i sažimanje zaključaka na kraju razgovora, pridonijet će značajnom poboljšanju adherencije. S vremenom se znanje i vještina tehnike inhaliranja umanjuje, te je trening potrebno ponavljati najmanje jednom godišnje, a poželjno svaka tri mjeseca, ili na svakoj kontroli bolesnika s astmom ili KOPB-om. Ponavljanje i vježbanje adherencije, kao i tehnike inhalacije, značajno poboljšava obje varijable. Postupak mjerenja adherencije lijekova poboljšava pridržavanje uputama i redovitost uzimanja lijekova. Mjerenje je poželjno provesti u kombinaciji samoprocjene i praćenja utrošenih doza lijeka u ljekarnama.

KLJUČNE RIJEČI: adherencija, astma, KOPB, inhaler, tehnike inhaliranja, motivacijski razgovor, mjerenje adherencije

SUMMARY _____ The World Health Organization (WHO) defines adherence as „the extent to which a person’s behavior – taking medication, etc., corresponds to a prescribed regime.“ Adherence includes the patient’s consent to agreed health recommendations, which significantly differentiates adherence from compliance. Adherence tests with inhalers in asthma and COPD patients have exhibited upsetting results, where considerably less than half of patients only use the recommended inhaler for basic treatment of asthma or COPD on a regular basis throughout the year. On the other hand, some patients seek relief in short acting beta agonists (SABA) too often, which does not contribute to quality treatment, but instead to poorer control of the disease and increased asthma exacerbations. In addition, asthma patients may fully adhere to preventive treatment when symptoms arise, but become poorly adherent when they are stable and well. It is recommended that a person with asthma or COPD and their physician find the targeted treatment together. A motivational dialogue showing the physician’s positive emotions, empathy, active listening, stimulating questions and clear-cut answers, encouragement and celebration of small successes, as well as recapping conclusions at the end of the conversation, will significantly improve adherence. However, over time, knowledge and skill of the inhalation technique decreases, therefore training should be repeated at least once a year, preferably every three months, or at each medical check-up of asthma or COPD patients. Repeating and practicing adherence and inhalation techniques notably improves both variables. Medication monitoring improves adherence to instructions and regularity of their administration. Monitoring is recommended as a combination of self-assessment and pharmacist assessment by dosage usage.

KEY WORDS: adherence, asthma, COPD, inhaler, inhalation techniques, motivational dialogue, adherence measurement



Uvod

Produljenje života posljednjih desetljeća (od prosječno 40 godina 1840. na 75 godina – podatak za oba spola u cijelom svijetu 2000.) sa sobom nosi veću pojavu kroničnih bolesti poput šećerne bolesti, depresije, arterijske hipertenzije, astme, kronične opstruktivne plućne bolesti (KOPB) i ostalih. Uspješno liječenje kroničnih bolesti omogućava održavanje radne sposobnosti, kvalitete života, odgodu invalidnosti i izbjegavanje hospitalizacija i/ili smrtnosti. Primarna odrednica uspjeha liječenja jest adherencija jer

„lijeak ne može djelovati ako se ne koristi“ (1). Adherencija je, po definiciji Svjetske zdravstvene organizacije (SZO), „stupanj do kojeg bolesnikovo uzimanje lijekova odgovara propisanom režimu“. Drugim riječima, adherencija je mjera podudarnosti ponašanja bolesnika u realnom životu s idealnim preporučenim uzimanjem lijekova od strane liječnika (2). Ovdje je posebice važno napomenuti da adherencija uključuje bolesnikov pristanak za dogovorene zdravstvene preporuke, što značajno odvaja adherenciju od *compliance* (popustljivosti). U razvijenim zemljama samo

oko 50 % bolesnika s kroničnim bolestima je adherentno (3). Slaba adherencija oslabljuje optimalni klinički učinak i na taj način umanjuje učinkovitost zdravstvenog sustava. Međutim, situacija u bolesnika s astmom je još lošija te se smatra da je samo 28 % bolesnika adherentno u uzimanju trajne protuupalne terapije astme (4).

