

Aleksandra Gorostowicz<sup>1,2</sup>, Anna Wasik<sup>1</sup>, Anna Krupa<sup>3</sup>, Marcin Siwek<sup>1</sup>

## Przestrzeganie zaleceń terapeutycznych w grupie pacjentów z zaburzeniami depresyjnymi oraz lękowymi

### Compliance among patients with depressive and anxiety disorders

<sup>1</sup> Zakład Zaburzeń Afektywnych, Katedra Psychiatrii, Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum, Kraków, Polska

<sup>2</sup> Katedra Psychiatrii, Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum, Kraków, Polska

<sup>3</sup> Oddział Kliniczny Psychiatrii Dorosłych, Dzieci i Młodzieży, Szpital Uniwersytecki w Krakowie, Kraków, Polska

Adres do korespondencji: Lek. Aleksandra Gorostowicz, Katedra Psychiatrii, Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum, ul. Kopernika 21a, 31-501 Kraków, e-mail: aleksandra.gorostowicz@doctoral.uj.edu.pl

#### Streszczenie

Niestosowanie się pacjentów do zaleceń lekarskich jest jednym z głównych wyzwań w terapii schorzeń przewlekłych – również chorób i zaburzeń psychicznych. Brak adherencji terapeutycznej może dotyczyć nawet blisko 60% chorych z depresją. Nieprzebranie zaleceń zależy od szeregu czynników i jest zjawiskiem kompleksowym: może się odnosić do jednego lub kilku zaleceń, być ciągle lub przerywane, intencjonalne lub nie. Brak adherencji prowadzi do licznych negatywnych konsekwencji, zarówno zdrowotnych, jak i społecznych. U pacjentów z depresją może zwiększać częstość hospitalizacji i ryzyko nawrotu objawów, a ponadto wiązać się z większym nasileniem depresji, rzadszym uzyskiwaniem odpowiedzi terapeutycznej i remisji oraz niższym poziomem funkcjonowania. Wydaje się, iż jedną z przyczyn niestosowania się do zaleceń są działania niepożądane leków. W artykule przedstawiono przegląd literatury na temat tolerancji leczenia różnymi lekami przeciwdepresyjnymi. Przeanalizowano leki przeciwdepresyjne pod kątem ryzyka wywołania tych działań niepożądanych, które w badaniach pacjenci najczęściej zgłaszali jako powód zaprzestania psychofarmakoterapii. W grupie osób z zaburzeniami lękowymi niestosowanie się do zaleceń lekarskich także jest częstym zjawiskiem, zależnym od wielu zmiennych. Znajomość czynników negatywnie wpływających na adherencję wśród pacjentów z depresją i zaburzeniami lękowymi oraz adekwatne interwencje mogą się przyczynić do poprawy wyników leczenia chorób i zaburzeń psychicznych.

**Słowa kluczowe:** depresja, zaburzenia lękowe, przestrzeganie zaleceń terapeutycznych, leki przeciwdepresyjne

#### Abstract

Non-compliance is one of the main challenges in the treatment of chronic conditions, including mental diseases and disorders. Up to 60% of patients with depression may present with the lack of therapeutic adherence. Non-compliance depends on multiple factors and is a complex phenomenon: it may involve one or more therapeutic regimens as well as be continuous or intermittent, intentional or unintentional by nature. Therapeutic non-adherence leads to multiple negative health-related and social consequences. It may increase hospitalisation rates and the risk of symptom recurrence as well as contribute to more severe depression, reduced therapeutic response and remission, and impaired functioning in depressive patients. It seems that adverse effects of drugs are one of the causes of non-compliance. The paper presents a literature review on the tolerance of different antidepressant therapies. Antidepressants were assessed for the risk of adverse effects most often reported by the study participants as the cause of pharmacotherapy discontinuation. Non-compliance, which depends on a number of variables, is also a common phenomenon in the group of patients with anxiety disorders. Knowledge on factors that have negative effects on therapeutic adherence among patients with depression and anxiety disorders combined with adequate interventions may contribute to improved treatment outcomes in patients with mental diseases and disorders.

**Keywords:** depression, anxiety disorders, compliance, antidepressants

## WSTĘP

Jakość współpracy między lekarzem a pacjentem określa się w literaturze anglojęzycznej m.in. za pomocą terminu *adherence to treatment*, co na język polski bywa tłumaczone jako „adherencja terapeutyczna”. Adherencja oznacza zakres, w jakim zachowanie pacjenta (obejmujące zażywanie leków, stosowanie diety czy uczęszczanie na sesje terapii) jest zgodne z zaleceniami przekazanymi przez lekarza (World Health Organization, 2003). Problem braku adherencji terapeutycznej to jedno z głównych wyzwań w praktycznie wszystkich dziedzinach medycyny (Farooq i Naeem, 2014). Szacuje się, że nawet 50% pacjentów ze schorzeniami przewlekłymi nie zażywa leków zgodnie z zaleceniem, co prowadzi do gorszych wyników terapii i wzrostu kosztów ponoszonych przez system opieki zdrowotnej (World Health Organization, 2003). Wydaje się, że wśród osób ze schorzeniami psychiatrycznymi poziom przestrzegania zaleceń terapeutycznych może być porównywalny do obserwowanego w grupie pacjentów z innymi schorzeniami przewlekłymi (Chapman i Horne, 2013).

W praktyce klinicznej zagadnieniu współpracy ze strony pacjenta często poświęca się zbyt mało uwagi. W dalszej części artykułu przedstawiono informacje na temat rodzajów adherencji terapeutycznej, metod jej pomiaru, czynników na nią wpływających, interwencji mogących poprawić współpracę lekarz – pacjent oraz bardziej szczegółowe dane dotyczące grupy chorych z zaburzeniami depresyjnymi i lękowymi.

## INFORMACJE OGÓLNE

Nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich może być zarówno przerywane, jak i ciągłe, dotyczyć jednego lub kilku zaleceń, fazy inicjacji albo leczenia podtrzymującego (Farooq i Naeem, 2014). Jest to zjawisko złożone – według jednego z proponowanych modeli koncepcyjnych (*perceptions and practicalities approach*, PAPA) czynniki wpływające na brak adherencji można podzielić na intencjonalne i niezamierzone (Chapman i Horne, 2013).

Do nieadherencji terapeutycznej dochodzi wtedy, kiedy pacjent zapomina o zażywaniu leków, a także kiedy nie jest w stanie zrealizować zaleceń z powodu barier, które znajdują się poza jego kontrolą – jak w przypadku zaburzeń funkcji poznawczych czy niesprawności fizycznej (Farooq i Naeem, 2014; Gadkari i McHorney, 2012). Z kolei o adherencji intencjonalnej mówi się wówczas, gdy pacjent świadomie decyduje się na nieprzestrzeganie zaleceń, przykładowo z powodu negatywnych przekonań na temat metod leczenia bądź samej choroby (Chapman i Horne, 2013). U danej osoby brak adherencji może być wywołany i podtrzymywany przez czynniki zarówno intencjonalne, jak i niezamierzone. W badaniu przekrojowym przeprowadzonym w Stanach Zjednoczonych na grupie ponad 24 tysięcy pacjentów z chorobami przewlekłymi, w tym z depresją, zaobserwowano, że czynniki intencjonalne (aspekty

poznawcze, motywacja), młodszy wiek i gorsza ocena własnego zdrowia mogą wpływać na nieintencjonalną nieadherencję (Gadkari i McHorney, 2012).

Adherencję terapeutyczną można badać różnymi metodami – bezpośrednimi lub pośrednimi. Do pierwszej grupy zalicza się pomiar stężenia leku (albo biologicznego markera dodanego do leku) we krwi, wykrywanie obecności leku lub jego metabolitu w moczu czy obserwację pacjenta w trakcie zażywania leku (Farooq i Naeem, 2014). Metody pośrednie obejmują przeprowadzenie z chorym wywiadu na temat zażywania leków, kwestionariusze *self-report*, przeliczanie liczby tabletek w opakowaniu oraz metody wykorzystujące urządzenia elektroniczne, np. mikroprocesory rejestrujące wyjęcie dawki leku z opakowania (Farooq i Naeem, 2014; Lam i Fresco, 2015). Każda z metod pomiaru adherencji ma swoje mocne i słabe strony. Metody bezpośrednie wydają się najdokładniejsze, nie pozwalają natomiast na opisanie wzorca nieadherencji ani jej przyczyn, a ponadto są bardziej intruzywne. Metody elektronicznego monitorowania są bardzo dokładne, ale jednocześnie drogie, a ich stosowanie może wywierać presję na pacjenta (Farooq i Naeem, 2014; Lam i Fresco, 2015).

Riekert (2006) zwraca uwagę na konieczność oceny wzorca, zgodnie z którym dochodzi do zakłócenia/braku adherencji. Część osób już na początku leczenia nie wypełnia zaleceń lekarskich i nie zażywa przepisanego leku (wzorzec „nigdy nie rozpoczyna leczenia”). Do drugiej grupy należą pacjenci, którzy rozpoczynają leczenie farmakologiczne, ale w pewnym momencie je przerywają, bez późniejszej kontynuacji. Inni chorzy okresowo decydują się na „urlop od leczenia” (*regimen holidays*), trwający zazwyczaj do kilku dni, po którym następuje powrót do regularnego stosowania leku (do czasu kolejnej przerwy). U części pacjentów adherencja przebiega według wzorca „poprawa/pogorszenie związane ze stosowaniem leku skutkujące przerwaniem leczenia”. Wreszcie istnieje grupa chorych, których zakres stosowania się do zaleceń lekarskich jest nieprzewidywalny i niekonsekwentny, zależny od szeregu złożonych czynników (Riekert, 2006).

