

Contents lists available at ScienceDirect

Acta Haematologica Polonica

journal homepage: www.elsevier.com/locate/achaem

Praca poglądowa/Review

Klasyfikacja barier stojących na drodze do przestrzegania zaleceń terapeutycznych u chorych na nowotwory układu krwiotwórczego

Classification of barriers influencing compliance in patients with hematological cancer



Anna Rychter^{1,*}, Joanna Góra-Tybor¹, Joanna Miniszewska²

¹ Katedra i Klinika Hematologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, Kierownik: prof. dr hab. n. med. Tadeusz Robak, Łódź, Polska

² Zakład Psychologii Zdrowia, Instytut Psychologii Uniwersytetu Łódzkiego, Kierownik: prof. dr hab. Nina Ogińska-Bulik, Łódź, Polska

INFORMACJE O ARTYKULE

Historia artykułu:

Otrzymano: 29.03.2013

Zaakceptowano: 11.09.2013

Dostępne online: 20.09.2013

Słowa kluczowe:

- przestrzeganie zaleceń terapeutycznych
- systematyczne przyjmowanie leków
- wytrwałość w przyjmowaniu leków
- metody pomiaru
- kwestionariusze oceny przestrzegania zaleceń

Keywords:

- Compliance
- Adherence
- Persistence
- Compliance assessment methods
- Medication adherence questionnaire

ABSTRACT

Continuous and adequate dosing of antineoplastic drugs is essential for optimal treatment response in patients with hematological cancer. Patient adherence, defined as the extent to which a person's behavior corresponds with the agreed recommendations of a healthcare provider is critical. The results of studies published during last few years revealed that nonadherence is more prevalent than patients and physicians believed. The problem has become more important as many drugs are used outside hospital, on out-patient base with treatment possibly being lifelong. This article provides a review of methods used to assess adherence and factors influencing adherence behavior, with special emphasis on psychological types of patients.

© 2013 Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Instytut Hematologii i Transfuzjologii. Published by Elsevier Urban & Partner Sp. z o.o. All rights reserved.

* Adres do korespondencji: Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Klinika Hematologii, ul. Ciołkowskiego 2, 93-510 Łódź, Polska. Tel.: +48 42 689 51 91; Mobile: 600 291 371; fax: +48 42 689 51 92.

Adres email: anna.rychter@umed.lodz.pl (A. Rychter).

Wprowadzenie

Niestosowanie się pacjentów do zaleceń lekarskich stanowi duży problem i ogromne wyzwanie dla personelu medycznego. Na przestrzeni ostatnich kilku lat podjęto próby oceny przestrzegania zaleceń terapeutycznych przez osoby chorujące na różnego rodzaju przewlekłe schorzenia, takie jak: nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, schizofrenia, HIV, choroby przewodu pokarmowego, astma oskrzelowa czy przewlekła obturacyjna choroba płuc [1–6]. Okazało się, że tylko kilkanaście procent pacjentów regularnie przyjmuje zaordynowane leki [7, 8]. Zjawisko to dotyczy również chorych na nowotwory układu krwiotwórczego. Należy w tym miejscu zaznaczyć, że do chwili obecnej jedynym nowotworem hematologicznym przebadanym pod kątem motywacji pacjenta do podejmowania i kontynuacji leczenia jest przewlekła białaczka szpikowa (PBSz) [9–13].

Badania wykazały, że problemy z odpowiednim przestrzeganiem terapii w przewlekłych schorzeniach występują bez względu na rodzaj choroby czy dostępność opieki zdrowotnej. Skalę problemu obrazuje tabela I.

Praktycznie nie ma takiego obszaru terapeutycznego, którego opisywane zjawisko by nie dotyczyło. Podobnie nie omija ono żadnej grupy pacjentów. Co zaskakujące, również lekarze, którzy muszą rozpocząć leczenie z powodu jakiejś dolegliwości, także przyjmują postawę niewiele różniącą się od zachowania ich pacjentów [14].

W skład używanej w artykule terminologii wchodzi dwa sformułowania: „*adherence*” odnoszące się do systematycznego zażywania leków przez pacjenta oraz „*compliance*” opisujące stopień przestrzegania zaleceń lekarskich. Obydwa czynniki w równej mierze co trafna diagnoza i dobór odpowiednich farmaceutyków decydują o sukcesie terapii. Co więcej, brak zdyscyplinowania u chorych na nowotwory układu krwiotwórczego może zaprzepaścić już osiągnięte wyniki [9] lub być przyczyną gorszych rezultatów leczenia [10]. Opisywane zjawisko jest typowe dla terapii przebiegających w warunkach ambulatoryjnych. Uzyskanie wysokiej wartości *adherence* jest możliwe w leczeniu zamkniętym, gdzie personel medyczny rozdziela leki pacjentom i kontroluje ich przyjmowanie. Jeszcze do niedawna konieczność zgłaszania się do szpitala celem podania chemioterapii dożylną ułatwiała monitorowanie leczenia. Chemioterapia stosowana ambulatoryjnie z jednej strony