Astma i KOPB su kronične bolesti koje spadaju u pet najvažnijih plućnih bolesti (zajedno s upalom pluća, rakom pluća i tuberkulozom). U svijetu ima ukupno više od pola milijarde bolesnika s astmom i KOPB-om. Za učinkovito liječenje potrebno je redovito koristiti odgovarajuće lijekove te primijeniti nefarmakološke mjere, poput prestanka pušenja, održavanja idealne tjelesne mase i redovite tjelesne aktivnosti, kao i smanjenje anksioznosti. Lijekovi se koriste dominantno u obliku inhalera za direktnu inhalaciju aktivnih supstancija u dišni sustav.

U vezi s redovitim korištenjem lijekova u astmi i KOPB-u dva su osnovna problema:

1. **Adherencija** – potreba redovitosti uzimanja inhalacijskog lijeka mjesecima i godinama, čak i kada se bolesnik osjeća dobro.
2. **Tehnika inhalacije lijeka** – samo inhaliranje lijeka zahtijeva razumijevanje i spretnost od strane bolesnika, te oni često lijek ne koriste na odgovarajući način, a loša inhalacijska tehnika ne može unijeti lijek u dijelove pluća gdje trebaju polučiti farmakološki učinak.

Više od 30 godina poznato je da su inhalacijski kortikosteroidi temeljni lijekovi u astmi (5). Slabija adherencija s inhalacijskim kortikosteroidima u astmi vodi u lošije kliničke ishode, povećanu potrošnju zdravstvenih resursa, te je verificirana kao uzrok smrti povezane s astmom u čak trećine bolesnika (6). Oko 20 % bolesnika s astmom u nekom dijelu života treba hitnu intervenciju ili bolničko liječenje zbog pogoršanja astme (7). Smatra se da je oko 24 % svih egzacerbacija astme uzrokovano lošom adherencijom s inhalacijskim kortikosteroidima (8).

Lijek koji se ne koristi kako treba, ne može djelovati i nema željenog učinka na kroničnu bolest. Tehnika inhalacije lijeka može se uvježbati, nakon odgovarajućeg treninga koji često izostaje, iako ga može (i treba) provesti liječnik pulmolog, liječnik obiteljske medicine, medicinska sestra ili ljekarnik. Jedan-na-jedan interakcija bolesnika sa zdravstvenim radnikom smatra se najboljom edukacijskom metodom. S vremenom se znanje i vještina tehnike inhaliranja umanjuje te je trening potrebno ponavljati (9). Ovaj posebno važan dio korištenja inhalacijske terapije nije tema ovog članka te ga ovdje nećemo dalje elaborirati. Iako se na taj dio u upravljanju i liječenju astme i KOPB-a ne smije zaboraviti, ipak treba kontinuirano provjeravati i popravljati tehniku inhalacijskih lijekova u naših bolesnika. Da bi to bilo

moгуće, prvo trebaju biti dobro educirani oni koji pokazuju tehniku inhalacije bolesnicima.

Stupanj adherencije u astmi i KOPB-u

Ispitivanje adherencije s inhalerima u astmi i KOPB-u pokazalo je poražavajuće rezultate, tako da značajno manje od polovice bolesnika (10) koristi preporučeni inhaler za temeljno liječenje astme ili KOPB-a redovito tijekom godine dana. S druge strane, dio bolesnika koristi prečesto brzodjelujući bronhodilatator za olakšavanje tegoba (SABA), čime ne pridonose kvalitetnom liječenju, već lošijoj kontroli bolesti i češćim egzacerbacijama astme (11, 12). Osim toga pacijenti s astmom mogu se potpuno prikloniti preventivnom liječenju kada imaju simptome, ali postaju slabo adherentni kada su stabilno i dobro (1).

SZO naglašava postojanje „raznolikosti i složenosti ponašanja u adherenciji“.

Čimbenici koji utječu na adherenciju

Na adherenciju utječe više čimbenika: socijalni, ekonomski, tim pružatelja zdravstvenih usluga, izabrana (preporučena) terapija, osobitosti bolesti i čimbenici povezani s bolesnikom. Adherencija je dinamičan proces koji treba pratiti i prilagođavati.

