

Zašto je bolesnicima s arterijskom hipertenzijom teško pridržavati se uputa o liječenju?

Why do Patients with Arterial Hypertension not Adhere to Treatment Instructions?

VALERIJA BRALIĆ LANG^{1,2}

¹Specijalistička ordinacija obiteljske medicine, Zagreb; ²Katedra za obiteljsku medicinu, Škola narodnog zdravlja Andrija Štampar, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

SAŽETAK ____ U prosjeku se samo 50 % bolesnika koji imaju neku kroničnu nezaraznu bolest pridržava uputa o liječenju, a niže razine adherencije u liječenju arterijske hipertenzije povezane su s lošijom kontrolom arterijskoga tlaka i posljedično štetnim ishodima poput moždanog udara, infarkta miokarda, zatajivanja srca i smrti. Iako su dostupni lijekovi koji učinkovito kontroliraju arterijski tlak i smanjuju rizik kardiovaskularnih događaja, nekontrolirani arterijski tlak i loša adherencija neopravdano predstavljaju veliki klinički i javnozdravstveni izazov. Svjetska zdravstvena organizacija navodi da povećanje učinkovitosti intervencija koje poboljšavaju adherenciju može imati daleko veći utjecaj na zdravlje ljudi nego primjena novih lijekova. Neadherencija propisanome antihipertenzivnom liječenju ima višestruki i složenu pozadinu, a među bolesnicima postoje velike varijacije u uzrocima neadherencije. Cilj je većine intervencija poboljšanje individualnih čimbenika i osnaživanje bolesnika. Odnos bolesnika i liječnika često je najvažnija komponenta liječenja, čak i u fazama kada su bolesnici u razdoblju loše adherencije ili kada tijekom vremena prelaze iz faze adherencije u neadherenciju.

KLJUČNE RIJEČI: arterijska hipertenzija, adherencija, ustrajnost, intervencija, edukacija bolesnika, odnos bolesnika i liječnika

SUMMARY ____ On average, only 50% of patients with chronic noncommunicable diseases adhere to treatment instructions, and such lower levels of adherence to arterial hypertension treatment are associated with poorer blood pressure control and subsequent adverse outcomes such as stroke, myocardial infarction, heart failure and death. Although medications that effectively control blood pressure and reduce the risk of cardiovascular events are available, uncontrolled blood pressure and poor adherence continue to represent major clinical and public health challenges. The World Health Organization states that increasing the effectiveness of interventions that improve adherence can have a much greater impact on people's health than the use of new medications. Non-adherence to prescribed antihypertensive treatment has a multifaceted and complex background, and there is wide variation among patients in the causes of non-adherence. Most interventions aim to improve individual factors and empower patients. The patient-physician relationship is often the most important component of treatment, even during periods of poor adherence or when patients transition from adherence to non-adherence over time.

KEY WORDS: arterial hypertension, adherence, persistence, intervention, patient education, patient-physician relationship



Uvod

Arterijska hipertenzija je globalni javnozdravstveni problem, a njezina je prevalencija u porastu diljem svijeta. Utjecajem na sve društvene razine, unutar svih socioekonomskih slojeva, ostaje glavni i najvažniji promjenjivi čimbenik rizika globalnog opterećenja smrtnosti od kardiovaskularnih bolesti kao i vodeći uzrok gubitka godina života prilagođenih invalidnosti. Unatoč povećanoj svijesti kontrola arterijskoga tlaka ostaje nezadovoljavajuća, osobito u zemljama s niskim do srednjim prihodima (1). Neadherencija, kao dio razloga nepostizanja ciljne kontrole arterijskoga tlaka, predstavlja podcijenjeni promjenjivi čimbenik rizika i kao takva slabo je prepoznata među liječnicima. Adherencija u svojoj definiciji

opisuje u kojoj se mjeri ponašanje bolesnika u smislu uzimanja lijekova, pridržavanja dijeta i/ili promjene stila života podudara s preporukama dogovorenim sa zdravstvenim profesionalcem (2). Procjenjuje se da otprilike 30 – 50 % bolesnika s kroničnim nezaraznim bolestima ne uzima lijekove kako je propisano zbog čega je loša adherencija liječenju ovih bolesti svjetski problem zapanjujućih razmjera (2). Njezine posljedice jasno se vide u lošim zdravstvenim ishodima i povećanim troškovima zdravstvene skrbi.

Možemo li razumjeti adherenciju?