bardzo zwiększyła komfort leczenia pacjentów, z drugiej „przerzuciła odpowiedzialność” za regularne branie dawek leku na nich samych. O ile w warunkach klinicznych systematyczność zażywania danego specyfiku plasuje się na poziomie 100%, to w warunkach domowych znacznie spada [15]. Przyczyny tego stanu rzeczy upatruje się w braku schematu i specjalnej procedury ułatwiającej przestrzeganie zaleceń, problemach życia codziennego, braku stałej pory zażywania leku, efektów ubocznych leku, braku świadomego uczestnictwa chorego w procesie leczenia itp. Należy zatem odróżnić skuteczność leku podawanego w warunkach klinicznych (*efficacy*) od skuteczności obserwowanej w realnym życiu (*effectiveness*). Przyjmuje się, że w przypadku chorób przewlekłych przyjęcie przez pacjenta 80–90% przepisanych dawek warunkuje osiągnięcie korzyści z zastosowanego leczenia [15]. Wartości te powinny być przyjęte w leczeniu pacjentów onkologicznych i hematologicznych. Tymczasem z raportu przygotowanego przez Światową Organizację Zdrowia (WHO) wynika, że tylko 50% osób leczących się z powodu różnych chorób przewlekłych przyjmuje dawki warunkujące terapeutyczne stężenie leku [16]. Typowym zjawiskiem w przebiegu chorób przewlekłych jest również to, że wykonywanie zaleceń stopniowo maleje w miarę upływu czasu oraz fakt, że pacjenci zaprzestają stosowania się do zaleceń, jeżeli terapia nie prowadzi do usunięcia objawów lub daje przykre skutki uboczne [17, 18].

W artykule przedstawiono dostępne metody badania przestrzegania zaleceń farmakoterapeutycznych, czynniki systemowe, psychologiczne i demograficzne mające wpływ na systematyczność przyjmowania leków przez pacjentów oraz strategie poprawy przestrzegania zaleceń lekarskich.

Metody badania przestrzegania zaleceń farmakoterapeutycznych

Odpowiednie stosowanie się pacjenta do zaleceń lekarskich jest uznawane za kluczowy element powodzenia terapii. Dostępnych jest kilka metod służących ocenie stopnia przestrzegania przez chorych sposobu zażywania zaordynowanych farmaceutyków. Najczęściej stosowane są metody pośrednie, subiektywne w swej naturze, oparte na ankietach wypełnianych przez pacjentów. Kwestionariusze te konstruowane są zazwyczaj na podstawie 4-punktowej

Tabela I – Odsetek pacjentów z chorobami przewlekłymi przestrzegających zasad terapii długoterminowej
Table I – Percentage of compliance patients with different chronic disorders

Obszar terapeutyczny	Nazwa badania	Badacze	Średni odsetek <i>compliance</i> (%)
Cukrzyca – t.2	CODE-2 (Cost of Diabetes in Europe – t.2)	Leibl A i wsp. [1]	28% (dot. kontroli glikemii)
Nadciśnienie tętnicze	-	Munger MA i wsp. [2]	59%
Astma oskrzelowa	-	Bourdin A i wsp. [3]	50%
Schizofrenia	-	Seo MA i Min SK [4]	33%
Osteoporoza	-	Caro JJ i wsp. [5]	50%
HIV	AdiCoNA (Adherence Italian Cohort Naive Antiretrovirals)	Antinori A i wsp. [6]	49,5% (dla leków z grupy PI – indinawir, nelfinawir itp.)

skali Morisky'ego (MAQ; *Medication Adherence Questionnaire*) [19] i zawierają pytania dotyczące powodów pominięcia dawki leku. Zaletą tej metody jest uwzględnienie zamierzonego i niezamierzonego nieprzestrzegania zaleceń. Ponadto jej uniwersalność powoduje, że może ona być zastosowana do badań na dowolnie wybranej grupie chorych. Jest ona również stosunkowo tania i łatwa w zastosowaniu. Niestety z dwóch powodów odznacza się dużą subiektywnością. Po pierwsze wypełnienie ankiety jest dobrowolne i anonimowe, a zatem można przypuszczać, że w badaniu bierze udział grupa chorych dobrze współpracująca z lekarzem, a tym samym mająca psychologiczne uwarunkowania do lepszego stosowania się do zaleconego planu terapeutycznego. Po drugie pacjenci zazwyczaj zawyżają swój poziom wypełniania zaleceń.

Rodzaj ankiety jest często przystosowany do konkretnego typu schorzenia np. „Inwentarz postawy wobec leku” (DAI; *Drug Attitude Inventory*) autorstwa Hogan i wsp. powstał dla pacjentów, którym podawano leki psychotropowe z powodu schizofrenii [20], z kolei podczas badań pacjentów z przewlekłym zapaleniem trzustki wykorzystano standardowy kwestionariusz do badania jakości życia SF-36 oraz EORTC QLQ-C30 z rozszerzeniem PAN26 [21]. Badanie ADAGIO (*Adherence Assessment with Glivec: Indicators and Outcomes*) było pierwszym, które prospektywnie oceniało przestrzeganie zaleceń lekarskich wśród pacjentów z PBSz leczonych imatynibem [10]. Badaniem objęto 202 osoby, w czasie 3 pierwszych miesięcy leczenia imatynibem. Oceny dokonywano na podstawie analizy kwestionariuszy wypełnianych przez pacjentów, członków ich rodzin oraz lekarzy. Analiza wykazała, że około 30% pacjentów nie przestrzega zaleceń, a jedynie 14,2% chorych przyjmuje wszystkie dawki leku. Co ciekawe, aż 14,8% pacjentów samowolnie zwiększyło dawkowanie, narażając się tym samym na spotęgowanie efektów ubocznych stosowanych środków i różnego rodzaju powikłania. Stwierdzono, że w grupie chorych z suboptymalną odpowiedzią na terapię znajduje się większy odsetek pacjentów nieprzestrzegających zaleceń (28,2%) niż wśród chorych, którzy odpowiedzieli na leczenie w sposób optymalny (7,3%).