Czynniki wpływające na współpracę w zakresie leczenia można podzielić ze względu na różne kryteria. Ickovics i Meisler (1997) proponują model, w którym na zakres adherencji mogą wpływać: postawa pacjenta, czynniki konstytucjonalne, ograniczenia wynikające z terapii, natura relacji i komunikacji między chorym a specjalistą udzielającym pomocy, wreszcie warunki leczenia czy specyfika zaburzeń. Cook (2006), analizując czynniki ograniczające adherencję w przypadku farmakoterapii, zwraca uwagę na ograniczenia/bariery natury logistycznej, ekonomicznej, edukacyjnej, psychologicznej, jak również czynniki poznawcze, emocjonalne czy behawioralne mogące kształtować postawę chorego i udział w leczeniu. W tab. 1 zebrano czynniki wpływające na adherencję wskazywane w obu modelach.

Jak zauważają Levensky i O'Donohue (2006), trudności związane z precyzyjnym wyszczególnieniem czynników wpływających na adherencję wynikają z wielowymiarowości

Czynniki wpływające na adherencję według Ickovics i Meislera (1997)	Czynniki wpływające na adherencję według Cooka (2006)
<ol style="list-style-type: none"> <li>Czynniki po stronie pacjenta: <ul style="list-style-type: none"> <li>brak wiedzy o wymogach leczenia</li> <li>ograniczenia poznawcze, językowe</li> <li>brak zasobów materialnych</li> </ul> </li> <li>Czynniki po stronie terapii/leczenia</li> <li>Czynniki wynikające z relacji pacjent – lekarz/terapeuta</li> <li>Czynniki wynikające z ram leczenia</li> <li>Czynniki związane z naturą zaburzenia/problemu: <ul style="list-style-type: none"> <li>natężenie i stopień zagrożenia dla zdrowia i życia</li> <li>oczekiwany czas leczenia (kilka dni lub miesięcy vs do końca życia)</li> </ul> </li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Bariery logistyczne dotyczące leków: <ul style="list-style-type: none"> <li>wygląd i kształt postaci leku</li> <li>forma podania i czas działania (np. tabletki szybko rozpadające się w jamie ustnej, postać leku o przedłużonym uwalnianiu)</li> <li>łączenie różnych substancji w jednej postaci leku</li> </ul> </li> <li>Bariery finansowe: <ul style="list-style-type: none"> <li>koszty leczenia</li> <li>status socjoekonomiczny (wysokość zarobków/budżetu pacjenta)</li> </ul> </li> <li>Bariery edukacyjne (brak wiedzy o chorobie i leczeniu) – niewielki do umiarkowanego wpływ na adherencję</li> <li>Bariery psychologiczne (postawy, nawyki i przekonania na temat leczenia) – istotny wpływ na brak adherencji</li> </ol>

Tab. 1. Czynniki wpływające na adherencję terapeutyczną

i kompleksowości zjawiska. Dodatkowo podkreślają, że poszczególne czynniki (zależne od pacjenta, od warunków leczenia itp.) zachodzą na siebie oraz w różnym stopniu oddziałują na poszczególne osoby. Sama zaś adherencja nie jest zjawiskiem statycznym i na każdym z etapów leczenia (leczenie ostre, leczenie podtrzymujące, farmakoterapia przewlekła) wymaga określenia czynników ją regulujących (Levensky i O'Donohue, 2006).

## ADHERENCJA TERAPEUTYCZNA U PACJENTÓW Z DEPRESJĄ

Ponad 300 milionów osób na całym świecie cierpi z powodu depresji – to jedna z wiodących przyczyn niepełnosprawności w skali globalnej (World Health Organization, 2018). Niestosowanie się chorych do zaleceń lekarskich jest zaliczane do głównych przyczyn niepowodzenia w leczeniu depresji (Ho *et al.*, 2016).

Szacunkowa częstość występowania braku adherencji terapeutycznej w grupie pacjentów z depresją waha się według literatury od kilkunastu do nawet blisko 60% osób (De las Cuevas *et al.*, 2017; Sansone i Sansone, 2012). Z kolei brak adherencji dotyczący zażywania leków przeciwdepresyjnych (LPD) – w badaniach w pierwszej kolejności biorących pod uwagę rodzaj stosowanego leku, a nie diagnozę – dotyczył nawet 97% pacjentów (Mert *et al.*, 2015). Tak duża rozbieżność może wynikać z różnic metodologicznych między badaniami (Stein-Shvachman *et al.*, 2013). Z przeglądu systematycznego obejmującego 26 badań na temat właściwości psychometrycznych różnych narzędzi do oceny adherencji wynika, że najczęściej w badaniach używano kwestionariuszy samooceny, a spośród badanych narzędzi szczególnie skala Morisky'ego, Greena i Levine'a (Morisky, Green, Levine Self-Reported Medication Taking Scale, MGLS) oraz Skala Adherencji Terapeutycznej w zakresie Stosowania Antydepresantów (Antidepressant Adherence Scale, AAS) okazały się w akceptowalnym stopniu wiarygodnymi narzędziami do oceny rzetelności zażywania leków przez pacjenta (Srimongkon *et al.*, 2019). W tab. 2 zamieszczono wyniki wybranych badań, w których różnymi metodami oceniano poziom adherencji wśród osób z depresją lub zażywających LPD.

Brak adherencji może mieć liczne negatywne konsekwencje, zarówno zdrowotne, jak i społeczne. Niestosowanie się do zaleceń wpływa niekorzystnie na jakość życia, poziom funkcjonowania i samopoczucie pacjenta, wzmaga ryzyko pojawienia się myśli samobójczych oraz zgonu (z jakiegokolwiek przyczyny) (Hamrin *et al.*, 2017; Henein *et al.*, 2016; Krivoy *et al.*, 2016; Stein-Shvachman *et al.*, 2013). Autorzy przeglądu systematycznego z 2016 roku we wnioskach wykazali, że brak adherencji terapeutycznej w zakresie zażywania antydepresantów u pacjentów z depresją jednobiegunową zwiększała częstość hospitalizacji i wizyt w oddziałach ratunkowych, jak również ryzyko nawrotu objawów, a ponadto wiązała się z większym nasileniem depresji czy rzadszym uzyskiwaniem odpowiedzi terapeutycznej i remisji (Ho *et al.*, 2016). Niezażywanie leków zgodnie z zaleceniami może także prowadzić do niepotrzebnych modyfikacji leczenia (zwiększenia zalecanej dawki, zmiany LPD), błędnego zakwalifikowania depresji jako lekoopornej i skrócenia czasu do wystąpienia nawrotu (*time to relapse*) (Akerblad *et al.*, 2006; Srimongkon *et al.*, 2019). W wymiarze społecznym brak adherencji prowadzi do wyższej absencji zawodowej i wzrostu kosztów finansowych (von Knorring *et al.*, 2006).

Aby zaplanować interwencje ukierunkowane na poprawę wyników leczenia, warto znać czynniki, które wpływają na adherencję terapeutyczną w grupie pacjentów z depresją. W tab. 3 zebrano czynniki zwiększające ryzyko niestosowania się do zaleceń, wyselekcjonowane na podstawie literatury przedmiotu. Inne często wymieniane powody, dla których pacjenci nie przestrzegają zaleceń, to zapomnianie o zażyciu leku (Gabriel i Violato, 2010), brak subiektywnej poprawy po 2 tygodniach stosowania farmakoterapii (Hamrin *et al.*, 2017) oraz szybka poprawa samopoczucia (Grenard *et al.*, 2011). Szacuje się, że mniej więcej połowa pacjentów z depresją uważa, iż może zaprzestać stosowania leków antydepresyjnych, gdy poczuje się lepiej (Gabriel i Violato, 2010).

Opublikowano dotąd niewiele badań porównujących różne LPD w kontekście adherencji wśród pacjentów. Z dużego retrospektywnego badania przeprowadzonego w Stanach Zjednoczonych na grupie ponad 500 tysięcy osób, którego wyniki opublikowano w 2017 roku, wynika, że prawdopodobieństwo stosowania się do zaleceń po 6 miesiącach