Definicija adherencije koja bi uključivala sve moguće situacije koje se događaju u stvarnom životu i koje utječu na

adherenciju ne postoji. Riječ je o kompleksnom fenomenu na koji utječu brojni čimbenici duž kontinuuma skrbi, koji se odnose na bolesnika, zdravstvene profesionalce i zdravstvene sustave (slika 1.) te je ključni dio skrbi za bolesnika i neophodan za postizanje kliničkih ciljeva (3, 4). Zdravstveni sustav ima ulogu u uspostavljanju okruženja koje omogućuje dobru adherenciju, a na razini liječnika komunikacijske vještine, poznavanje smjernica, primjerenost i složenost propisanog režima uzimanja lijekova, klinička inercija i vremenska ograničenja mogu utjecati na adherenciju (3).

Čimbenici koji se odnose na bolesnika mogu biti nenaamjerni, koji se često pogoršavaju sa sve složenijim režimima uzimanja lijekova (primjerice, zaboravljanje uzimanja lijeka ili nabavljanje dopuna, neadekvatno razumijevanje doze ili rasporeda) i namjerni čimbenici (primjerice, aktivna odluka o prekidu ili modificiranju režima liječenja na temelju sposobnosti plaćanja, uvjerenja i stavova o vlastitoj bolesti, nuspojava lijekova i očekivanja poboljšanja) (4). Interakcije između bolesnika, liječnika i zdravstvenog sustava mogu utjecati na bolesnikovu adherenciju. Prema literaturi, 20 – 30 % propisanih recepata nikada se ne realizira, a samo 50 % lijekova uzima se kako je propisano (5, 6).

Namjera uzimanja lijekova

Novija istraživanja promatraju adherenciju i ustrajnost uzimanja propisane terapije kao kontinuum (od niskog k visokom) i kao kognitivni proces. Prema ovome modelu, baziranom na Maslovljevoj hijerarhiji osnovnih potreba, na nižim razinama potrebne su određene vještine/uvjerenja/ponašanja kako bi se postigla viša razina važna za potpunu adherenciju. Svaki bi bolesnik kao osnovnu razinu trebao imati odgovarajuću zdravstvenu pismenost. Ona *predstavlja početnu točku* za postizanje željene adherencije i nezaobilazna je za pravilno razumijevanje bolesti i liječenja. Bez osnovnog shvaćanja bolesti i lijekova, bolesniku s kroničnom bolešću koja ne boli vrlo je teško dugotrajno održati adherenciju. U pogledu intervencija s ciljem poboljšanja adherencije istraživanja pokazuju da je edukacija bolesnika jedna od najuspješnijih. Tek nakon što bolesnik shvati bolest i njezino liječenje, može postati svjestan bolesti, njezine ozbiljnosti i buduće opasnosti. Ova je faza pod utjecajem modela zdravstvenog vjerovanja pojedinca. Bolesnikovo uvjerenje o vlastitoj bolesti može biti značajno za adherenciju. Ako pojedinac ima snažan osjećaj vlastite osjetljivosti na bolest kao i njezine težine, postoji velika vjerojatnost da će biti adherentan. *Sljedeća faza* u ovom modelu odnosi se na vjerovanje u lijekove kojim bolesnik odvaguje nužnost u odnosu na zabrinutosti koje osjeti zbog uzi-

SLIKA 1. Čimbenici koji nepovoljno utječu na adherenciju



Prilagođeno prema: Brown MT, Bussell JK. Medication adherence: WHO cares? Mayo Clin Proc. 2011;86(4):304-14.

manja lijekova. Ako osjećaji neophodnosti potrebe prevagnu one vezane za brigu, bolesnik će biti adherentan. Za uspjeh ove faze bitno je zadovoljstvo terapijom, bilo stvarno ili percipirano, za sebe ili za nekoga drugog. Osjet zadovoljstva liječenjem pomaže bolesniku biti adherentan i ustrajan. *Završna faza* ovoga hijerarhijskog modela razumijevanja adherencije je samoučinkovitost. Čak i ako pojedinac ima odgovarajuću zdravstvenu pismenost i ima pozitivna uvjerenja, možda ima otegotnih okolnosti u podizanju i uzimanju lijekova kako je propisano. Ovdje do izražaja dolazi socijalna podrška koju bolesnik ima ili možda nema (podsjetnici, pomoć druge osobe u odlasku do ljekarne i slično) (7).