Uzupełnieniem badań ankietowych jest liczenie tabletek, które zostały w opakowaniach po ich oddaniu przez chorego. Również i ten sposób kontroli posiada swoje mankamenty. Nie ma bowiem pewności, że przed umówioną wizytą pacjent nie usnął tabletek, chcąc w ten sposób zatuszować pominięcie dawek leku. Nowszą wersją tej metody jest monitoring elektroniczny przeprowadzany za pomocą MEMS (elektronicznego systemu monitorowania zdarzeń lekowych) polegający na wmontowaniu w nakrętkę butelki leku procesora rejestrującego moment jej otwarcia. Badanie Marina i wsp. dotyczyło pacjentów z PBSz, długotrwale leczonych imatynibem (mediana 59,7 miesiąca), będących w całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej (CCyR) [13]. W grupie 87 chorych stopień przestrzegania zaleceń mierzono w okresie 3 miesięcy, monitorując zużycie leku za pomocą MEMS. Badanie wykazało, że stopień przestrzegania zaleceń wynosił 98% (zakres 22–104%). Dwadzieścia troje pacjentów (26,4%) przestrzegało zaleceń w stopniu $\leq 90\%$, a u dwunastu spośród nich stopień przestrzegania zaleceń był $\leq 80\%$. Stwierdzono silną zależność między stopniem przestrzegania zaleceń, a osiągnięciem optymalnej

odpowiedzi na terapię. Analiza wielowariancyjna pozwoliła na zidentyfikowanie stopnia przestrzegania zaleceń jako niezależnego czynnika prognostycznego dla osiągnięcia optymalnej odpowiedzi na leczenie. Dalsza obserwacja pacjentów objętych opisywanym badaniem wykazała, że stopień przestrzegania zaleceń i nieosiągnięcie optymalnej odpowiedzi są niezależnymi zmiennymi pozwalającymi prognozować utratę odpowiedzi na leczenie i przerwanie terapii imatynibem [9].

Monitoring elektroniczny, choć jest najchętniej stosowany w wielu badaniach, również ma swoje wady. Przede wszystkim jest bardzo drogi. Dodatkowo nie mamy pewności, czy pacjent, który otworzył buteleczkę, rzeczywiście zażył lekarstwo i we właściwej dawce (można wyjąć kilka pigułek jednocześnie). Kolejnym ograniczeniem tej metody jest często pojawiający się tzw. efekt Hawthorne polegający na zmianie zachowania badanego w sytuacji, gdy jest on świadom tego, że jest oceniany [22]. Z kolei przeprowadzanie badań z użyciem MEMS bez informowania pacjenta (jak w badaniu Marina i wsp.) budzi uzasadnione wątpliwości etyczne. Niekiedy wykorzystuje się też elektroniczny rejestr zrealizowanych recept. Metoda ta jest możliwa do przeprowadzenia w krajach, które mają zamknięty system apteczny [15].

Wydaje się, że najbardziej spójny sposób monitorowania systematyczności zażywania leków przez pacjentów został opracowany przez Sclara i wsp. [23]. Opiera się on na wyliczeniu MPR – współczynnika posiadania lekarstwa. Jest to suma ilości wykupionych leków podzielona przez liczbę dni między pierwszą a ostatnią zrealizowaną receptą. Metodę tę można zastosować praktycznie na każdej grupie chorych. Niestety nie uwzględnia ona przerw w leczeniu pacjenta ani nie daje możliwości obserwacji stopnia przestrzegania zaleceń lekarskich. Dlatego też Osterberg i Blaschke [15] uważają, że najlepszy efekt daje połączenie kilku metod i zbadanie korelacji wyników.

Bezpośrednia metoda oceny stosowania się chorego do zaleceń terapeutycznych polega na pomiarze stężenia farmaceutyki we krwi. Jest to metoda na ogół droga, niedostępna dla wielu leków, inwazyjna (wymagająca pobrania próbki materiału biologicznego od pacjenta), a także zależna od indywidualnych różnic wchłaniania i metabolizmu leku.