Autor	Charakterystyka grupy	Metoda oceny adhezencji	Poziom adhezencji
Akincigil <i>et al.</i> , 2007	$n = 4312$ – pacjenci leczeni z powodu MDD, w tym ze współwystępującymi zaburzeniami lekowymi (28,2%), 85,4% w wieku 25–64 lat. Leczeni TLPD, iMAO, SSRI, BUP, MIR, NEF, TRA, VEN	Retrospektywna analiza danych z dokumentacji medycznej i aptecznej	Wczesną adhezencję zdefiniowano jako wykupienie $\geq 75\%$ recept na LPD w okresie 16 tygodni od początku leczenia, kontynuacyjną – w okresie 17–33 tygodni. Wczesna adhezencja wyniosła 51%, kontynuacyjna – 42%
Bosworth <i>et al.</i> , 2008	$n = 241$ – pacjenci leczeni z powodu MDD, wiek $69 \pm 6,9$ roku	Kwestionariusz samooceny MGLS	Około 28% pacjentów zgłosiło po 12 miesiącach przynajmniej 1 dodatni wskaźnik nieadhezencji w skali MGLS
Bulloch i Patten, 2010	$n = 2497$ – osoby deklarujące w rozmowie telefonicznej leczenie LPD i $n = 2273$ – lekami anksjolitycznymi	Badanie przekrojowe populacji ogólnej, w formie ustrukturyzowanych rozmów telefonicznych lub bezpośrednich	Nieprzyjmowanie leków zgodnie z zaleceniami w ostatnich 12 miesiącach dotyczyło 45,9% leczonych LPD i 38,1% przyjmujących leki anksjolityczne
Cantrell <i>et al.</i> , 2006	$n = 22\,947$ – pacjenci leczeni z powodu zaburzeń depresyjnych i/lub lekowych	Retrospektywna analiza medycznej bazy danych	W okresie 6 miesięcy 57% chorych przerwało leczenie
Demyttenaere <i>et al.</i> , 2001	$n = 272$ – pacjenci leczeni z powodu MDD, średni wiek $43 \pm 13$ lat. Leczeni CIT, PAR, SER, FLUV, TRA, VEN, MOK	Kwestionariusz samooceny oraz późniejsze wywiady telefoniczne	Po 4, 8, 12, 16, 20 tygodniach i 6 miesiącach badania leki przestało przyjmować odpowiednio 88%, 77%, 68%, 58%, 52% i 47% pacjentów
Fischer <i>et al.</i> , 2010	$n = 11\,767$ recept wystawionych na LPD, brak danych o diagnozie pacjentów	Analiza bazy recept elektronicznych	Ze wszystkich wystawionych recept zrealizowano 9251 (78,6%)
Gaspar <i>et al.</i> , 2019	$n = 13\,524$ – pacjenci leczeni LPD z grup SSRI, SNRI, TLPD, iMAO, SM, czterocyklicznych LPD, z powodu MDD, w wieku średnio $41 (\pm 10)$ lat Wczesną adhezencję zdefiniowano jako przyjmowanie LPD zgodnie z zaleceniami przez 84 ze 114 początkowych dni terapii, a kontynuacyjną – przez 181 z 231 dni	Metaanaliza retrospektywnych badań opartych na bazach danych pacjentów (ilość posiadanych leków, liczba zrealizowanych recept)	Wczesna adhezencja charakteryzowała 41,7% pacjentów, a kontynuacyjna – 32%. OR ( <i>odds ratio</i> – iloraz szans) przyjmowania LPD po 231 dniach leczenia wyniosł dla SSRI – 1,23, dla SNRI – 1,26, dla SM – 0,65, dla TLPD lub czterocyklicznych LPD – 0,49
Hansen <i>et al.</i> , 2004	$n = 4860$ – pacjenci leczeni LPD, brak danych o diagnozie, średni wiek 52 lata. Leczeni SSRI, VEN, REB, NEF, MIR – I grupa, 88%, TLPD – II grupa, 12%	Analiza bazy danych (wybrano pacjentów, którym po raz pierwszy lub po co najmniej 5 latach od ostatniego leczenia przepisane zostały LPD)	W ciągu 6 miesięcy od wystawienia nie zrealizowało recepty 33,6% pacjentów (56,4% osób z grupy II i 30,5% z grupy I)
Hérique i Kahn, 2009	$n = 632$ – pacjenci podstawowej opieki zdrowotnej leczeni z powodu depresji. Leczeni SSRI lub SNRI stanowili 80,5%, TLPD – 6,2%	Wywiad kliniczny prowadzony przez lekarza	Leczenie zostało przerwane z inicjatywy pacjenta w 58,1% przypadków (71,3% tej grupy – przed ukończeniem 6. miesiąca terapii)
Kap <i>et al.</i> , 2019	$n = 1\,213\,344$ – pacjenci dorośli, leczeni SSRI/SNRI, brak informacji o diagnozie, średni wiek 55,9 roku	Retrospektywna analiza bazy danych medycznych z 12 miesięcy	Po 12 miesiącach 28,3% osób kontynuowało terapię LPD
Keyloun <i>et al.</i> , 2017	$n = 527\,907$ – pacjenci leczeni z powodu MDD lub innych zaburzeń depresyjnych, u 24% osób współwystępowały zaburzenia lekowe, u 24% – ból nienowotworowego pochodzenia, a u 6% – lęk i ból. Wiek badanych wynosił od 18 do 65 lat, średnio 38 lat. 73,5% pacjentów przyjmowało LPD z grupy SSRI (w tym 18,7% SER), 14% inne, 11% SNRI, 2% TLPD, <1% iMAO	Przegląd retrospektywnych badań opartych na bazach danych pacjentów (ilość posiadanych leków, liczba wykupionych recept)	W 3., 6., 9. i 12. miesiącu stosowanie się do zaleceń w co najmniej 80% w grupach leczonych różnymi LPD wynosiło: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 42%, 31%, 24% i 21% – SSRI</li> <li>• 37%, 26%, 19%, 16% – inne LPD</li> <li>• 47%, 37%, 30%, 26% – SNRI</li> <li>• 24%, 16%, 13%, 11% – TLPD</li> <li>• 48%, 34%, 22%, 18% – iMAO</li> </ul> Z kolei wśród osób, które nie przerwały terapii LPD w danej grupie, w 3., 6., 9. i 12. miesiącu leczenia poziom adhezencji wynosił: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 45%, 31%, 23%, 17% – SSRI</li> <li>• 39%, 26%, 18%, 13% – inne LPD</li> <li>• 50%, 37%, 28%, 22% – SNRI</li> <li>• 26%, 17%, 13%, 9% – TLPD</li> <li>• 42%, 33%, 21%, 12% – iMAO</li> </ul>
Lee <i>et al.</i> , 2010	$n = 76$ – pacjenci poradni psychiatrycznej, z zaburzeniami depresyjnymi, średni wiek $49,11 \pm 14,59$ roku. Leczeni VEN – 31,6%, ESC – 27,6%, PAR – 13,2%, SER – 11,8%, MIR – 7,9%, MIL – 6,6% i BUP – 1,3%	Kwestionariusz samooceny, wywiad kliniczny, liczenie tabletek oraz system monitorowania leków	Odsetek osób niezażywających LPD w $\geq 80\%$ zgodnie z zaleceniami po 1 miesiącu leczenia, mierzony za pomocą systemu monitorowania leków, wyniósł 48,1%
Mert <i>et al.</i> , 2015	$n = 39$ – pacjenci leczeni z powodu zaburzeń depresyjnych, średni wiek $36,7 \pm 13,2$ roku	Kwestionariusz samooceny stworzony przez autorów badania	W okresie 6 miesięcy brak adhezencji, ujęty jako nieprzyjmowanie leku zgodnie z zaleceniami lub przerwanie terapii LPD, dotyczył 12 (30,7%) osób
Sawada <i>et al.</i> , 2009	$n = 367$ – pacjenci leczeni z powodu MDD, średni wiek $37,6 \pm 13,9$ roku. Leczeni SUL – 40,3%, PAR – 31,1%, FLUV – 9,3%, SER – 9,0%, MIL – 8,4% i innymi – 1,9%	Badanie retrospektywne oparte na danych z kart pacjentów	W okresie 1, 3 i 6 miesięcy od rozpoczęcia przyjmowania leków terapię przerwało odpowiednio 27,2%, 46% i 55,7% chorych

Autor	Charakterystyka grupy	Metoda oceny adherencji	Poziom adherencji
Serna <i>et al.</i> , 2010	$n = 7525$ – pacjenci leczenia LPD, którzy przez 12 miesięcy przed badaniem nie przyjmowali LPD, średni wiek $51,6 \pm 18,9$ roku. 63,8% osób przyjmowało SSRI, 18,2% – TLPD, 12,2% – SNRI, 6,8% – inne LPD	5-letnia obserwacja kohorty za pośrednictwem bazy danych recept	Adherencję zdefiniowano jako procent wykupionych recept na LPD, za dobrą adherencję uważano minimum 80%. Po >24 miesiącach adherencja wśród leczonych $\leq 2$ LPD wyniosła 44,5%. 56% pacjentów przestało wykupować przepisane leki w okresie 4 miesięcy
Sheehan <i>et al.</i> , 2008	$n = 266\ 665$ – pacjenci leczenia z powodu zaburzeń depresyjnych (63%) lub lękowych (31%), depresyjnych i lękowych (6%), średni wiek 39 lat. Leczeni TLPD, iMAO, MAP, MIR, NEF, TRA – I grupa, BUP, BUP SR, CIT, FLU, FLUV, PAR, SER, VEN – II grupa, BUP XL, DUL, VEN XR, ESC, PAR CR – III grupa	Retrospektywna analiza danych z dokumentacji medycznej i aptecznej	Poziom adherencji, określanej jako zaopatrzenie się w zalecone LPD na $\geq 80$ dni terapii (przy założeniu, że wszystkie wykupione leki zostały przez pacjenta zażyte) oraz brak przerw $\geq 30$ dni w pierwszych 90 dniach leczenia, wyniósł w III grupie 33,6%, w II – 29,3%, w I – 12,4%
Shigemura <i>et al.</i> , 2010	$n = 1151$ – pacjenci leczenia z powodu MDD, 32,8% w wieku 20–29, 32,2% 30–39, 33,0% 40–49 i 2,0% 50–59 lat, przyjmujący LPD z grup SSRI, SNRI, TLPD, SUL, TRA i inne	Internetowa ankieta samooceny	Niską adherencję zgłosiło 381 osób, 33,1% badanych. Nie wykazano istotnych różnic w adherencji między pacjentami leczonymi SSRI lub SNRI a TLPD
Tamblin <i>et al.</i> , 2014	$n = 1110$ – pacjenci podstawowej opieki zdrowotnej leczenia z powodu depresji i $n = 971$ – z powodu zaburzeń lękowych, wybrani z analizowanej puli	Prospektywna analiza danych pochodzących z dokumentacji medycznej i aptecznej	36,8% pacjentów leczonych z powodu depresji i 32,1% leczonych z powodu lęku nie wykupowało przepisanych leków w okresie 9 miesięcy od wystawienia recept
Vanelli i Coca-Perrailon, 2008	$n = 211\ 565$ – analiza wystawionych i zrealizowanych lub niezrealizowanych recept na VEN XR, PAR, SER, FLU, ESC i CIT. Brak danych o diagnozie pacjentów	Badanie retrospektywne oparte na elektronicznych bazach danych recept	Brak realizacji recept w czasie $\geq 30$ dni od ich wystawienia dotyczył 38,8% pacjentów wcześniej nieleczonych LPD i 18,8% wcześniej otrzymujących LPD
Yeh <i>et al.</i> , 2008	$n = 181$ – pacjenci leczenia z powodu MDD i dystymii, wiek 23–61 lat, średnio $39,4 \pm 10,21$ roku	Autorski kwestionariusz samooceny lub wywiad prowadzony przez badaczy	W momencie badania zgodnie z zaleceniami leki przyjmowało 50% pacjentów