Adherencija je dinamičan proces

Istraživanja sugeriraju da se adherencija može podijeliti u niz različitih faza koje predstavljaju točke odlučivanja koje će zapravo odrediti stupanj uključenosti pojedinca u vlastito farmakološko liječenje. *Koncept šest faza* (početak, probno razdoblje, djelomično prihvaćanje, isprekidana adherentna razdoblja, prerani prekid inače adherentnog razdoblja i adherencija) prepoznaje dinamičku prirodu adherencije te međusobni relativni utjecaj odnosa bolesnika i liječnika. Uključuje različite stupnjeve namjere bolesnika da uzima lijekove prema preporukama za liječenje. Posljedično, s obzirom na to da se radi o dinamičnom procesu, važno je uzeti u obzir i da svaki pojedinac bolesnik može imati različite stupnjeve uključenosti u liječenje tijekom vremena. Nadalje, adherencija djelomično ovisi i o kvaliteti odnosa liječnik/bolesnik. Taj je odnos često vitalna komponenta liječenja, čak i u fazama kada su pacijenti u razdoblju loše adherencije ili kada tijekom vremena prelaze iz faze adherencije u neadherenciju. Adherencija uzimanja lijeka sastoji se od *tri komponente*: inicijacije (tj. uzimanja prve doze propisanog lijeka), primjene i ustrajnosti (tj. mjere u kojoj stvarna doza koju pacijent uzima odgovara propisanom režimu doziranja) i prekida (tj. prestanka uzimanja propisanog lijeka) (8). Početna faza odnosi se na razdoblje od kada je lijek propisan do početka njegove primjene. Kliničke studije pokazuju da 4 do 5 % bolesnika nikada ne započne terapiju, dok podatci iz svakodnevne prakse upućuju na više od 20 % (9, 10). Faza implementacije odražava u kojoj mjeri bolesnik slijedi preporučeni terapijski režim, uzima li lijek u dozi i na način kako je propisano. Razlog neuspješne provedbe najčešće leži u nenamjernoj neadherenciji (primjerice, povremeni zaborav ili nepažnja). Granična vrijednost od 80 % najčešće se koristi kao proizvoljna mjera uspješne adherencije iako je malo znanstvenih dokaza valjanosti ove granice (10, 11). Završna faza odnosi se na prekid liječenja, odnosno trenutak kada se propusti zadnja terapija, nakon čega slijedi trajni prekid liječenja. Ova faza je određena upornošću što je čini glavnim razlogom lošeg liječenja arterijske hipertenzije. Naime, 50 % bolesnika prestaje s liječenjem nakon jedne

godine (8). Prekid liječenja osobito je čest u novodijagnosticiranih bolesnika i onih mlađih od 40 godina (10, 12).

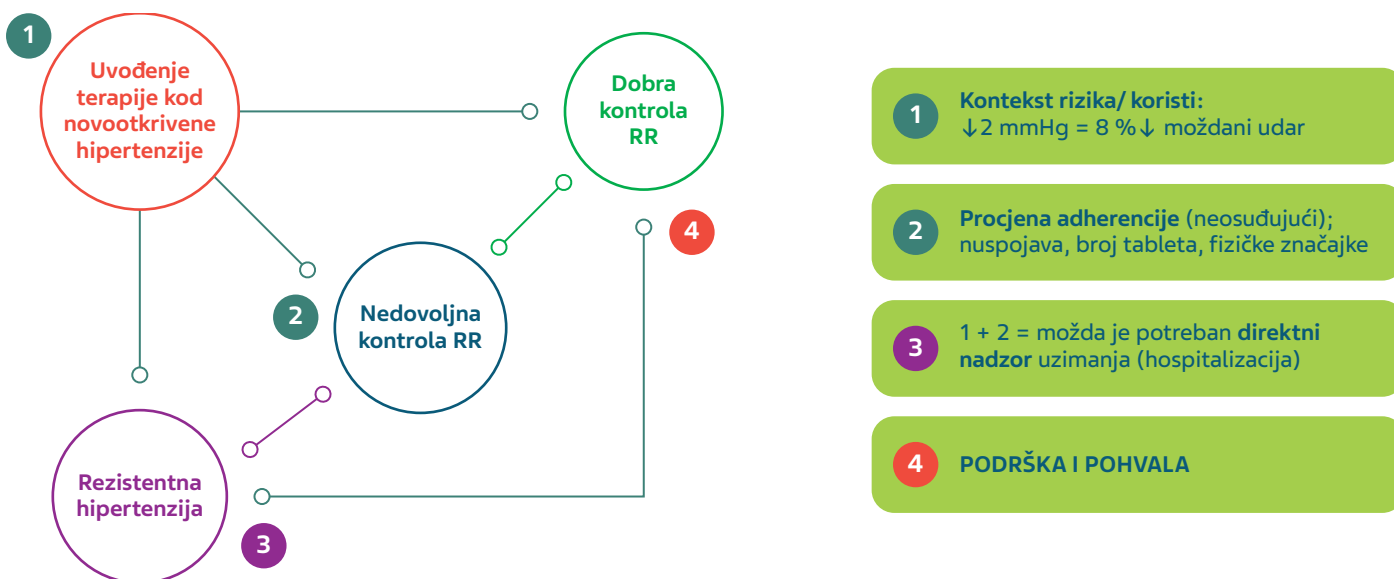
Prevalencija neadherencije u arterijskoj hipertenziji i posljedični problemi