Dodatkowym elementem wpływającym na motywację do podejmowania i kontynuacji leczenia jest czynnik czasu postrzegany jako wytrwałość w przyjmowaniu danego specyfiku, dla którego ukuto termin „*persistence*” [24]. Istnieje kilka sposobów monitorowania tej wytrwałości, do których należą: ustalenie progu będącego odnośnikiem do MPR (*presistency as a function of the Medication Possession Ratio*), określenie posiadania leku przez chorego w konkretnym punkcie czasu obliczanego od pierwszej wystawionej recepty do owego ustalonego punktu (*persistence as a function of Medication Possession at a Fixed Point In Time*) oraz ocena przerw pomiędzy realizacją recept (*presistency as a function of the Gaps Between Refills*). Trudno nie odnieść wrażenia, że wszystkie te sposoby dostarczają w zasadzie informacji o dostępności danego specyfiku dla pacjentów i tylko połowicznie obrazują regularność jego zażywania. Teoretyczne zastosowanie się do zaleceń lekarza polegające na wykupieniu recepty nie warunkuje przyjęcia leku.

Bariery stojące na drodze do przestrzegania zaleceń terapeutycznych

Czynniki demograficzne

Wiele badań przeprowadzonych wśród pacjentów obciążonych chorobami przewlekłymi (np. cukrzyca, nadciśnienie, astma itp.) wykazało ścisły związek pomiędzy nieprzebraniem zaleceń lekarskich a niskim statusem społeczno-ekonomicznym oraz niskim poziomem wykształcenia pacjentów. W jednym z nich Pudło i wsp. [25] na podstawie ankiet rozprawdzonych wśród grupy 300 pacjentów dotkniętych chorobami układu krążenia stwierdzili, że osoby z wyższym wykształceniem najczęściej z wszystkich grup (59%) przyznawały, że nie zmniejszają liczby dawek leku nawet w okresie lepszego samopoczucia.

Z kolei Spertus i wsp. [26] w rejestrze PREMIER obejmującym 500 chorych z wszczepionym stentem uwalniającym lek antyproliferacyjny (DES; *drug-eluting stents*) wykazali, że spośród osób, które przerwały doustne przyjmowanie tienopirydyn (leku o kluczowym dla nich znaczeniu) w ciągu 30 dni po wypisaniu ze szpitala, większość (13,6%) była gorzej wykształcona.

Dodatkowym czynnikiem występującym w wielu krajach są trudnienia związane z barierą językową u pacjentów pochodzących z mniejszości etnicznych. W Polsce problem ten nie został odnotowany na szeroką skalę, niemniej jednak stale zwiększający się w kraju odsetek cudzoziemców każe zastanowić się nad sposobami polepszenia komunikacji z ewentualnymi obcojęzycznymi pacjentami. Dużą rolę w takich przypadkach będzie odgrywać wsparcie udzielane przez członka rodziny (mąż, żona, opiekun).

Czynniki ekonomiczno-społeczne

W Stanach Zjednoczonych koszty zaniechanych terapii szacuje się na 100 miliardów dolarów rocznie [27]. Z wagi tego problemu zdaje sobie sprawę Narodowa Rada Farmaceutyczna (*National Pharmaceutical Council*), która postanowiła włączyć się do kampanii zapobiegającej ignorowaniu zaleceń lekarskich. Również 90% amerykańskich pracodawców przyłączyło się do tej akcji. Mają oni świadomość faktu, że pracownik, który w sposób niesubordynowany przyjmuje leki, częściej przebywa na zwolnieniu lekarskim, a co za tym idzie jest mało wydajny. Z tego tytułu wiele państw ponosi ogromne straty produkcyjne. Z badania *Pentor Research International*, przeprowadzonego na zlecenie Fundacji na rzecz Wspierania Rozwoju Polskiej Farmacji i Medycyny należącej do grupy Polpharma wynika, że w Polsce w trzech przypadkach na dziesięć przewlekłe chory nie przyjmuje nawet jednego opakowania leku [28]. Wydatki ponoszone z tego tytułu przez Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ) sięgają 6 mld zł rocznie. Co zatem powoduje, że co trzeci pacjent sam wybiera moment odstawienia leku? Nie bez znaczenia pozostaje tu czynnik finansowy. Choć w Polsce większość leków przeciwnowotworowych jest refundowana przez NFZ, to już koszty dojazdu do oddalonej od miejsca zamieszkania pacjenta specjalistycznej placówki nie. Przypuszcza się, że dla niektórych

chorych może to stanowić duży problem i być przyczyną rzadszych wizyt u lekarza.

Kolejnym czynnikiem jest też utrudniony kontakt z lekarzem. W niektórych regionach kraju czas oczekiwania na wizytę znacznie się wydłużył w związku ze stale zwiększającą się liczbą zachorowań.

W systematycznym zażywaniu leków przeszkadza również zmianowy tryb pracy lub liczne wyjazdy. Zaburza to u pacjenta wypracowany schemat przyjmowania danego specyfiku. Opisywane zjawisko ma swoje dalsze następstwa finansowe, bowiem pacjentom, którzy nie osiągają celów terapii, zapewnia się dodatkowe badania diagnostyczne, przepisuje nowe (zazwyczaj droższe) leki lub udziela kolejnych porad lekarskich. Niekiedy potrzebna jest też dodatkowa hospitalizacja. Wszystkie te czynności wiążą się z dodatkowymi kosztami ponoszonymi przez państwo.

Kolejnym problemem, na który należałoby zwrócić uwagę, jest nieprzebranie zaleceń lekarskich w celu czerpania korzyści socjalnych (np. uzyskanie grupy inwalidzkiej i renty). Niektórzy pacjenci celowo nie przyjmują przepisanych dawek leków, co w sposób oczywisty pogarsza ich parametry życiowe. Lekarz, myśląc, że zastosowana terapia nie działa, ordynuje coraz to nowe leki i przyczynia się nieświadomie do strat ekonomicznych.