Zdravstvene djelatnike u timu pružatelja usluga treba vježbati i istrenirati za adherenciju. Taj je proces trodijelni i čine ga znanje, razmišljanje i djelovanje u kojem se mogu primijeniti bihevioralne tehnike (3). Liječnik treba slušati i čuti svojeg bolesnika. Poželjno je da osoba s astmom ili KOPB-om i njegov liječnik pronađu cilj liječenja zajedno. Daleko je vjerojatnije da će bolesnik slijediti preporuke ako prepozna da je cilj liječenja u njegovom interesu. Posebno je značajna podrška obitelji, zajednice i udruga bolesnika.

Osobitosti izabranih lijekova imaju značajan utjecaj na adherenciju. Ako je režim doziranja kompliciran, a cijena liječenja visoka, manja je vjerojatnost dobre adherencije. Ako bolesnik ne osjeća nikakvu promjenu kod korištenja lijeka zbog sporog ili odgođenog početka djelovanja lijeka, trebat će dodatni trud kako bismo bolesnika uvjerali da lijek uzima redovito. Također, bolesnika od korištenja lijeka može udaljiti strah od nuspojava. Nerazumijevanje načina inhaliranja lijeka ili slaba kondicija bolesnika ili smanjena intelektualna sposobnost može značajno omesti naša nastojanja da bolesnika liječimo na određeni način.

Prepreke za adherenciju od strane bolesnika mogu biti namjerne i nenamjerne. Među nenamjerne pripada dob, koja je često povezana sa zaboravljujućom, kao i s nerazumijevanjem uputa. Zdravstvena neprosvijećenost neće koristiti podizanju adherencije, a nemali doprinos tome daju komorbiditeti našeg bolesnika – zamislimo samo bolesnika s reumatoidnim artritismom koji treba upotrijebiti neke vrste inhalera. Sukladno tome nužno je naše detaljno

poznavanje svih osobitosti lijekova u inhalerima, kao i dizajna i fizikalnih osobina samih inhalera, kako bismo preporučili optimalni inhalacijski tretman (11).

Namjerna nesuradljivost bolesnika najveći je izazov adherenciji. U nju se ubraja percepcija bolesti od strane bolesnika, poricanje ili ljutnja zbog bolesti, nerealna očekivanja kao i kulturološki problemi. Davanje objektivnih informacija, strpljivo i usredotočeno, omogućujući da bolesnici riješe dvojbe i sumnje te da dobiju poticaj i prihvate kako su promjene ponašanja i poboljšanja mogući, ono je što liječnik može i treba učiniti. Mi ne možemo riješiti sve probleme naših bolesnika, niti se isto od nas očekuje, već ga trebamo osamostaliti i prebaciti odgovornost na bolesnika za svoj zdravstveni napredak, dakle poticati autonomiju. Posebnu pozornost zahtijeva problem bolesnikovog nezadovoljstva liječnikom, što posebno negativno utječe na adherenciju. Nedostatak angažmana liječnika, nezainteresiranost, pokazivanje žurbe i nestrpljenja može dovesti do nepovjerenja i sukoba odlučivanja, što je uvod u nisku adherenciju. Obrnuto, motivacijski razgovor u kojem postoji pokazivanje pozitivnih emocija od strane liječnika, empatija, aktivno slušanje s poticanjem pitanja te davanje jasnih odgovora, ohrabivanje i slavljenje malih uspjeha, kao i sažimanje zaključaka na kraju razgovora, pridonijet će značajnom poboljšanju adherencije.

Mjerenje adherencije inhalacijske terapije

Nema zlatnog standarda za mjerenje adherencije (13). Ipak, nekoliko je mogućnosti. Prva je mogućnost subjektivno mjerenje: pitati bolesnika za adherenciju, njegovu ocjenu pridržavanja dogovorenoga terapijskog režima. Smatra se da bolesnici najčešće precjenjuju svoju adherenciju (14). Također, alternativa subjektivnom mjerenju je primjena standardiziranih upitnika za adherenciju (15).