Procjena prevalencije neadherencije antihipertenzivnoj terapiji znatno se razlikuje između istraživanja jer ovisi o metodi kojom je procjenjivana, karakteristikama zdravstvenog sustava u kojem je analizirana te o kliničkim karakteristikama uključenih bolesnika. Općenito, neadherencija je prisutnija uz lošije socioekonomske uvjete i u bolesnika s arterijskom hipertenzijom koju je teško kontrolirati (primjerice, suboptimalna kontrola arterijskoga tlaka). U velikom uzorku ispitanika iz opće populacije koji su bili liječeni antihipertenzivima, samo ih je otprilike jedna četvrtina bila adherentna. Istraživanja koja su uključivala izravne biokemijske analize tjelesnih tekućina pokazuju da se jedan od tri do četiri bolesnika s arterijskom hipertenzijom ne pridržava antihipertenzivne terapije (13 – 16). Neustrajnost je jedan od najčešćih uzroka loše adherencije u arterijskoj hipertenziji, osobito među novootkrivenim i novoliječenim pacijentima. Istraživanje provedeno u Italiji pokazalo je da oko 36 % novoliječenih bolesnika nije obnovilo početni recept za antihipertenzivnu terapiju. Ambulantna i kontinuirana 24-satna mjerenja arterijskoga tlaka (KMAT) potvrđuju da postoji jaka korelacija između opsega neadherencije antihipertenzivnom liječenju i visine porasta arterijskoga tlaka (17, 18). Neadherencija je usko povezana s nepovoljnim kardiovaskularnim ishodima uključujući oštećenja ciljnih organa (hipertrofija lijeve klijetke, albuminurija), kardiovaskularne događaje (infarkt miokarda, moždani udar), zatajivanje srca, kroničnu bubrežnu bolest, stope hospitalizacije, smrtnost od svih uzroka, smanjenu kvalitetu života i sveukupno povećanje troškova zdravstvene skrbi. Hospitalizacija zbog kardiovaskularnog događaja i smrt su usko povezani s prekidom liječenja, a odnos između dobre adherencije i kliničkih ishoda očit je i kod muškaraca i kod žena, kod mlađih i starijih bolesnika, kao i u bolesnika s različitim razinama komorbiditeta i rizika od smrtnosti (18 – 20).

Metode za otkrivanje nepridržavanja antihipertenzivnog liječenja

Niti jedna od dostupnih metoda procjene adherencije ne ispunjava uvjete potrebnih kriterija: dokaza gutanja tablete i pružanje informacija o tome koliko se često to događa tijekom vremena. Oslanjanje na dojmove liječnika nakon razgovora s bolesnikom je povezano sa značajno pristranom procjenom koja najčešće dovodi do precjenjivanja adherencije. Upitnici o adherenciji u pravilu ne ispunjavaju sve kriterije testa valjanosti i pouzdanosti te općenito pokazuju vrlo lošu povezanost ili je uopće nemaju s kontrolom arterijskoga tlaka i kardiovaskularnim ishodima (21). Davanje lijekova za snižavanje arterijskoga tlaka pod izravnim nad-

SLIKA 2. Kada misliti na problem adherencije i kako postupiti?



Prilagođeno prema: Kulkarni S, Graggaber J. How to improve compliance to hypertension treatment. e-Journal of Cardiology Practice 2022;22:6.