**BUP** – bupropion; **CIT** – citalopram; **CR** (*controlled release*) – preparat o kontrolowanym uwalnianiu; **DUL** – duloksetyna; **ESC** – escitalopram; **FLU** – fluoksetyna; **FLUV** – fluwoksamina; **iMAO** – leki z grupy inhibitorów monoaminoooksydazy; **LPD** – leki przeciwdepresyjne; **MAP** – maprotylina; **MDD** (*major depressive disorder*) – zaburzenia depresyjne; **MGLS** – Morisky, Green, Levine Self-Reported Medication Taking Scale; **MIL** – milnacipran; **MIR** – mirtazapina; **MOK** – moklobemid; **n** – liczba uczestników badania; **NEF** – nefazodon; **PAR** – paroksetyna; **REB** – reboksetyna; **SER** – sertralina; **SM** (*serotonin modulators*) – leki z grupy modulatorów przekazywania serotoniny; **SNRI** (*serotonin–norepinephrine reuptake inhibitors*) – leki z grupy inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny; **SR** (*slow release*) – preparat o spowolnionym uwalnianiu; **SSRI** (*selective serotonin reuptake inhibitors*) – leki z grupy inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny; **SUL** – sulpiryd, **TLPD** – trójprzciścieniowe leki przeciwdepresyjne; **TRA** – trazodon; **VEN** – wenlafaksyna; **XL, XR** (*extended liberation, extended release*) – preparat o przedłużonym uwalnianiu.

Tab. 2. Podsumowanie prac analizujących nasilenie zjawiska nieadherencji (cd.)

i po roku od rozpoczęcia farmakoterapii było największe wśród osób przyjmujących inhibitory wychwytu zwrotnego noradrenaliny i serotoniny (*serotonin–norepinephrine reuptake inhibitors*, SNRI – odpowiednio 37% i 26%). Na kolejnych miejscach uplasowały się inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (*selective serotonin reuptake inhibitors*, SSRI – 21% adherencji po roku), inhibitory

monoaminoooksydazy (18% po roku) oraz LPD zakwalifikowane jako „inne” (16% po roku). Najniższą adherencję zaobserwowano natomiast w przypadku stosowania leków trójcyklicznych (odpowiednio 16% i 11%) (Keyloun *et al.*, 2017). Również w innych, wcześniejszych badaniach opisywano wyższą adherencję dla SNRI lub SSRI niż dla leków trójcyklicznych (Serna *et al.*, 2010; Sheehan *et al.*, 2008).

#### Czynniki negatywnie wpływające na adherencję terapeutyczną u pacjentów z depresją

- Brak wiedzy na temat choroby (Bollini *et al.*, 2004)
- Negatywne przekonania pacjenta na temat leku i choroby, np. przekonanie, że LPD mogą zmieniać osobowość, uzależniać, być trudne do odstawienia po dłuższym czasie zażywania (Brown *et al.*, 2005; Chakraborty *et al.*, 2009; Ho *et al.*, 2016)
- Wysoki poziom zinternalizowanego poczucia piętna związanego z negatywnym postrzeganiem chorób psychicznych (Livingston i Boyd, 2010)
- Niski poziom motywacji do leczenia (Masand, 2003)
- Skutki uboczne stosowania LPD (np. dysfunkcje seksualne) i obawa pacjenta przed ich wystąpieniem (Cohen *et al.*, 2010)
- Brak skuteczności zaleconych leków (Srimongkon *et al.*, 2018)
- Wyższa cena leku (Kennedy *et al.*, 2008)
- Niewystarczające instrukcje na temat danego LPD przekazane przez lekarza (Woolley *et al.*, 2010)
- Współwystępujące zaburzenia osobowości (szczególnie z klastra B) (Holma *et al.*, 2010)
- Nadużywanie substancji psychoaktywnych (Akerblad *et al.*, 2008)
- Niższy poziom nasilenia depresji (Demyttenaere *et al.*, 2008)
- Bardziej skomplikowany schemat dawkowania leku – im rzadsze dawkowanie w ciągu dnia, tym lepsza adherencja (Masand, 2003; Medic *et al.*, 2013)
- Niekorzystanie z psychoterapii (Rossom *et al.*, 2016)
- Wiek nastoletni (Hamrin *et al.*, 2017; World Health Organization, 2016)
- Przynależność do mniejszości etnicznych (Hamrin *et al.*, 2017; Rossom *et al.*, 2016)
- Analfabetyzm (Hamrin *et al.*, 2017; World Health Organization, 2016)
- Postrzeganie relacji lekarz – pacjent jako neutralnej lub negatywnej (Shigemura *et al.*, 2010)

Tab. 3. Czynniki negatywnie wpływające na adherencję terapeutyczną u pacjentów z depresją

Artykuł	Charakterystyka	Zaprzestanie przyjmowania LPD z powodu działań niepożądanych
Cipriani <i>et al.</i> , 2012	Przegląd 16 RCT, $n = 5735$ . Porównanie skuteczności i tolerancji DUL i PAR, ESC, FLU, VEN, DVEN i KWE	DUL > ESC DUL = FLU, PAR
Citrome, 2016	Porównanie skuteczności i tolerancji LPD, 34 RCT	DUL ( $n = 1153$ ) 8,5% ESC ( $n = 599$ ) 5,2% LMIL ( $n = 1597$ ) 8,8% SER ( $n = 149$ ) 17,4% VEN ( $n = 627$ ) 17,1% VIL ( $n = 445$ ) 7% VOR ( $n = 3078$ ) 6,3% ESC < VOR < DUL, LMIL, SER, VEN, VIL
Guaiana <i>et al.</i> , 2013	Przegląd systematyczny 13 RCT, $n = 4495$ . Porównanie leczenia AGO i PAR, FLU, SER, ESC i VEN u dorosłych chorych na depresję*, czas obserwacji 6–12 tygodni	AGO < SSRI (jako grupa) AGO < SER AGO < VEN
Kennedy <i>et al.</i> , 2018	Metaanaliza 21 RCT, $n = 9424$ . Pacjenci z rozpoznaniem MDD, czas obserwacji 6–12 tygodni. Dawki VOR 10–20 mg, AGO 25–50 mg	AGO = placebo VOR > placebo AGO = VOR
Khoo <i>et al.</i> , 2015	Metaanaliza badająca skuteczność i tolerancję LPD po 6–8 tygodniach leczenia, 76 RCT, $n = 16\ 389$	AGO < DUL, ESC, PAR, FLU, FLUV, MIR, TRA, VEN (nie SER) ESC, SER < PAR, VEN ESC, MIR, PAR, SER, VEN < DUL FLU < DUL
Koesters <i>et al.</i> , 2017	Przegląd systematyczny 15 RCT, $n = 7746$ . Porównanie leczenia VOR, placebo i innymi LPD u dorosłych chorych na depresję*, czas obserwacji $\leq 8$ tygodni	VOR > placebo VOR < SNRIs (jako grupa) VOR = VEN VOR < DUL
Llorca <i>et al.</i> , 2014	Porównanie skuteczności i tolerancji VOR i DUL, AGO, SER, ESC, VEN, DVEN, VIL, 57 RCT, $n = 18\ 326$	Pierwsze 6–12 tygodni leczenia: VOR < SER, DVEN, VEN AGO < VOR AGO = placebo
Magni <i>et al.</i> , 2013	Przegląd systematyczny 171 RCT, $n = 24\ 868$ , 18 756 osób włączonych do analizy akceptowalności. Porównanie leczenia FLU i innymi LPD u dorosłych chorych na depresję*, czas obserwacji 8 tygodni	FLU < TLPD FLU = inne SSRI FLU < VEN FLU < PAR
Purgato <i>et al.</i> , 2014	Przegląd systematyczny 115 RCT, $n = 26\ 134$ , dane dotyczące przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych analizowano z puli 78 RCT. Porównanie leczenia PAR i innymi LPD u dorosłych chorych na depresję*	PAR < TLPD PAR < REB PAR > TIAN PAR > FLU
Taylor <i>et al.</i> , 2014	Metaanaliza 20 badań, $n = 7460$ . Porównanie leczenia AGO i placebo oraz innymi LPD (PAR, FLU, ESC, SER, VEN) u dorosłych chorych na depresję	AGO = placebo AGO < inne LPD

AGO – agomelatyna; DUL – duloksetyna; DVEN – deswenlafaksyna; ESC – escitalopram; FLU – fluoksetyna; FLUV – fluwoksamina; KWE – kwetiapina; LMIL – lewomilnacipran; LPD – leki przeciwdepresyjne; MDD (*major depressive disorder*) – zaburzenia depresyjne; MIR – mirtazapina;  $n$  – liczba uczestników badania; PAR – paroksetyna; RCT (*randomised controlled trial*) – badanie z randomizacją i grupą kontrolną stosującą placebo; REB – reboksetyna; SER – sertralina; SNRIs (*serotonin–norepinephrine reuptake inhibitors*) – leki z grupy inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny; SSRI (*selective serotonin reuptake inhibitors*) – leki z grupy inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny; TIAN – tianeptyna; TLPD – trójpiersścieniowe leki przeciwdepresyjne; TRA – trazodon; VEN – wenlafaksyna; VIL – wilazodon; VOR – wortioksetyna.