Czynniki interpersonalne

Holistyczne postrzeganie potrzeb chorego wprowadzone przez Hipokratesa pozwoliło lekarzom nie poprzestawać na opisie stanu fizycznego pacjenta, ale zwrócić uwagę na konieczność poznania jego charakteru, diety czy przeżywanego uczuć – wszystkich czynników, które mogą wpływać na stan jego zdrowia. W tej sytuacji szczególnie ważne stało się ustalenie właściwych relacji na linii lekarz-pacjent. Uznano, że może to być jeden z najistotniejszych czynników pozwalających choremu we właściwy sposób przestrzegać zaleceń lekarskich. Co leży u podstaw tej relacji? Dobra komunikacja. Lekarz ma obowiązek zapoznać pacjenta z diagnozą i rokowaniami. Powinien powiedzieć, jakie leki należy zaordynować w danej terapii oraz jakie są dostępne opcje leczenia. Należy doprowadzić do sytuacji, w której chory będzie podmiotem, a nie jedynie przedmiotem badania. Wykazano, że właściwe przeprowadzenie tego typu rozmowy warunkuje uważne słuchanie lekarza, a co za tym idzie lepsze stosowanie się pacjenta do jego zaleceń [29]. Tym czasem co piąty ambulatoryjny pacjent skarży się na „niedostępność” lekarza i brak informacji co do natury zdiagnozowanej choroby, sposobu przyjmowania leków czy badań, które powinien wykonać [30]. Okazuje się, że zwykle okazanie choremu empatii, odpowiedni stosunek do jego potrzeb oraz wartości, jakie uznaje on za nadrzędne w swoim życiu, może pozytywnie zmienić omawiane relacje i wpłynąć na przestrzeganie zaleceń terapeutycznych [31]. Poprawy tego stanu rzeczy upatruje się również we wszelkiego rodzaju broszurach omawiających dany typ schorzenia oraz sposoby leczenia, wręczaniu choremu zaleceń na piśmie, upewnianiu się, że pacjent rozumie na czym ma polegać leczenie. Takie postępowanie ma na celu zachęcenie pacjenta do wzięcia współodpowiedzialności za swoje leczenie, co przekłada się na lepsze efekty terapeutyczne [32].

Warto w tym miejscu podkreślić, że wykonywanie przez chorego zaleceń lekarskich jest złożoną czynnością i wymaga spełnienia wyżej wymienionych warunków. Zrozumiane i zapamiętane wytyczne, zaufanie w stosunku do lekarza oraz brak przeszkód skutkują niemal automatycznym wypełnianiem zaleceń. W innym przypadku pacjent będzie rozważał korzyści i potencjalne negatywne konsekwencje podporządkowania się lekarzowi oraz będzie poszukiwał dodatkowych informacji. Ma to miejsce w sytuacji, kiedy pacjent wątpi w kompetencje lekarza, zalecenie jest uciążliwe i zakłóca zwykłą aktywność pacjenta [18].

Kolejnym ważnym czynnikiem pomagającym budować odpowiednie relacje z pacjentem jest właściwa ocena modelu zachowania, jaki w obliczu stresu prezentuje dana osoba. W latach 50. XX wieku brytyjski psychiatra John Bowlby stworzył teorię przywiązania (rozwinęta w późniejszym czasie przez Mary Ainsworth) traktującą o tym, że w okresie dzieciństwa wykształcają się i utrwalają właściwe dla danej jednostki rodzaje ekspresji emocjonalnej, powstałe w trakcie doświadczania opieki ze strony dorosłych opiekunów [33–35]. Według niego stres jest czynnikiem wywołującym uruchomienie się systemu reakcji relacji, a przeciw choroba nowotworowa jest właśnie takim katalizatorem. Ma to bezpośrednie przełożenie na relacje pacjenta z personelem medycznym (lekarz, pielęgniarka, psycholog szpitalny, sanitariusz), gdyż właśnie w takich ekstremalnych sytuacjach typy przywiązania ujawniają się w formie określonych zachowań.

Główne relacje interpersonalne to [36]:

- **Bezpieczny typ przywiązania** (postawa zrównoważona) – tego typu jednostki mają pozytywny obraz siebie i ludzi ich otaczających, a przez to większe zdolności adaptacyjne stresu. Poszukują wsparcia tak w lekarzu jak i w rodzinie, co znacznie ułatwia proces leczenia. Starają się postępować dokładnie według wskazówek udzielonych im przez specjalistę.
- **Zaangażowany typ przywiązania** (postawa zależna) – roszczeniowy typ pacjenta, niezdolny do zaakceptowania choroby i utrudnień z nią związanych, stale „się uskarżający”. Osoby takie nadmiernie eksponują swoje emocje, aby „wymusić” pomoc otoczenia. Może się to wiązać z częstymi telefonami do rodziny, niepotrzebnym ponawianiem wizyt w gabinetach lekarskich, próbami zwrócenia na siebie uwagi innych pacjentów np. na szpitalnym korytarzu. Należy zwrócić uwagę na nasilające się objawy poczucia bezradności i depresji.
- **Oddalający typ przywiązania** (postawa unikająca) – osoby o niskim progu tolerancji stresu, które wolą radzić sobie z problemami w samotności. Krytyczne i zdystansowane w stosunku do personelu medycznego, rzadko przychodzące do gabinetu lekarskiego, mimo że potrzebują pomocy.
- **Lękowy typ przywiązania** (postawa lękowa) – tego typu pacjenci zazwyczaj prezentują „pasywną agresję” przejawiającą się m.in. w niestosowaniu się do zaleceń lekarza. Charakteryzuje ich niska tolerancja na stres i niewyrażanie swoich potrzeb.