Druga je mogućnost objektivno mjerenje, poput brojanja preostalih doza lijeka (koji treba donijeti na kontrolni pregled) ili praćenje utrošenih doza lijeka u ljekarnama, iako svaka od njih ima svoje nedostatke. Primjerice, brojanje preostalih doza može biti netočno, a ograničenje je također što se ne može znati vrijeme uzetih doza lijeka, kao niti način na koji su one uzete, te iako inhalirane, možda nisu udahnute u dišne putove kako bi mogle polučiti željeni farmakološki učinak. Unaprijeđenje u ovom području predstavlja elektronsko praćenje korištenja lijekova (MEMS – *medication event monitoring system*), gdje se elektronski bilježi vrijeme i datum otvaranja doze lijeka. Također, postoji mogućnost procjene utrošenih doza lijeka u ljekarnama (*pharmacist assessment by dosage usage*) (16), primjerice, u Hrvatskoj s pomoću korištenja podataka iz zdravstvenog sustava Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje HZZO – CEZIH (Centralni zdravstveni informacijski sustav Republike Hrvatske) o podignutom broju inhalera SABA i

nekih od temeljnih lijekova za liječenje bolesnika s astmom ili KOPB-om. Međutim, pitanje je dostupnosti i cjelovitosti ovih podataka – jesu li sve ljekarne umrežene i jesu li u rutinskoj praksi ovi podatci dostupni. Također, ne znamo je li bolesnik lijekove, podignute u ljekarni, zaista i koristio ili ih je prekinuo prije no što je potrošio sve doze lijeka. Sukladno tome niti ova mjera ne može dati točnu procjenu surađuje li bolesnik u skladu s propisanim intervalom i režimom doziranja.

Malo se studija bavilo usporedbom ove dvije metode, no većinom se smatra da je administrativna procjena bolja mjera za adherenciju od samoprocjene. Međutim, uspoređujući samoprocjenu dobivenu s pomoću intervjua ili s pomoću dnevnika i nekog mjerila, metaanaliza je pokazala da su mjerila i dnevnicu točniji (17), stoga autori preporučuju kratki upitnik za praćenje samoprocjene adherencije. Posebno obećavajuća pokazala se vizualna analogna skala (VAS) (18). Ranije se VAS koristio uglavnom za istraživanja kliničkih ishoda, ali rijetko u procjeni adherencije. Prvi put VAS je korišten u procjeni adherencije lijekova za HIV (19), gdje je utvrđeno da VAS odlično korelira s elektronskim praćenjem adherencije (MEMS, engl. *Medication Event Monitoring System*). VAS preporučuju kao izvrstan privitak uz kratke upitnike za praćenje adherencije. U literaturi se najčešće koristi granica „više od 80 % uzetih doza“ za osobe koje imaju dobru adherenciju (20, 21).

Treća je mogućnost biokemijsko praćenje za procjenu adherencije. Izvedivo je dodati netoksične biokemijske markere u lijekove, kako bi se potom u krvi ili urinu mogli izmjeriti, kao mjera adherencije. Međutim, izlučivanje može biti uvjetovano dijetom i metabolizmom bolesnika, da ne spominjemo kompliciranost i skupoću metode.

U posljednje vrijeme nove tehnologije omogućavaju novi uvid i poboljšanje adherencije. Razvija se kućni internetski telemonitoring (22), kao i elektronske sprave koje se stavljaju na inhaler ili mjerač vršnoga izdisajnog protoka (PEF metar) (23). Poseban napredak predstavljaju sprave koje mogu istodobno mjeriti i adherenciju i inhalacijsku tehniku. Trenutno su odobrena četiri takva uređaja u Sjedinjenim Američkim Državama (*US Food and Drug Administration*), uključujući INCA (*INhaler Compliance Assessment*) kao najviše korišten i ispitan do sada (24). Prednost je što uređaj u relaksirajućim kućnim uvjetima omogućava bolesniku da vježba i unaprjeđuje inhalacijsku tehniku, no veliki je nedostatak što je, primjerice, INCA razvijen za samo jedan tip inhalera i to onaj sa suhim prahom (*discus*). Ova vrsta uređaja daje povratnu informaciju korisniku o svim koracima potrebnima u postupku uzimanja lijeka putem inhalera, od pripreme inhalera za uporabu (otvaranje lijeka), preko zabilježenog audiosignala probijanja blistera gdje je pohranjen lijek u obliku suhog praha, i prepoznavanja pogrešnog trenutka izdisaja prije početka udisanja lijeka (ili