\* Do analizy włączono także badania, w których do 20% uczestników stanowili chorzy z rozpoznaniem choroby dwubiegunowej.

Tab. 4. Częstość rezygnacji z leczenia z powodu działań niepożądanych

Jak już wspomniano, gorsza tolerancja leczenia (pojawienie się działań niepożądanych w trakcie farmakoterapii) wiąże się z częstszym nieprzestrzeganiem zaleceń przez pacjentów. Warto tu przytoczyć wyniki szeroko cytowanej metaanalizy sieciowej Ciprianiego i wsp. z 2018 roku, w której poprzez analizę wyników randomizowanych, podwójnie zaślepionych badań klinicznych dokonano porównania 21 LPD pod kątem ich skuteczności i tolerancji leczenia (Cipriani *et al.*, 2018). Należy podkreślić, że w przywołanej metaanalizie (podobnie jak w większości podobnych opracowań) tolerancja oceniana była w sposób pośredni – jako wskaźnik złej tolerancji leczenia przyjęto odsetek pacjentów, którzy przerwali terapię. Najlepiej tolerowanymi antydepresantami (dla których odsetek przerwania leczenia

z jakiegokolwiek przyczyny był najmniejszy) w porównaniach leków z placebo okazały się agomelatyna i fluoksetyna, najgorzej zaś pacjenci tolerowali leczenie klomipraminą. Natomiast z porównań bezpośrednich między lekami wynikało, że pod względem tolerancji najkorzystniejszy profil działania mają agomelatyna, escitalopram, citalopram, fluoksetyna, sertralina i wortioksetyna – ich stosowanie wiązało się z mniejszym ryzykiem zaprzestania farmakoterapii niż zażywanie pozostałych antydepresantów. Wyniki metaanalizy Ciprianiego i wsp. mogą być pomocne w praktyce klinicznej, lecz należy je interpretować z dużą ostrożnością oraz świadomością ograniczeń związanych z metodologią badań klinicznych i metaanaliz. W tab. 4 przedstawiono wyniki wybranych badań, przeglądów i metaanaliz, w których porównywano LPD

pod względem ryzyka zaprzestania przyjmowania leku przez pacjentów z powodu działań niepożądanych. Skutki uboczne stosowanej farmakoterapii są jedną z głównych przyczyn braku adherencji terapeutycznej. W australijskim badaniu TAILOR (Target Antidepressant Initiation choice to unLock positive patient Outcomes and Response), przeprowadzonym w populacji osób z depresją zgłaszających się do lekarzy rodzinnych, ponad połowa pacjentów (54,9%) miała obawy co do rozpoczęcia leczenia LPD (dane na styczeń 2018 roku). Chorzy najczęściej chcieli uniknąć następujących potencjalnych działań

niepożądanych: tycia, zaburzeń emocjonalnych, zaburzeń snu (odpowiednio 59%, 18% i 16% osób zgłaszających objawy) (TAILOR QI Program). W tab. 5 przedstawiono badania, w których rejestrowano najczęściej zgłaszane działania niepożądane powodujące rezygnację z leczenia LPD. W tab. 6 podsumowano ryzyko wywoływania poszczególnych działań niepożądanych (wybranych na podstawie analizy ww. badań) przez najpowszechniej stosowane w praktyce klinicznej LPD.

Ponieważ adherencja terapeutyczna jest tak ważna dla efektów leczenia depresji, badacze zastanawiali się, w jaki

Artykuł	Charakterystyka pracy	Czynniki związane z brakiem adherencji	Działania niepożądane najczęściej powodujące rezygnację z LPD
Abdellouai <i>et al.</i> , 2018	Badanie zawartości forów internetowych dla pacjentów, 2691 postów dotyczących ESC	Najczęściej wymieniane: AE	Nudności, osłabienie, zawroty głowy, zaburzenia snu, dysfunkcje seksualne
De las Cuevas <i>et al.</i> , 2014	Kwestionariusze samooceny wypełniane przez pacjentów z zaburzeniami nastroju leczonych LPD, <i>n</i> = 145	Duże nasilenie depresji Występowanie i nasilenie AE Przekonanie o szkodliwości leków psychiatrycznych i obawy przed AE (mierzone BMQ)	Pacjenci przerywający terapię zgłaszali większe nasilenie: suchości w ustach, biegunki, zawroty głowy Za najbardziej dotkliwie wszyscy pacjenci uznali: suchość w ustach, zaparcia, zaburzenia funkcji seksualnych, poty, wzrost masy ciała
Demyttenaere <i>et al.</i> , 2001	Dane z kwestionariuszy samooceny i wywiadów telefonicznych, <i>n</i> = 272, grupę tworzyli pacjenci leczeni z powodu MDD	Poprawa samopoczucia – 55% AE – 23% Obawa przed zależnością od leków – 10% Dyskomfort z powodu przyjmowania LPD – 10% Brak skuteczności – 10% „Chcę rozwiązywać swoje problemy bez pomocy leków” – 9% Zalecenie lekarskie – 9%	
Fawzi <i>et al.</i> , 2012	Skale samooceny wypełniane przez pacjentów z zaburzeniami depresyjnymi w wieku >55 lat, <i>n</i> = 108	Przekonanie o nadmiarowym przepisywaniu LPD i ich szkodliwości (mierzone BMQA) AE (mierzone UKU) Duże nasilenie depresji	Dolegliwości ze strony autonomicznego układu nerwowego i psychiatryczne – podskale UKU (do żadnej z grup nie należały zaburzenia funkcji seksualnych)
Gaspar <i>et al.</i> , 2019	<i>n</i> = 13 524 – pacjenci leczeni z powodu MDD	Nasilenie depresji w chwili rozpoznania a adherencja po 12 miesiącach leczenia LPD: remisja – 21,7%, małe – 15,6%, umiarkowane – 11,9%, duże – 5,8% Rozpoczęcie leczenia w ciągu 30 dni od postawienia diagnozy MDD wiązało się ze wzrostem adherencji	
van Geffen <i>et al.</i> , 2007	Analiza bazy danych internetowego systemu raportowania leków przez pacjentów podstawowej opieki medycznej, m.in. leczonych LPD, <i>n</i> = 258	48% zgłaszanych AE było powodem przerwania leczenia. Odsetek przerywających terapię LPD wśród osób raportujących poszczególne AE: Suchość w ustach – 61% Apatia – 54% Zaburzenia snu – 50%, w tym senność – 59%, bezsenność – 38% Wzrost masy ciała – 56% Zaburzenia funkcji seksualnych – 33% Zawroty głowy, omdlenia – 35% Nudności – 30%	
Kostev <i>et al.</i> , 2014	Analiza bazy danych medycznych, <i>n</i> = 50 824. Pacjenci leczeni SSRI z powodu MDD. AE oceniano w okresie 30 dni od początku leczenia LPD	AE, wiek <40 lat	Senność 8x, bóle głowy 1,3x Nie powodowały odstawienia LPD: dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego – 10%, zaburzenia snu – 8,6%, zaburzenia rytmu serca – 4%
Mert <i>et al.</i> , 2015	Pacjenci leczeni z powodu zaburzeń depresyjnych, <i>n</i> = 39	Poprawa samopoczucia – 28,6% AE – 17,9% Niechęć do przyjmowania leków – 17,9% Niezgadzanie się z postawioną diagnozą – 17,9% Brak świadomości, że regularne przyjmowanie leków jest konieczne – 7,1% Brak informacji o czasie trwania leczenia LPD – 3,6%	
Uher <i>et al.</i> , 2009	Kwestionariusz samooceny, ocena AE przez klinicystę, pacjenci leczeni z powodu MDD, <i>n</i> = 811	W grupie lezonej ESC: spadek apetytu, biegunki, zawroty głowy związane z ortostatycznymi spadkami RR. W grupie lezonej nortryptyliną: zaburzenia oddawania moczu, senność. AE powodujące przerwanie leczenia w obydwu grupach: zaburzenia oddawania moczu, suchość w ustach, zaburzenia ostrości wzroku, ortostatyczne spadki RR	

**AE** (*adverse effects*) – działania niepożądane; **BMQ** – Beliefs about Medicines Questionnaire (Horne *et al.*, 1999); **BMQA** – Beliefs about Medicines Questionnaire – Antidepressant Version (Horne *et al.*, 1999); **ESC** – escitalopram; **LPD** – leki przeciwdepresyjne; **MDD** (*major depressive disorder*) – zaburzenia depresyjne; **n** – liczba uczestników badania; **RR** – ciśnienie tętnicze krwi; **SSRIs** (*selective serotonin reuptake inhibitors*) – leki z grupy inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny; **UKU** – Udvalg for Kliniske Undersøgelser Side-Effects Rating Scale (Lingjærde *et al.*, 1987).