Znajomość opisanych typów przywiązania pomoże lekarzowi zbudować właściwą relację z pacjentem, wymaga jednak od niego gotowości do spojrzenia na problem

z perspektywy chorego. Pozwoli to poszukać właściwych rozwiązań i osiągnąć lepsze efekty terapeutyczne. Jak bardzo jest to ważne, wykazała ankieta przeprowadzona on-line wśród 405 lekarzy (zajmujących się pacjentami z PBSz) pochodzących z Brazylii, Francji, Włoch, Hiszpanii i Rosji. Zgodnie stwierdzili oni, że doprowadzenie podczas rozmów z pacjentem do sytuacji, w której poczuje się on jako współuczestniczący w procesie leczenia, w znaczny sposób polepsza przestrzeganie zaleceń farmakoterapeutycznych [37]. Istnieje kilka sposobów udzielenia wsparcia pacjentom hematologicznym czy onkologicznym. Należą do nich psychoedukacja (spotkania określonej grupy chorych z różnymi specjalistami, wykłady, kursy, itp.), grupy wsparcia, pomoc szpitalnego psychologa.

Czynniki intrapersonalne

Od dłuższego już czasu trwają badania mające na celu ustalenie, na ile typ osobowości (charakterystyczny dla każdego z nas) jest czynnikiem wpływającym na podejście do własnej choroby, personelu medycznego czy nastawienia do leków. Theodor Millon przedstawił teorię osobowości [38, 39], w której typy osobowości ujmowane są na kontinuum. Na jednym jego końcu sytuują się cechy osobowości związane z normalnym funkcjonowaniem, a na drugim te związane z psychopatologią. Wyróżnił aż 10 rodzajów typów osobowości, mianowicie: czujny, ekscentryczny, samotniczy, towarzyski, pewny siebie, nonkonformistyczny, zmienny, sumienny, współpracujący i wrażliwy. Poniżej zaprezentowano najczęściej spotykane wśród pacjentów typy osobowości i odpowiadające im zaburzenie (sklasyfikowane na podstawie DSM-IV tj. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*) [40]:

- **Typ czujny** (zaburzenie osobowości paranoidalne)

Pacjenci o tym typie osobowości często czują się niezrozumiani i źle traktowani przez personel medyczny. Drobiazgowo analizują proces leczenia i lubią być dokładnie poinformowani o skutkach ubocznych zaordynowanych specyfików. Im bardziej lekarz nalega na zażywanie leków, tym większe wzbudza w pacjencie podejrzenia. Nawet jeśli terapia przebiega w sposób prawidłowy lub zakończy się sukcesem, pacjent nie odczuwa wdzięczności. Kontakty z lekarzem często zostają gwałtownie przerwane zwłaszcza wtedy, gdy chory poczuje się oszukany lub nieszanowany. Czasami kieruje w tych okolicznościach różne skargi i roszczenia pod adresem lekarza lub placówki medycznej.

- **Typ towarzyski** (zaburzenie osobowości histrioniczne)

W kontaktach interpersonalnych z takimi osobami lekarz bywa obsadzany w roli „bohatera” lub „ostatniej deski ratunku”. Uważają oni, że personel medyczny istnieje tylko po to, by im pomagać i czynić szczęśliwymi. W sytuacji, gdy taki pacjent nie jest w centrum zainteresowania, lekarz bywa postrzegany jako nie dość zaangażowany. Tego typu chorzy chętnie biorą leki, uważając je za antidotum na wszelkiego rodzaju zło, które ich spotkało w życiu.

- **Typ pewny siebie** (zaburzenie osobowości narcystyczne)

Tego typu chorzy spodziewają się, że będą w szczególny sposób traktowani, uprzywilejowani, a wszystkie ich życzenia będą bez wahania spełniane przez personel

medyczny. Wymuszają na lekarzu przepisanie najnowszego lub najdroższego leku. Lubią mieć świadomość, że dany specyfik został dobrany specjalnie dla nich – to ich mobilizuje do jego zażywania. Tacy chorzy mogą odczuwać zawiść o leki przyjmowane przez innych i domagać się takich samych.

- **Typ samotniczy** (zaburzenie osobowości schizoidalne)

To pacjenci zdystansowani i nie mający zaufania do personelu medycznego ani najbliższego otoczenia. Lubią rozmawiać o działaniach niepożądanych leku, bagatelizują rolę specjalisty w leczeniu. Lekarz nie powinien dawać im do zrozumienia, że wyzdrowieli dzięki jego trafnej diagnozie. Niechętnie zażywają leki, bojąc się ich skutków ubocznych i opuszczają wizyty kontrolne.