pravovremenog trenutka), do audiozapisa načina inhaliranja lijeka (je li udah bio dovoljno brz, snažan i dubok), kao i dužine zadržavanja zraka nakon inhaliranja, te do zatvaranja uređaja. Razvoj ovakvih uređaja je kompleksan i zahtijeva znanja, vještine i suradnju inženjera, kliničara, liječnika praktičara, istraživača, znanstvenika, medicinskih sestara, psihologa, ljekarnika, fizičara, statističara, zdravstvenih ekonomista, i nadasve informatičara. Ipak, niti jedan elektronski uređaj ne može dati izvrsne rezultate dugoročno ako nije kombiniran sa starijim, tradicionalnim metodama, kao što je dobar odnos liječnik-bolesnik, kao i zajednička informirana odluka o liječenju, koja uvažava bolesnikove odabire (25).

Mogućnosti napretka u adherenciji inhalacijske terapije

Već samo mjerenje adherencije lijekova poboljšava pridržavanje uputa i redovitost uzimanja lijekova (26). Elektroničkim putem adherencija se može poboljšati ako se koriste audiovizualni podsjetnici (27), elektronski monitoring s prilagodbom doze lijeka vođen od strane kliničara (28), interaktivni sustav za govorni odgovor putem mobilnog telefona (29), ili podsjetnici putem tekstualnih poruka (30). Novi sustav – izravno nadzirano liječenje

putem mobitela poput školskog sustava MDOT (*Mobile Direct Observation of Therapy*) (31), pokazao je statistički uspješno poboljšanje kontrole astme i sniženje vrijednosti frakcije izdahnutoga dušičnog oksida (FeNO). Međutim, usporedba elektronskih intervencija i komprehenzivne edukacije o adherenciji pokazuje slične rezultate u podizanju adherencije ili su rezultati čak bolji kod dobroga edukacijskog procesa.

Izmjeren je doprinos pojedinih intervencija u poboljšanju adherencije:

1. edukacija o adherenciji daje boljitak od 20 % u kontroli bolesti (95 % CI 7,52 – 32,74 %)
2. elektronski podsjetnici ili mogućnost praćenja elektroničkim putem – bolja adherencija za 19 % (95 % CI 14,47 – 25,26 %)
3. pojednostavljeni režimi doziranja lijekova u odnosu na kompleksne režime poboljšavaju adherenciju za 4 % (95 % CI 1,88 – 6,16 %).

Uvođenje elektronske interakcije u procesu redovitog korištenja preporučenih lijekova u astmi imat će važnu poziciju, osobito u adolescentnoj astmi (24), s obzirom na to da je to grupa bolesnika koja nije sklona uzimati lijekove kada se osjeća dobro, a koja rado komunicira elektronskim putem (32).

Zaključno:

- Kvalitetan motivacijski razgovor može značajno unaprijediti adherenciju (33) davanjem objektivnih informacija strpljivo i usredotočeno, omogućujući da bolesnici riješe dvojbe i sumnje, da dobiju poticaj i prihvate da su promjene ponašanja i poboljšanja moguća.
- Jedan-na-jedan interakcija bolesnika sa zdravstvenim djelatnikom smatra se najboljom edukacijskom metodom.
- S vremenom se znanje i vještina tehnike inhaliranja umanjuje te je trening potrebno ponavljati, najmanje jednom godišnje, a poželjno svaka tri mjeseca ili na svakoj kontroli bolesnika s astmom ili KOPB-om. Ponavljanje i vježbanje adherencije, kao i tehnike inhalacije značajno poboljšava obje varijable (34).
- Postupak mjerenja adherencije lijekova poboljšava pridržavanje uputa i redovitost uzimanja lijekova. Mjerenje je poželjno provesti u kombinaciji samoprocjene i praćenja utrošenih doza lijeka u ljekarnama.