Tab. 5. Działania niepożądane LPD, z których powodu pacjenci nie stosowali się do zaleceń lekarskich

Działanie	Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	Zaburzenia funkcji seksualnych	Wzrost masy ciała	Działanie antycholinergiczne	Bezsenność	Senność
LPD o największym ryzyku wywołania danego AE	AMI, KLO	CIT, DUL, ESC, FLU, FLUV, PAR, SER, VEN	MIA, MIR	AMI, KLO	BUP, DUL, FLU, MOK, REB, VEN	AMI, KLO, MIA, MIR, PAR
LPD o umiarkowanym ryzyku wywołania danego AE	BUP, CIT, DUL, ESC, FLU, FLUV, PAR, REB, SER, VEN, VOR	AMI, KLO, REB	AMI, KLO, PAR		CIT, ESC, FLUV, SER	DUL, FLUV, REB, TRA
LPD o niskim ryzyku wywołania danego AE	AGO, MIA, MIR, MOK, TRA	AGO, BUP, MIA, MIR, MOK, TIA, VOR	AGO, BUP, CIT, DUL, ESC, FLU, FLUV, PAR, REB, SER, TRA, VEN, VOR	AGO, BUP, CIT, DUL, ESC, FLU, FLUV, MIA, MIR, MOK, PAR, REB, SER, TRA, VEN, VOR	AGO, AMI, KLO, MIA, MIR, PAR, TRA, VOR	AGO, BUP, CIT, ESC, FLU, MOK, SER, VEN, VOR

**AE** (*adverse effect*) – działanie niepożądane; **AGO** – agomelatyna; **AMI** – amitryptylina; **BUP** – bupropion; **CIT** – citalopram; **DUL** – duloksetyna; **ESC** – escitalopram; **FLU** – fluoksetyna; **FLUV** – fluwoksamina; **KLO** – klomipramina; **LPD** – lek przeciwdepresyjny; **MIA** – mianseryna; **MIR** – mirtazapina; **MOK** – moklobemid; **PAR** – paroksetyna; **REB** – reboksetyna; **SER** – sertralina; **TIA** – tianeptyna; **TRA** – trazodon; **VEN** – wenlafaksyna; **VOR** – wortioksetyna.

Tab. 6. Ryzyko wystąpienia wybranych działań niepożądanych leków przeciwdepresyjnych (Siwek, 2016, 2018)

sposób można pozytywnie wpływać na stosowanie się pacjentów do zaleceń lekarskich. Wśród metod służących poprawie adherencji terapeutycznej wymienia się w literaturze m.in.:

- wywiad motywujący – podkreślanie korzyści wynikających z przestrzegania zaleceń;
- psychoedukację na temat choroby, leczenia, potencjalnych działań niepożądanych;
- interwencje behawioralne – mające wpływać na adherencję poprzez kształtowanie i wzmacnianie pożądanych zachowań (np. telefoniczna kontrola zażywania leków, używanie przypomnień w telefonie, planowanie wizyt lekarskich);
- terapię poznawczo-behawioralną – opartą na identyfikacji, a następnie modyfikacji negatywnych przekonań na temat zażywania leków i samej choroby;
- metody ściśle związane z farmakoterapią – wybór LPD po dokonaniu bilansu zysków i strat, leczenie działań niepożądanych (gdy jest to możliwe), maksymalne upraszczanie schematu dawkowania;
- wspólne podejmowanie decyzji dotyczących leczenia, uwzględniające preferencje pacjenta (Chong *et al.*, 2011; Farooq i Naeem, 2014).

Autorzy przeglądu systematycznego z 2011 roku wskazywali na znaczenie wieloaspektowych, złożonych interwencji (zawierających elementy różnych strategii interwencyjnych), które odzwierciedlają kompleksowość zjawiska adherencji terapeutycznej (Chong *et al.*, 2011). Czynnikiem zmniejszającym ryzyko braku adherencji wydaje się ponadto dobra współpraca między lekarzem a pacjentem (Thompson i McCabe, 2012). Sojusz terapeutyczny wyraża się m.in. we wspólnym decydowaniu o celach i metodach leczenia, a także w adekwatnym doborze stylu komunikacji.

## ADHERENCJA W ZABURZENIACH LĘKOWYCH

Zaburzenia lękowe, obejmujące uogólnione zaburzenia lękowe, zespół stresu pourazowego, fobię społeczną, fobie specyficzne, zespół lęku napadowego z napadami paniki, zaburzenia obsesyjno-kompulsyjne (*obsessive-compulsive*

*disorder*, OCD), dotykają średnio 7,3% populacji ogólnej (0,9–28%) (Michael *et al.*, 2007). Obok zaburzeń afektywnych i uzależnień stanowią jedno z najczęstszych zaburzeń psychicznych (Baxter *et al.*, 2013). Optymalne leczenie zakłada farmakoterapię z zastosowaniem takich leków, jak SSRIs, SNRIs, trójcykliczne leki przeciwdepresyjne, opipramol, pregabalina, benzodiazepiny, buspiron, moklobemid, hydroksyzyna, jak również psychoterapię (Bandelow *et al.*, 2015).

Najczęstszym wskaźnikiem adherencji jest określenie postawy pacjenta wobec terapii (kontynuacja lub przerwanie terapii) i farmakoterapii (zażywanie leków według zaleceń lekarskich albo nierealizowanie przepisanych recept/nieprzyjmowanie leków; *dropout rate*) (Taylor *et al.*, 2012). Szacuje się, że w przypadku zaburzeń lękowych adherencja określana za pomocą częstości przerywania leczenia sięga 50% (Santana i Fontenelle, 2011). W badaniu ankietowym około 85% pacjentów z fobią społeczną po wstępnym wywiadzie nie pojawiło się na pierwszej sesji terapeutycznej (Coles *et al.*, 2004). Cantrell i wsp. (2006) przeprowadzili duże retrospektywne badanie adherencji względem 6-miesięcznej terapii SSRIs w grupie 22 947 pacjentów (leczonych w latach 2001–2002) z rozpoznaniem depresji, zaburzeń lękowych lub współwystępujących zaburzeń nastroju i lękowych. Adherencję mierzono za pomocą następujących wskaźników: czasu trwania leczenia, częstości przyjmowania leków, stosunku częstości zażywania leków do czasu trwania terapii. Analiza wykazała, że niezależnie od mierzonego parametru adherencję terapeutyczną, która wiązała się z mniejszymi kosztami leczenia, obserwowano u 43% badanych (57% brak adherencji) (Cantrell *et al.*, 2006).

Bloch i wsp. (2010) dokonali metaanalizy 9 badań porównujących skuteczność i bezpieczeństwo stosowania SSRIs (fluoksetyny, paroksetyny, escitalopramu) względem placebo w grupie 2268 pacjentów z zaburzeniami obsesyjno-kompulsywnymi, mierzone zmianami w wynikach kwestionariusza Y-BOCS (Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale) i proporcją pacjentów odpowiadających na leczenie (według kryteriów z oryginalnych badań), odsetkiem przerwania leczenia w ogóle oraz odsetkiem przerwania leczenia z powodu doświadczanych działań niepożądanych.



Wykazano, że efekt terapeutyczny leków jest istotnie większy przy najwyższych dawkach SSRIs względem dawek niskich [WMD (*weighted mean difference* – średnia ważona różnic) = 2,1, 95-procentowy przedział ufności, 95% *confidence interval*, CI: 1,0–3,1,  $z = 4,0$ ,  $p < 0,001$ ] i umiarkowanych (WMD = 1,8, 95% CI: 0,7–2,9,  $z = 3,3$ ,  $p = 0,001$ ). Wzrost dawek SSRIs do wysokich wiązał się z jednej strony z istotnie większą poprawą objawową, z drugiej – ze spadkiem adherencji mierzonej odsetkiem pacjentów przerywających leczenie ze względu na działania niepożądane.

Taylor i wsp. (2012) dokonali przeglądu badań nad czynnikami ograniczającymi adherencję i odpowiedź terapeutyczną u osób stosujących SSRIs z powodu zaburzeń lękowych. Do czynników najczęściej raportowanych i związanych z istotnym wpływem na brak adherencji należały brak motywacji do leczenia oraz doświadczanie działań niepożądanych przyjmowanych leków (Taylor *et al.*, 2012).

Santana i Fontenelle (2011) przygotowali metaanalizę 16 badań mierzących adherencję względem leczenia (psychoterapii poznawczo-behawioralnej, farmakoterapii, kombinacji farmakoterapii i psychoterapii), obejmującą 16 766 pacjentów z rozpoznaniem zaburzeń lękowych. W 9 badaniach oceniano wpływ wiedzy na temat zaburzeń na poziom współpracy w zakresie leczenia – jedynie wyniki 4 prac wskazywały na istotny związek (w 3 badaniach pacjenci słabiej wyedukowani częściej rezygnowali z leczenia, w 1 badaniu zaobserwowano odwrotną tendencję). Badacze wykazali, że predyktorami adherencji wobec farmakoterapii są przede wszystkim opinie i przekonania chorych dotyczące stosowanych leków. Czynniki socjodemograficzne i obraz kliniczny, w tym współchorobowość z zaburzeniami nastroju, okazały się nie mieć jednoznacznego wpływu na jakość współpracy ze strony pacjenta (odnotowywano sprzeczne wyniki) (Santana i Fontenelle, 2011).

Gersh i wsp. (2017) dokonali przeglądu systematycznej i metaanalizy 45 badań oceniających częstość rezygnacji z psychoterapii w grupie 2224 pacjentów z zespołem lęku uogólnionego. Wykazano, że co szósta osoba rezygnowała z podjętego leczenia (średnio 17%). Wiek, płeć, natężenie objawów, rodzaj leczenia, liczba sesji czy doświadczenie terapii nie wpływały istotnie na adherencję (Gersh *et al.*, 2017).