Wśród psychologicznych czynników intrapersonalnych, istotnych w odniesieniu do stosowania zaleceń, wymienia się również, m.in.: satysfakcję z leczenia i kontaktu z lekarzem, przekonania na temat choroby i leczenia, a także intencjonalne niestosowanie się do zaleceń [17, 41, 42]. Pacjenci zadowoleni z kontaktem z lekarzem rzetelniej stosują się do jego wskazówek, a jednym z podstawowych powodów, dla których czują się usatysfakcjonowani, jest to, że lekarz daje im odczuć, iż rozumie ich niepokój. Warto również nadmienić, że usatysfakcjonowani pacjenci oceniają swojego lekarza jako bardziej skutecznego. Kolejnym zasygnalizowanym problemem są specyficzne dla chorych przekonania na temat własnej kondycji zdrowotnej i leczenia. Okazuje się, że często lekarz i pacjent rozumieją różne terminy w różny sposób, a różnica między językiem medycznym i potocznym utrudnia możliwość porozumienia się podczas konsultacji. Innymi słowy, pacjenci mają swoje własne, często fałszywe wyobrażenia na temat ciała i leczenia (np. „żołądek” oznacza dla wielu ludzi całą jamę brzuszną, dla klinicysty jest to konkretny narząd). Także wyobrażenia na temat leczenia mogą być rozbieżne – duża grupa pacjentów, zgłaszając się po poradę, ma już gotowe przekonania wynikające z procesu „konsultacji nielekarzkich”, tj. z książek, internetu, od znajomych. Klinicysta jest zaledwie jednym z wielu źródeł informacji. Istnieją również powody, dla których nieprzestrzeganie zaleceń może być celowe. Oprócz wspomnianych wcześniej korzyści społecznych, ma to miejsce wtedy, kiedy chory nie jest jeszcze gotowy na przyjęcie diagnozy i w celu poradenia sobie z lękiem odrzuca przekazywane przez klinicystę informacje. Należy podkreślić, że jest to reakcja adaptacyjna i po jakimś czasie dochodzi do uświadomienia sobie własnej kondycji zdrowotnej, a tym samym zaakceptowania zaleceń. Może być również tak, że chory zareaguje „biernym oporem” będącym skutkiem przekonania o pogwałceniu jego autonomii. Jest to reakcja charakterystyczna dla osób niezależnych, o wewnętrznym umiejscowieniu kontroli [17, 41, 42].

Współczesna medycyna powinna uwzględniać psychologiczny aspekt leczenia pacjentów. Opisane powyżej przykłady obrazują, jak ważne w procesie leczenia jest umiejętne sportretowanie psychologiczne danego pacjenta. Co więcej, jak ważna jest wiedza na temat psychologicznego funkcjonowania człowieka, emocjonalnych i behawioralnych reakcji na chorobę czy złożonego procesu adaptacji do stanu zdrowia [43]. Uwzględnienie tego aspektu wydaje się mieć kluczowe znaczenie dla przebiegu terapii.

Czynniki medyczne

Różnego rodzaju badania przeprowadzone na grupach pacjentów z PBSz wykazały, że działania niepożądane leków stanowią najczęstszą przyczynę zmniejszania przez pacjentów dawek leku lub nawet całkowitego przerwania procesu terapeutycznego [44]. Chorzy skarżyli się na kurcze mięśni, osłabienie, nudności, bóle mięśni i stawów. Zażywanie imatynibu niezgodnie z zaleceniami terapeutycznymi (np. na czczo) zwiększało częstość występowania objawów niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego. W momencie gdy pacjenci w sposób podświadomy wiązali gorsze samopoczucie z przyjętą dawką chemioterapeutyku, następowało świadome odcięcie się od źródła dyskomfortu, czyli celowe pomijanie dawek leku.

Kolejną przeszkodą stojącą na drodze do właściwego przestrzegania zaleceń lekarskich jest uzależnienie np. od alkoholu, leków uspokajających i nasennych. Zaburzone postrzeżenie rzeczywistości uniemożliwia prawidłowe leczenie.

Choroby współistniejące (nadciśnienie, astma, cukrzyca itp.) również utrudniają przebieg terapii ze względu na konieczność łączenia kilku schematów leczenia. Pacjentowi znacznie łatwiej jest zapamiętać o jakiej porze dnia i w jakiej ilości ma przyjąć pojedynczy lek. Sytuacja komplikuje się, gdy jest ich więcej. Konieczność skorelowania sposobu brania wszystkich zaleconych specyfików zniechęca chorych do ich regularnego zażywania. Bardzo istotny jest też problem interakcji lekowych, które mogą skutkować osłabieniem lub nasileniem działania leków, a także pojawieniem się dodatkowych działań niepożądanych.

Deficyty poznawcze występujące ewentualnie u danego pacjenta (wynikające z miażdżycy, schizofrenii czy choroby Alzheimera) również nie ułatwiają właściwego zażywania leków. Mimo że osoby w starszym wieku przywiązują dużą wagę do swego stanu zdrowia, to pogarszająca się sprawność intelektualna obniża zdolność do samodzielnego przyjmowania leku. W takich przypadkach zaangażowanie opiekunów takich pacjentów będzie determinowało stopień przestrzegania zaleceń lekarskich i wpływało na systematyczność zażywania danego specyfiku.