zorom (obično praćeno kontrolom arterijskoga tlaka) može biti informativno, ali nije praktično u većini zdravstvenih ustanova (skupo, operativno izazovno) i ne može uzeti u obzir promjenjivu prirodu adherencije tijekom vremena niti realnost svakodnevnog života. Provjera redovitosti podizanja recepata jeftina je i može pružiti informacije o ustrajnosti pacijenata, osobito u kontekstu sustava zdravstvene skrbi u kojima se svi ili gotovo svi recepti registriraju i centralno pohranjuju. Međutim, uzimanje recepta nije ekvivalent uzimanja lijeka, stoga i ovaj pristup precjenjuje adherenciju. Elektroničko praćenje lijeka korištenjem senzora koji bilježe radnju otvaranja spremnika za izdavanje lijeka ili blister pakiranja je vrlo precizno i pruža detaljne informacije o vremenu i učestalosti pridržavanja, kao i ustrajnosti liječenja. Troškovi, rizik od namjernog/nenamjernog uklanjanja doze iz spremnika bez gutanja i neizvodljivost ove metode za brojne antihipertenzivne lijekove predstavljaju važna ograničenja (21 – 23). Biokemijska detekcija antihipertenzivnih lijekova i/ili njihovih metabolita u tjelesnim tekućinama daje izravnu i objektivnu potvrdu uzimanja lijekova. Ipak, ova je metoda skupa, ne uzima u obzir svakodnevnu varijabilnost u adherenciji i podložna je takozvanom učinku četkice za zube, tzv. *white-coat* adherencija (povećana adherencija prije posjeta liječniku). Adherencija mjerena prema samoprocjeni obično se precjenjuje i ne bi je trebalo rutinski koristiti u kliničkoj praksi (18, 24).

Etiologija nepridržavanja antihipertenzivnog liječenja

Uzroci neadherencije antihipertenzivnom liječenju isti su kao i u drugim kroničnim nezaraznim bolestima i uglavnom

se preslikavaju na ranije navedene čimbenike vezane za pacijenta, liječnika, zdravstveni sustav ili njihovu interakciju. Nenamjerna je češća nego namjerna neadherencija. U usporedbi s kardiovaskularnim bolestima za koje je poznato da izazivaju simptome kada se ne slijedi liječenje, asimptomatska priroda arterijske hipertenzije vjerojatno povećava rizik od neadherencije. Primjerice, kronično srčano zatajenje povezano je s mnogo nižim stopama neadherencije, a bolje pridržavanje antihipertenzivnog liječenja zabilježeno je u bolesnika s anamnezom hospitalizacije zbog kardiovaskularnih ili bubrežnih događaja (15, 18, 19, 25). Nije zabilježena razlika u adherenciji između originatorskih i generičkih lijekova, ali se pokazalo da broj propisanih antihipertenzivnih lijekova djeluje kao ključna odrednica nepridržavanja terapije za snižavanje arterijskoga tlaka (15, 26). Iako je postojanost uzimanja terapije veća kod nekih antihipertenzivnih lijekova nego kod drugih, vrsta antihipertenzivnog lijeka nije dosljedna determinanta nepridržavanja antihipertenzivnog liječenja. Algoritmi za predviđanje neadherencije antihipertenzivnom liječenju koji koriste demografske i jednostavne kliničke podatke još nisu dovoljno osjetljivi niti specifični, upravo stoga što je adherencija vrlo dinamičan i slabo predvidljiv proces. Nepridržavanje propisanoga antihipertenzivnog liječenja ima višestruku i složenu pozadinu, a među bolesnicima postoje velike varijacije u uzrocima neadherencije (15).

Kada i kako provjeriti adherenciju?

Probir nepridržavanja antihipertenzivnog liječenja trebao bi biti dio rutinske procjene učinkovitosti antihipertenzivnih lijekova, pri svakom kliničkom pregledu, prije povećanja antihipertenzivnog liječenja, prije probira na sekundarnu

hipertenziju i kada se sumnja na pravu rezistentnu hipertenziju (slika 2.). Probir neadherencije antihipertenzivnog liječenja također treba razmotriti u bolesnika koji uzimaju dva antihipertenzivna lijeka i imaju neadekvatan odgovor na ovo liječenje (23, 25, 27). Objektivne neizravne ili izravne metode (pregled izdanih i realiziranih recepata, elektronički uređaji za praćenje, uzimanje lijeka uz nadzor i biokemijska detekcija lijeka u urinu) provjere općenito se preferiraju pred subjektivnim metodama, ali u uvjetima kada to nije moguće, potvrda nepridržavanja (ali ne i pridržavanja) od strane bolesnika može biti samo informativna. Izostanak očekivanog odgovora na antihipertenzivno liječenje, posebno uz propisanih više antihipertenzivnih lijekova, povišen broj otkucaja srca unatoč liječenju beta-blokatorima ili nedihipiridinskim blokatorima kalcijских kanala povećavaju vjerojatnost neadherencije, posebno ako se utvrde u slučajevima polifarmacije ili prijavljenih nuspojava koje su pojedinačno najčešći razlozi neadherencije. Probir neadherencije antihipertenzivnog liječenja poboljšava dijagnostički pristup i odluke o liječenju gotovo u svih bolesnika s hipertenzijom. Tako u bolesnika sa suboptimalnom kontrolom arterijskoga tlaka loša adherencija potvrđuje dijagnozu pseudorezistentne hipertenzije, objašnjava uzrok rezistencije na liječenje, pomaže u izbjegavanju nepotrebnog povećanja liječenja (doze i/ili vrste lijeka) i dodatnih skupih pretraga te smanjuje troškove zdravstvene skrbi (28). S druge strane, potvrda pridržavanja antihipertenzivnog liječenja u takvih bolesnika opravdava poduzimanje dodatnih dijagnostičkih testova (primjerice, za isključivanje sekundarne hipertenzije) i sugerira da bi možda bila potrebna promjena antihipertenzivnog liječenja. U bolesnika sa zadovoljavajućom kontrolom arterijskoga tlaka, potvrda neadherencije antihipertenzivnog liječenja možda omogućuje depreskripciju, odnosno potvrda adherencije učvršćuje kvalitetu odnosa pacijenta i liječnika (15, 29).