El Amiri i wsp. (2018) przeprowadzili randomizowane kontrolowane badanie kliniczne w grupie 251 pacjentów ze zdiagnozowanym zespołem lęku panicznego z napadami paniki (*panic disorder*, PD), badające wpływ przekonania o etiologii choroby (biologicznej, psychologicznej) na efekt terapeutyczny sertraliny, oddziaływań poznawczo-behawioralnych oraz kombinacji obu metod względem placebo. Badacze nie odnotowali istotnego związku między sędziami uczestników o przyczynach PD a adherencją względem terapii – mierzoną stopniem, w jakim pacjenci wykonywali zalecane zadania domowe (odsłuchiwanie taśm z nauką relaksacji, zeszyty ćwiczeń dotyczące fałszywych sądów o naturze objawów PD) (El Amiri *et al.*, 2018).

Szukając odpowiedzi na pytanie, jak poprawić adherencję w grupie osób z zaburzeniami lękowymi, należy wziąć

pod uwagę szereg czynników: różnice w zakresie etiologii, obrazu klinicznego i przebiegu poszczególnych rodzajów zaburzeń lękowych, sądy i przekonania pacjentów na temat zaburzeń i leczenia, jak również rodzaj oferowanych usług medycznych (opieka prywatna vs państwowa). Do wzrostu optymalizacji leczenia niezbędne są dalsze badania, pozwalające wyodrębnić czynniki kształtujące adherencję w terapii przeciwłękowej i zwiększyć skuteczność stosowanych strategii.

## PODSUMOWANIE

Brak adherencji terapeutycznej to częste zjawisko w populacji pacjentów z depresją i zaburzeniami lękowymi oraz wyzwanie dla klinicystów, systemu ochrony zdrowia i samych chorych. Niestosowanie się do zaleceń lekarskich jest problemem złożonym, niosącym za sobą szereg negatywnych konsekwencji – zarówno zdrowotnych, jak i społecznych. Znajomość czynników negatywnie wpływających na adherencję wśród pacjentów oraz adekwatne interwencje mogą się przyczynić do poprawy wyników leczenia chorób i zaburzeń psychicznych.

### Konflikt interesów

*Autorzy nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.*

### Piśmiennictwo

- Abdellaoui R, Foulquié P, Texier N et al.: Detection of cases of non-compliance to drug treatment in patient forum posts: topic model approach. *J Med Internet Res* 2018; 20: e85.
- Akerblad AC, Bengtsson F, Holgersson M et al.: Identification of primary care patients at risk of nonadherence to antidepressant treatment. *Patient Prefer Adherence* 2008; 2: 379–386.
- Akerblad AC, Bengtsson F, von Knorring L et al.: Response, remission and relapse in relation to adherence in primary care treatment of depression: a 2-year outcome study. *Int Clin Psychopharmacol* 2006; 21: 117–124.
- Akincigil A, Bowblis JR, Levin C et al.: Adherence to antidepressant treatment among privately insured patients diagnosed with depression. *Med Care* 2007; 45: 363–369.
- Bandelow B, Reitt M, Röver C et al.: Efficacy of treatments for anxiety disorders: a meta-analysis. *Int Clin Psychopharmacol* 2015; 30: 183–192.
- Baxter AJ, Scott KM, Vos T et al.: Global prevalence of anxiety disorders: a systematic review and meta-regression. *Psychol Med* 2013; 43: 897–910.
- Bloch MH, McGuire J, Landeros-Weisenberger A et al.: Meta-analysis of the dose-response relationship of SSRI in obsessive-compulsive disorder. *Mol Psychiatry* 2010; 15: 850–855.
- Bollini P, Tibaldi G, Testa C et al.: Understanding treatment adherence in affective disorders: a qualitative study. *J Psychiatr Ment Health Nurs* 2004; 11: 668–674.
- Bosworth HB, Voils CI, Potter GG et al.: The effects of antidepressant medication adherence as well as psychosocial and clinical factors on depression outcome among older adults. *Int J Geriatr Psychiatry* 2008; 23: 129–134.
- Brown C, Battista DR, Bruehlman R et al.: Beliefs about antidepressant medications in primary care patients: relationship to self-reported adherence. *Med Care* 2005; 43: 1203–1207.

- Bulloch AG, Patten SB: Non-adherence with psychotropic medications in the general population. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2010; 45: 47–56.
- Cantrell CR, Eaddy MT, Shah MB et al.: Methods for evaluating patient adherence to antidepressant therapy: a real-world comparison of adherence and economic outcomes. *Med Care* 2006; 44: 300–303.
- Chakraborty K, Avasthi A, Kumar S et al.: Attitudes and beliefs of patients of first episode depression towards antidepressants and their adherence to treatment. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2009; 44: 482–488.
- Chapman SC, Horne R: Medication nonadherence and psychiatry. *Curr Opin Psychiatry* 2013; 26: 446–452.
- Chong WW, Aslani P, Chen TF: Effectiveness of interventions to improve antidepressant medication adherence: a systematic review. *Int J Clin Pract* 2011; 65: 954–975.
- Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G et al.: Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet* 2018; 391: 1357–1366.
- Cipriani A, Koesters M, Furukawa TA et al.: Duloxetine versus other anti-depressive agents for depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 10: CD006533.
- Citrome L: Vortioxetine for major depressive disorder: an indirect comparison with duloxetine, escitalopram, levomilnacipran, sertraline, venlafaxine, and vilazodone, using number needed to treat, number needed to harm, and likelihood to be helped or harmed. *J Affect Disord* 2016; 196: 225–233.
- Cohen S, Kühn KU, Sträter B et al.: [Adverse side-effect on sexual function caused by psychotropic drugs and psychotropic substances]. *Nervenarzt* 2010; 81: 1129–1137; quiz 1138.
- Coles ME, Turk CL, Jindra L et al.: The path from initial inquiry to initiation of treatment for social anxiety disorder in an anxiety disorders specialty clinic. *J Anxiety Disord* 2004; 18: 371–383.
- Cook PF: Adherence to medications. O'Donohue WT, Levensky ER (eds.): *Promoting Treatment Adherence: A Practical Handbook for Health Care Providers*. Sage Publications, Inc., Thousand Oaks, CA 2006: 183–202.
- De las Cuevas C, de Leon J, Peñate W et al.: Factors influencing adherence to psychopharmacological medications in psychiatric patients: a structural equation modeling approach. *Patient Prefer Adherence* 2017; 11: 681–690.
- De las Cuevas C, Peñate W, Sanz EJ: Risk factors for non-adherence to antidepressant treatment in patients with mood disorders. *Eur J Clin Pharmacol* 2014; 70: 89–98.
- Demyttenaere K, Adelin A, Patrick M et al.: Six-month compliance with antidepressant medication in the treatment of major depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 2008; 23: 36–42.
- Demyttenaere K, Enzlin P, Dewé W et al.: Compliance with antidepressants in a primary care setting, 1: Beyond lack of efficacy and adverse events. *J Clin Psychiatry* 2001; 62 Suppl 22: 30–33.
- El Amiri S, Koszycki D, Taljaard M et al.: Predictors of etiological beliefs about panic disorder and impact of beliefs on treatment outcomes. *Psychiatry Res* 2018; 264: 155–161.
- Farooq S, Naeem F: Tackling nonadherence in psychiatric disorders: current opinion. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2014; 10: 1069–1077.
- Fawzi W, Abdel Mohsen MY, Hashem AH et al.: Beliefs about medications predict adherence to antidepressants in older adults. *Int Psychogeriatr* 2012; 24: 159–169.
- Fischer MA, Stedman MR, Lii J et al.: Primary medication non-adherence: analysis of 195,930 electronic prescriptions. *J Gen Intern Med* 2010; 25: 284–290.
- Gabriel A, Violato C: Knowledge of and attitudes towards depression and adherence to treatment: the Antidepressant Adherence Scale (AAS). *J Affect Disord* 2010; 126: 388–394.
- Gadkari AS, McHorney CA: Unintentional non-adherence to chronic prescription medications: how unintentional is it really? *BMC Health Serv Res* 2012; 12: 98.
- Gaspar FW, Zaidel CS, Dewa CS: Rates and determinants of use of pharmacotherapy and psychotherapy by patients with major depressive disorder. *Psychiatr Serv* 2019; 70: 262–270.
- van Geffen EC, van der Wal SW, van Hulten R et al.: Evaluation of patients' experiences with antidepressants reported by means of a medicine reporting system. *Eur J Clin Pharmacol* 2007; 63: 1193–1199.
- Gersh E, Hallford DJ, Rice SM et al.: Systematic review and meta-analysis of dropout rates in individual psychotherapy for generalized anxiety disorder. *J Anxiety Disord* 2017; 52: 25–33.
- Grenard JL, Munjas BA, Adams JL et al.: Depression and medication adherence in the treatment of chronic diseases in the United States: a meta-analysis. *J Gen Intern Med* 2011; 26: 1175–1182.
- Guaiana G, Gupta S, Chiodo D et al.: Agomelatine versus other antidepressive agents for major depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; (12): CD008851.
- Hamrin V, Sinclair VG, Gardner V: Theoretical approaches to enhancing motivation for adherence to antidepressant medications. *Arch Psychiatr Nurs* 2017; 31: 223–230.
- Hansen DG, Vach W, Rosholm JU et al.: Early discontinuation of antidepressants in general practice: association with patient and prescriber characteristics. *Fam Pract* 2004; 21: 623–639.
- Henein F, Prabhakar D, Peterson EL et al.: A prospective study of antidepressant adherence and suicidal ideation among adults. *Prim Care Companion CNS Disord* 2016; 18. DOI: 10.4088/PCC.16l01935.
- Hérique A, Kahn JP: Réalités et recommandations dans la prescription et l'observance des antidépresseurs en médecine générale: évaluation des pratiques dans le traitement de la dépression en Lorraine et Champagne-Ardenne. *Encephale* 2009; 35: 73–79.
- Ho SC, Chong HY, Chaiyakunapruk N et al.: Clinical and economic impact of non-adherence to antidepressants in major depressive disorder: a systematic review. *J Affect Disord* 2016; 193: 1–10.
- Holma IA, Holma KM, Melartin TK et al.: Treatment attitudes and adherence of psychiatric patients with major depressive disorder: a five-year prospective study. *J Affect Disord* 2010; 127: 102–112.
- Horne R, Weinman J, Hankins M: The beliefs about medicines questionnaire: the development and evaluation of a new method for assessing the cognitive representation of medication. *Psychol Health* 1999; 14: 1–24.
- Ickovics JR, Meisler AW: Adherence in AIDS clinical trials: a framework for clinical research and clinical care. *J Clin Epidemiol* 1997; 50: 385–391.
- Kap E, Konrad M, Kostev K: Persistence with selective serotonin (norepinephrine) reuptake inhibitors in Germany – a retrospective database analysis. *J Affect Disord* 2019; 247: 156–160.
- Kennedy J, Tuleu I, Mackay K: Unfilled prescriptions of Medicare beneficiaries: prevalence, reasons, and types of medicines prescribed. *J Manag Care Pharm* 2008; 14: 553–560.
- Kennedy SH, Grouin JM, Cadour S et al.: Relative short-term efficacy and acceptability of agomelatine versus vortioxetine in adult patients suffering from major depressive disorder. *Hum Psychopharmacol* 2018; 33. DOI: 10.1002/hup.2646.
- Keyloun KR, Hansen RN, Hepp Z et al.: Adherence and persistence across antidepressant therapeutic classes: a retrospective claims analysis among insured US patients with major depressive disorder (MDD). *CNS Drugs* 2017; 31: 421–432.
- Khoo AL, Zhou HJ, Teng M et al.: Network meta-analysis and cost-effectiveness analysis of new generation antidepressants. *CNS Drugs* 2015; 29: 695–712.
- von Knorring L, Akerblad AC, Bengtsson F et al.: Cost of depression: effect of adherence and treatment response. *Eur Psychiatry* 2006; 21: 349–354.
- Koesters M, Ostuzzi G, Guaiana G et al.: Vortioxetine for depression in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 7: CD011520.
- Kostev K, Rex J, Eith T et al.: Which adverse effects influence the dropout rate in selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) treatment? Results for 50,824 patients. *Ger Med Sci* 2014; 12. DOI: 10.3205/000200.
- Krivoy A, Balicer RD, Feldman B et al.: Adherence to antidepressants is associated with lower mortality: a 4-year population-based cohort study. *J Clin Psychiatry* 2016; 77: e566–e572.
- Lam WY, Fresco P: Medication adherence measures: an overview. *Biomed Res Int* 2015; 2015: 217047.