LITERATURA

- World Health Organization. Adherence to long-term therapies. Evidence for action. Dostupno na: https://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_introduction.pdf. Datum pristupa: 26. 4. 2021.
- Rand CS. Measuring adherence with therapy for chronic diseases: implications for the treatment of heterozygous familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiol.* 1993;72(10):68D–74D. DOI: 10.1016/0002-9149(93)90014-4.
- Nieuwlaat R, Wilczynski N, Navarro T i sur. Interventions for enhancing medication adherence. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;2014(11):CD000011. DOI: 10.1002/14651858.CD000011.pub4.
- Reid D, Abramson M, Raven J, Walters HE. Management and treatment perceptions among young adults with asthma in Melbourne: the Australian experience from the European Community Respiratory Health Survey. *Respirology.* 2000 Sep;5(3):281–7. DOI: 10.1046/j.1440-1843.2000.00265.x.
- Barnes PJ, Pedersen S. Efficacy and safety of inhaled corticosteroids in asthma. Report of a workshop held in Eze, France, October 1992. *Am Rev Respir Dis* 1993;148(4 Pt 2):S1–26. DOI: 10.1164/ajrcm/148.4.Pt_2.S1.
- Normansell R, Kew KM, Stovold E. Interventions to improve adherence to inhaled steroids for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;4(4):CD012226. DOI: 10.1002/14651858.CD012226.pub2.
- Rodrigo GJ, Rodrigo C, Hall JB. Acute asthma in adults: a review. *Chest* 2004;125(3):1081–102. DOI: 10.1378/chest.125.3.1081.
- Vernon MK, Wiklund I, Bell JA, Dale P, Chapman KR. What Do We Know about Asthma Triggers? A Review of the Literature. *J Asthma* 2012;49:991–8. DOI: 10.3109/02770903.2012.738268.
- Williams LK, Peterson EL, Wells K i sur. Quantifying the proportion of severe asthma exacerbations attributable to inhaled corticosteroid nonadherence. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128(6):1185–91.e2. DOI: 10.1016/j.jaci.2011.09.011.
- Lavorini F. Inhaled drug delivery in the hands of the patient. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv.* 2014 Dec;27(6):414–8. DOI: 10.1089/jamp.2014.1132. PMID: 25238005.
- Bârnés CB, Ulrik CS. Asthma and adherence to inhaled corticosteroids: current status and future perspectives. *Respir Care* 2015;60(3):455–68. DOI: 10.4187/respcare.03200.
- Sears MR, Taylor DR, Print CG i sur. Regular inhaled beta-agonist treatment in bronchial asthma. *Lancet* 1990;336(8728):1391–6. DOI: 10.1016/0140-6736(90)93098-a.
- 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.
- Norell SE. Accuracy of patient interviews and estimates by clinical staff in determining medication compliance. *Soc Sci Med E* 1981;15(1):57–61. DOI: 10.1016/0271-5384(81)90063-6.
- 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. DOI: 10.1097/00005650-198601000-00007.
- Gillissen A. Patientenpräferenz von Inhalern [Inhalation therapy, patient's perspective]. *Pneumologie* 2014;68(11):727–36. DOI: 10.1055/s-0034-1377573.
- Garber MC, Nau DP, Erickson SR, Aikens JE, Lawrence JB. The concordance of self-report with other measures of medication adherence: a summary of the literature. *Med Care* 2004;42(7):649–52. DOI: 10.1097/01.mlr.0000129496.05898.02.
- Nau DP, Steinke DT, Williams LK i sur. Adherence analysis using visual analog scale versus claims-based estimation. *Ann Pharmacother* 2007;41(11):1792–7. DOI: 10.1345/aph.1K264.
- Walsh JC, Mandalia S, Gazzard BG. Responses to a 1 month self-report on adherence to antiretroviral therapy are consistent with electronic data and virological treatment outcome. *AIDS.* 2002;16(2):269–77. DOI: 10.1097/00002030-200201250-00017.
- Lau DT, Nau DP. Oral antihyperglycemic medication nonadherence and subsequent hospitalization among individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004;27(9):2149–53. DOI: 10.2337/diacare.27.9.2149.