Kako poboljšati adherenciju?

Poboljšanje adherencije antihipertenzivnog liječenja treba biti prilagođeno pojedinačnim promjenjivim razlozima neadherencije svakoga pojedinog bolesnika. Ne postoji niti jedna univerzalna strategija koja bi mogla pomoći u poboljšanju adherencije svih bolesnika s arterijskom hipertenzijom. Stoga bi nakon potvrde neadherencije trebao uslijediti razgovor, bez osuđivanja, s ciljem prepoznavanja i razumijevanja prepreka koje su dovele do neadherencije. Tijekom razgovora ne smije se zaboraviti dinamičnost kognitivnog procesa koji utječe na adherenciju te je važno provjeriti znanje i razumijevanje bolesnika što je arterijska hipertenzija i zašto ju je važno liječiti, ali i koja su vjerovanja bolesnika vezano uz bolest i/ili lijekove. Neophodno je razriješiti netočna uvjerenja o arterijskoj hipertenziji i antihipertenzivnoj terapiji, kao i procijeniti izvore eventualnih netočnih informacija, obitelj-

sku i socijalnu podršku. Ponavljanje edukacije o arterijskoj hipertenziji pri čemu pacijent učestalo dobiva osnovna znanja o svojoj bolesti te, poželjno, razvija sposobnost i vještinu da prikladnim ponašanjem svakodnevno sam kontrolira svoju bolest i aktivno sudjeluje u liječenju najdjelotvornija je metoda popravka loše adherencije. Osim motivacijskog intervjua, edukativne intervencije mogu biti i didaktičke (verbalne – jedan-na-jedan ili grupne, u obliku pisanih materijala – plakati, brošure ili letci) i provedene direktno licem u lice, telefonom ili digitalno (mobilne aplikacije, tekstualne poruke, e-pošta), ili kombinirane. I u najsuradljivijih bolesnika edukaciju je korisno ponavljati barem jednom godišnje. U kombinaciji ili zasebno treba razmotriti pojednostavljenje liječenja (primjerice, smanjenje broja antihipertenzivnih lijekova ili tableta, poželjni su farmakološki oblici s dugotrajnim djelovanjem i davanjem jednom dnevno, ako je moguće ujutro), kombinacije više djelatnih tvari u jednoj tableti, ukidanje lijekova koji uzrokuju nuspojave ili nisu neophodni, usklađivanje terapije s dnevnom rutinom pacijenta, podsjetnike, te ako postoji mogućnost elektroničkog nadzora. Uputno je i razmotriti financijski utjecaj. Nakon revizije terapije, postavljanja i dogovaranja novih ciljeva s bolesnikom potrebno je isplanirati ranije kontrole radi ponovne provjere adherencije i utvrđivanja daljnje dinamike kontrola, te eventualno uključiti patronažnu sestru u nadzor (27 – 30). Svaku detekciju neadherencije i reviziju terapije treba iskoristiti i za provjeru postojanja i izbjegavanje vlastite kliničke inercije.

Zaključak

Adherencija antihipertenzivnom liječenju ključni je promjenjivi čimbenik u liječenju arterijske hipertenzije te time važan preventabilni čimbenik kardiovaskularnih događaja i smrti. Pravovremeno prepoznavanje i rješavanje prepreka koje pridonose niskoj adherenciji mogu prekinuti krivi smjer koji neminovno prati nekontroliranu arterijsku hipertenziju. Procjena adherencije treba biti dio rutinske procjene učinkovitosti antihipertenzivnih lijekova, pri svakome kliničkom pregledu, prije povećanja antihipertenzivnog liječenja, prije probira na sekundarnu hipertenziju i kada se sumnja na pravu rezistentnu hipertenziju. Edukacija bolesnika jedna je od dugoročno najuspješnijih intervencija, a treba služiti i za vlastito propitkivanje liječnika o kliničkoj inerciji.