- Lee MS, Lee HY, Kang SG et al.: Variables influencing antidepressant medication adherence for treating outpatients with depressive disorders. *J Affect Disord* 2010; 123: 216–221.
- Levensky ER, O'Donohue WT: Patient adherence and nonadherence to treatments: an overview for health care providers. In: O'Donohue WT, Levensky ER (eds.): *Promoting Treatment Adherence: A Practical Handbook for Health Care Providers*. Sage Publications, Inc., Thousand Oaks, CA 2006: 3–14.
- Lingjærde O, Ahlfors UG, Bech P et al.: The UKU side effect rating scale. A new comprehensive rating scale for psychotropic drugs and a cross-sectional study of side effects in neuroleptic-treated patients. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1987; 334: 1–100.
- Livingston JD, Boyd JE: Correlates and consequences of internalized stigma for people living with mental illness: a systematic review and meta-analysis. *Soc Sci Med*. 2010; 71: 2150–2161.
- Llorca PM, Lançon C, Brignone M et al.: Relative efficacy and tolerability of vortioxetine versus selected antidepressants by indirect comparisons of similar clinical studies. *Curr Med Res Opin* 2014; 30: 2589–2606.
- Magni LR, Purgato M, Gastaldon C et al.: Fluoxetine versus other types of pharmacotherapy for depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; (7): CD004185.
- Masand PS: Tolerability and adherence issues in antidepressant therapy. *Clin Ther* 2003; 25: 2289–2304.
- Medic G, Higashi K, Littlewood KJ et al.: Dosing frequency and adherence in chronic psychiatric disease: systematic review and meta-analysis. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2013; 9: 119–131.
- Mert DG, Turgut NH, Kelleci M et al.: Perspectives on reasons of medication nonadherence in psychiatric patients. *Patient Prefer Adherence* 2015; 9: 87–93.
- Michael T, Zetsche U, Margraf J: Epidemiology of anxiety disorders. *Psychiatry* 2007; 6: 136–142.
- Purgato M, Papola D, Gastaldon C et al.: Paroxetine versus other antidepressive agents for depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; (4): CD006531.
- Riekert KA: Integrating regimen adherence assessment into clinical practice. In: O'Donohue WT, Levensky ER (eds.): *Promoting Treatment Adherence: A Practical Handbook for Health Care Providers*. Sage Publications, Inc., Thousand Oaks, CA 2006: 17–34.
- Rossum RC, Shortreed S, Coleman KJ et al.: Antidepressant adherence across diverse populations and healthcare settings. *Depress Anxiety* 2016; 33: 765–774.
- Sansone RA, Sansone LA: Antidepressant adherence: are patients taking their medications? *Innov Clin Neurosci* 2012; 9: 41–46.
- Santana L, Fontenelle LF: A review of studies concerning treatment adherence of patients with anxiety disorders. *Patient Prefer Adherence* 2011; 5: 427–439.
- Sawada N, Uchida H, Suzuki T et al.: Persistence and compliance to antidepressant treatment in patients with depression: a chart review. *BMC Psychiatry* 2009; 9: 38.
- Serna MC, Cruz I, Real J et al.: Duration and adherence of antidepressant treatment (2003 to 2007) based on prescription database. *Eur Psychiatry* 2010; 25: 206–213.
- Sheehan DV, Keene MS, Eaddy M et al.: Differences in medication adherence and healthcare resource utilization patterns: older versus newer antidepressant agents in patients with depression and/or anxiety disorders. *CNS Drugs* 2008; 22: 963–973.
- Shigemura J, Ogawa T, Yoshino A et al.: Predictors of antidepressant adherence: results of a Japanese Internet-based survey. *Psychiatry Clin Neurosci* 2010; 64: 179–186.
- Siwek M: *Dekalog leczenia depresji. Poradnik lekarza praktyka*. ITEM Publishing, Warszawa 2016.
- Siwek M: Komenatrż do: Kompleksowe porównanie skuteczności i tolerancji 21 leków przeciwdepresyjnych stosowanych w leczeniu chorych w ostrej fazie depresji. *Med Prakt Psychiatr* 2018; 3 (62): 40–47.
- Srimongkon P, Aslani P, Chen TF: A systematic review of measures of medication adherence in consumers with unipolar depression. *Res Social Adm Pharm* 2019; 15: 3–22.
- Srimongkon P, Aslani P, Chen TF: Consumer-related factors influencing antidepressant adherence in unipolar depression: a qualitative study. *Patient Prefer Adherence* 2018; 12: 1863–1873.
- Stein-Shvachman I, Karpas DS, Werner P: Depression treatment non-adherence and its psychosocial predictors: differences between young and older adults? *Aging Dis* 2013; 4: 329–336.
- TAILOR QI Program – Target Antidepressant Initiation choice to unLock positive patient Outcomes and Response. Available from: <https://thinkgp.com.au/education/tailor-qi-program-target-antidepressant-initiation-choice-unlock-positive-patient-outcomes> [cited: 14 April 2019].
- Tamblyn R, Eguale T, Huang A et al.: The incidence and determinants of primary nonadherence with prescribed medication in primary care: a cohort study. *Ann Intern Med* 2014; 160: 441–450.
- Taylor D, Sparshatt A, Varma S et al.: Antidepressant efficacy of agomelatine: meta-analysis of published and unpublished studies. *BMJ* 2014; 348: g1888.
- Taylor S, Abramowitz JS, McKay D: Non-adherence and non-response in the treatment of anxiety disorders. *J Anxiety Disord* 2012; 26: 583–589.
- Thompson L, McCabe R: The effect of clinician-patient alliance and communication on treatment adherence in mental health care: a systematic review. *BMC Psychiatry* 2012; 12: 87.
- Uher R, Farmer A, Henigsberg N et al.: Adverse reactions to antidepressants. *Br J Psychiatry* 2009; 195: 202–210.
- Vanelli M, Coca-Perraillon M: Role of patient experience in antidepressant adherence: a retrospective data analysis. *Clin Ther* 2008; 30: 1737–1745.
- Woolley SB, Fredman L, Goethe JW et al.: Hospital patients' perceptions during treatment and early discontinuation of serotonin selective reuptake inhibitor antidepressants. *J Clin Psychopharmacol* 2010; 30: 716–719.
- World Health Organization: *Adherence to long-term therapies. Evidence for action*. 2003.
- World Health Organization: *Depression*. 2018. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression> [cited: 23 April 2019].
- World Health Organization: *World Health Statistics 2016: Monitoring Health for the SDGs*. World Health Organization, Geneva 2016.
- Yeh MY, Sung SC, Yorker BC et al.: Predictors of adherence to an antidepressant medication regimen among patients diagnosed with depression in Taiwan. *Issues Ment Health Nurs* 2008; 29: 701–717.