21. Lasmar L, Camargos P, Champs NS, Fonseca MT, Fontes MJ, Ibiapina C, Alvim C, Moura JA. Adherence rate to inhaled corticosteroids and their impact on asthma control. *Allergy* 2009;64(5):784–9. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2008.01877.x.
22. van der Meer V, van Stel HF, Bakker MJ i sur; SMASHING (Self-Management of Asthma Supported by Hospitals, ICT, Nurses and General practitioners) Study Group. Weekly self-monitoring and treatment adjustment benefit patients with partly controlled and uncontrolled asthma: an analysis of the SMASHING study. *Respir Res* 2010;11(1):74. DOI: 10.1186/1465-9921-11-74.
23. Chan AH, Stewart AW, Harrison J, Camargo CA Jr, Black PN, Mitchell EA. The effect of an electronic monitoring device with audio-visual reminder function on adherence to inhaled corticosteroids and school attendance in children with asthma: a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2015;3(3):210–9. DOI: 10.1016/S2213-2600(15)00008-9.
24. Sulaiman I, MacHale E, D'Arcy S, Seheult J, Costello R (Dublin, Ireland). INhaler compliance assessment in the community (INCA GP). *Eur Respir J* 2014; 44: Suppl. 58, 3024.
25. Gaga M, Samitas K, Zervas E. Inhaler adherence in severe asthma: is there an electronic solution? *Eur Respir J* 2018;51(1):1702219. DOI: 10.1183/13993003.02219-2017. PMID: 29301915.
26. Ruoff G. Effects of flow sheet implementation on physician performance in the management of asthmatic patients. *Fam Med* 2002;34(7):514–7. PMID: 12144005.
27. Charles T, Quinn D, Weatherall M, Aldington S, Beasley R, Holt S. An audiovisual reminder function improves adherence with inhaled corticosteroid therapy in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119(4):811–6. DOI: 10.1016/j.jaci.2006.11.700.
28. Onyirimba F, Apter A, Reisine S, Litt M, McCusker C, Connors M, ZuWallack R. Direct clinician-to-patient feedback discussion of inhaled steroid use: its effect on adherence. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;90(4):411–5. DOI: 10.1016/S1081-1206(10)61825-X.
29. Mulvaney SA, Ho YX, Cala CM i sur. Assessing adolescent asthma symptoms and adherence using mobile phones. *J Med Internet Res* 2013;15(7):e141. DOI: 10.2196/jmir.2413.
30. Johnson KB, Patterson BL, Ho YX i sur. The feasibility of text reminders to improve medication adherence in adolescents with asthma. *J Am Med Assoc* 2016;23(3):449–55. DOI: 10.1093/jamia/ocv158.
31. Shields MD, ALQahtani F, Rivey MP, McElnay JC. Mobile direct observation of therapy (MDOT) - A rapid systematic review and pilot study in children with asthma. *PLoS One* 2018;13(2):e0190031. DOI: 10.1371/journal.pone.0190031.
32. Gupta A, Bhat G, Pianosi P. What is New in the Management of Childhood Asthma? *Indian J Pediatr* 2018;85(9):773–81. DOI: 10.1007/s12098-018-2705-1.
33. Lavoie KL, Moullec G, Lemiere C i sur. Efficacy of brief motivational interviewing to improve adherence to inhaled corticosteroids among adult asthmatics: results from a randomized controlled pilot feasibility trial. *Patient Prefer Adherence* 2014;8:1555–69. DOI: 10.2147/PPA.S66966.
34. Sulaiman I, Greene G, MacHale E i sur. A randomised clinical trial of feedback on inhaler adherence and technique in patients with severe uncontrolled asthma. *Eur Respir J* 2018;51(1):1701126. DOI: 10.1183/13993003.01126-2017.



ADRESA ZA DOPISIVANJE:

prof. dr. sc. Sanja Popović-Grle
 KBC Zagreb, Klinika za plućne bolesti Jordanovac
 Jordanovac 104, 10 000 Zagreb
 e-mail: spopovi1@kbc-zagreb.hr

PRIMLJENO/RECEIVED:

14. travnja 2020./14 April, 2020

PRIHVAĆENO/ACCEPTED:

27. travnja 2021./April 27, 2021