LITERATURA

1. GBD 2017 Risk Factor Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018 Nov 10;392(10159):1923-1994. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32225-6. Epub 2018 Nov 8. Erratum in: *Lancet*. 2019 Jan 12;393(10167):132. doi: 10.1016/S0140-6736(18)33216-1. Erratum in: *Lancet*. 2019 Jun 22;393(10190):e44. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31429-1.
2. E. Sabat'e, Adherence to Long-Term Therapies: Evidence for Action, World Health Organization, Geneva, Switzerland, 2003. Dostupno na: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/42682/9241545992.pdf> Pristupljeno: 18. travnja 2025.
3. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med*. 2005 Aug 4;353(5):487-97. doi: 10.1056/NEJMr050100.
4. Brown MT, Bussell JK. Medication adherence: WHO cares? *Mayo Clin Proc*. 2011 Apr;86(4):304-14. doi: 10.4065/mcp.2010.0575.
5. Polonsky WH, Henry RR. Poor medication adherence in type 2 diabetes: recognizing the scope of the problem and its key contributors. *Patient Prefer Adherence*. 2016 Jul 22;10:1299-307. doi: 10.2147/PPA.S106821.
6. Chang TE, Ritchey MD, Park S, Chang A, Odom EC, Durthaler J i sur. National Rates of Nonadherence to Antihypertensive Medications Among Insured Adults With Hypertension, 2015. *Hypertension*. 2019 Dec;74(6):1324-1332. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13616.
7. Unni E, Bae S. Exploring a New Theoretical Model to Explain the Behavior of Medication Adherence. *Pharmacy (Basel)*. 2022 Apr 1;10(2):43. doi: 10.3390/pharmacy10020043.
8. Vrijens B, De Geest S, Hughes DA, Przemyslaw K, Demonceau J, Ruppar T i sur. ABC Project Team. A new taxonomy for describing and defining adherence to medications. *Br J Clin Pharmacol*. 2012 May;73(5):691-705. doi: 10.1111/j.1365-2125.2012.04167.x.
9. Peterson AM, Nau DP, Cramer JA, Benner J, Gwadrý-Sridhar F, Nichol M. A checklist for medication compliance and persistence studies using retrospective databases. *Value Health*. 2007 Jan-Feb;10(1):3-12. doi: 10.1111/j.1524-4733.2006.00139.x.
10. Mårdby AC, Schiöler L, Sundell KA, Bjerkeli P, Lesén E, Jönsson AK. Adherence to antidepressants among women and men described with trajectory models: a Swedish longitudinal study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2016 Nov;72(11):1381-1389. doi: 10.1007/s00228-016-2106-1.
11. Ho PM, Bryson CL, Rumsfeld JS. Medication adherence: its importance in cardiovascular outcomes. *Circulation*. 2009 Jun 16;119(23):3028-35. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.768986.
12. Winn AN, Dusetzina SB. The association between trajectories of endocrine therapy adherence and mortality among women with breast cancer. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2016 Aug;25(8):953-9. doi: 10.1002/pds.4012.
13. Tomaszewski M, White C, Patel P, Masca N, Damani R, Hepworth J i sur. High rates of non-adherence to antihypertensive treatment revealed by high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry (HP LC-MS/MS) urine analysis. *Heart*. 2014 Jun;100(11):855-61. doi: 10.1136/heartjnl-2013-305063.
14. Gupta P, Patel P, Štrauch B, Lai FY, Akbarov A, Marešová V i sur. Risk Factors for Nonadherence to Antihypertensive Treatment. *Hypertension*. 2017 Jun;69(6):1113-1120. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08729.
15. Burnier M, Egan BM. Adherence in Hypertension. *Circ Res*. 2019 Mar 29;124(7):1124-1140. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313220.
16. Tajeu GS, Kent ST, Huang L, Bress AP, Cuffee Y, Halpern MT i sur. Antihypertensive Medication Nonpersistence and Low Adherence for Adults <65 Years Initiating Treatment in 2007-2014. *Hypertension*. 2019 Jul;74(1):35-46. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.12495.
17. Corrao G, Zambon A, Parodi A, Merlino L, Mancia G. Incidence of cardiovascular events in Italian patients with early discontinuations of antihypertensive, lipid-lowering, and antidiabetic

- treatments. *Am J Hypertens*. 2012 May;25(5):549-55. doi: 10.1038/ajh.2011.261.
18. Lee EKP, Poon P, Yip BHK, Bo Y, Zhu MT, Yu CP i sur. Global Burden, Regional Differences, Trends, and Health Consequences of Medication Nonadherence for Hypertension During 2010 to 2020: A Meta-Analysis Involving 27 Million Patients. *J Am Heart Assoc*. 2022 Sep 6;11(17):e026582. doi: 10.1161/JAHA.122.026582.
 19. Corrao G, Parodi A, Nicotra F, Zambon A, Merlino L, Cesana G i sur. Better compliance to antihypertensive medications reduces cardiovascular risk. *J Hypertens*. 2011 Mar;29(3):610-8. doi: 10.1097/HJH.0b013e328342ca97.
 20. Biffi A, Rea F, Iannaccone T, Filippelli A, Mancia G, Corrao G. Sex differences in the adherence of antihypertensive drugs: a systematic review with meta-analyses. *BMJ Open*. 2020 Jul 8;10(7):e036418. doi: 10.1136/bmjopen-2019-036418.
 21. Pareja-Martínez E, Esquivel-Prados E, Martínez-Martínez F, García-Corpas JP. Questionnaires on adherence to antihypertensive treatment: a systematic review of published questionnaires and their psychometric properties. *Int J Clin Pharm*. 2020 Apr;42(2):355-365. doi: 10.1007/s11096-020-00981-x.
 22. Vrijens B, Vincze G, Kristanto P, Urquhart J, Burnier M. Adherence to prescribed antihypertensive drug treatments: longitudinal study of electronically compiled dosing histories. *BMJ*. 2008 May 17;336(7653):1114-7. doi: 10.1136/bmj.39553.670231.25.
 23. Gupta P, Patel P, Horne R, Buchanan H, Williams B, Tomaszewski M. How to Screen for Non-Adherence to Antihypertensive Therapy. *Curr Hypertens Rep*. 2016 Dec;18(12):89. doi: 10.1007/s11906-016-0697-7.
 24. van Schoonhoven AV, van Asselt ADI, Tomaszewski M, Patel P, Khunti K, Gupta P i sur. Cost-Utility of an Objective Biochemical Measure to Improve Adherence to Antihypertensive Treatment. *Hypertension*. 2018 Nov;72(5):1117-1124. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11227.
 25. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, Burnier M, Grassi G, Januszewicz A i sur. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J Hypertens*. 2023 Dec 1;41(12):1874-2071. doi: 10.1097/HJH.0000000000003480. Epub 2023 Sep 26. Erratum in: *J Hypertens*. 2024 Jan 1;42(1):194. doi: 10.1097/HJH.0000000000003621.
 26. Corrao G, Soranna D, Merlino L, Mancia G. Similarity between generic and brand-name antihypertensive drugs for primary prevention of cardiovascular disease: evidence from a large population-based study. *Eur J Clin Invest*. 2014 Oct;44(10):933-9. doi: 10.1111/eci.12326.
 27. Kulkarni S, Graggaber J. How to improve compliance to hypertension treatment. *e-Journal of Cardiology Practice* 2022; 22:6. Dostupno na: <https://www.escardio.org/Journals/E-Journal-of-Cardiology-Practice/Volume-22/how-to-improve-compliance-to-hypertension-treatment#>
 28. van Schoonhoven AV, van Asselt ADI, Tomaszewski M, Patel P, Khunti K, Gupta P i sur. Cost-Utility of an Objective Biochemical Measure to Improve Adherence to Antihypertensive Treatment. *Hypertension*. 2018 Nov;72(5):1117-1124. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11227.
 29. Schneider MP, Burnier M. Partnership between patients and inter-professional healthcare providers along the multifaceted journey to medication adherence. *Br J Clin Pharmacol*. 2023 Jul;89(7):1992-1995. doi: 10.1111/bcp.15325.
 30. Stergiou G, Brunström M, MacDonald T, Kyriakoulis KG, Bursztyn M, Khan N i sur. Bedtime dosing of antihypertensive medications: systematic review and consensus statement: International Society of Hypertension position paper endorsed by World Hypertension League and European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2022 Oct 1;40(10):1847-1858. doi: 10.1097/HJH.0000000000003240.



ADRESA ZA DOPISIVANJE:

doc. dr. sc. Valerija Bralić Lang, dr. med.
Katedra za obiteljsku medicinu, Škola narodnog
zdravlja Andrija Štampar, Medicinski fakultet
Sveučilišta u Zagrebu
Rockefellerova 4, 10 000 Zagreb
e-mail: valerija.bralic.lang@gmail.com

PRIMLJENO/RECEIVED:

21. travnja 2025./April 21, 2025

PRIHVAĆENO/ACCEPTED:

16. srpnja 2025./July 16, 2025