Zmiana stosowanego leku, zwłaszcza jeżeli zmienia się sposób jego przyjmowania, również stanowi utrudnienie we właściwym przestrzeganiu zaleceń terapeutycznych. Chory przyzwyczajony do polykania tabletki raz dziennie może zapominać, że należy przy innym typie leku zażyć go po raz drugi. Niekiedy wielkość samej tabletki również odgrywa rolę w nastawieniu pacjenta do regularnego zażywania chemioterapeutyku.

Techniki poprawiające przestrzeganie zaleceń

Kirscht i Rosenstock [45] w ubiegłym wieku podjęli się podsumowania wyników wielu opublikowanych badań z zakresu stosowania się do zaleceń lekarskich. Okazało się, że czynniki, które wykazują pozytywny związek ze stosowaniem się do zaleceń, powtarzające się w analizowanych doniesieniach, to: przekonanie, że dany problem stanowi realne zagrożenie dla zdrowia, przekonanie o skuteczności działania zaleconego postępowania, wiedza o tym, co

i dlatego powinien pacjent robić, wsparcie ze strony innych ludzi w wypełnianiu zaleceń oraz stabilność grupy osób wspierających. Analiza literatury podmiotu pozwala wyróżnić zasady i techniki mające na celu zwiększenie prawdopodobieństwa przestrzegania zaleceń lekarza. Wśród technik mogących pomóc pacjentom uniknąć niepowodzeń terapeutycznych wymienia się:

- **Komunikacyjne** – poprawienie stosunków interpersonalnych na linii lekarz–pacjent, uwzględnienie oczekiwań tych drugich, przekazywanie chorym w prosty sposób informacji, podkreślanie znaczenia regularnego zażywania leków, identyfikowanie pacjentów lękowo nastawionych do leków i podkreślanie zalet danego specyfiku, które przewyższą skutki uboczne przez niego wywołane. Bardzo często chorzy nie zdają sobie sprawy, że tracenie dawki ma znaczenie dla procesu terapeutycznego. Systematyczne informowanie chorego o następstwach nieprzestrzegania zaleceń, regularne pytanie pacjenta o to, czy kontynuuje on leczenie, może znacznie poprawić przyjmowanie leku. Należy jednak podkreślić, że dla zwiększenia prawdopodobieństwa przestrzegania zaleceń liczba informacji o pozytywnych skutkach i spodziewanych pozytywnych efektach stosowania się do zaleceń powinna być większa niż ilość informacji na temat negatywnych efektów ich nieprzestrzegania [17, 41, 42].
- **Powiązane z lekiem** – pisemne instrukcje dotyczące przyjmowania danego chemioterapeutyku, upraszczanie schematu dawkowania, zachęcanie pacjenta do stosowania różnych „technik przypominających”, jak nastawienie sygnału w telefonie dającego znać o konieczności zażycia leku. Ważne jest wytłumaczenie celu stosowania poszczególnych leków i (w miarę możliwości) mechanizmów ich działania.
- **Edukacyjne** – udział pacjenta i członków jego rodziny w różnego rodzaju spotkaniach, wykładach, kursach, właściwe sporządzanie ulotek informacyjnych, stosowanie pojemników na leki i pisemnych instrukcji mogących pomóc właściwie przyjmować dany medykament.

Poza wyżej wymienionymi opisano jeszcze wiele różnych metod mających na celu poprawienie przestrzegania zaleceń lekarskich, np. monitorowanie pacjentów polegające na roztoczeniu dodatkowej opieki pielęgniarskiej, samodzielne mierzenie przez chorego poziomu glikemii, ciśnienia, tętna czy wagi oraz prowadzenie dzienniczek samokontroli i ich wspólną ocenę z pracownikiem służby zdrowia [46].

Podsumowanie

Nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich może mieć dwojaki charakter – intencjonalny i nieintencjonalny. Do tych pierwszych zaliczamy pominięcie dawki leku z powodu braku przekonania o celowości leczenia lub chęci uniknięcia efektów ubocznych stosowanych chemioterapeutyków. Z kolei do niezamierzonych powodów zakwalifikujemy przekształcenie sposobu przyjmowania leku związane ze zmianą rutynowego rozkładu dnia (nieoczekiwane wydarzenia rodzinne lub niezaplanowany wyjazd), z zaordynowaniem przez lekarza innego leku (odmienny sposób przyjmowania niż ten, do którego przyzwyczał się już pacjent) bądź

z powodu zapomnienia. Dodatkowym utrudnieniem może być brak zrozumienia zaleceń personelu medycznego u osób z zaburzeniem funkcji poznawczych. Wszystkie opisane dotychczas czynniki można pogrupować na te, które związane są z pacjentem, lekarzem, leczeniem i systemem opieki medycznej. Bez względu na to, z jakim rodzajem problemu mamy do czynienia, należy zdawać sobie sprawę, że nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich w grupie pacjentów chorujących na nowotwory układu krwiotwórczego prowadzi do uzyskania gorszych wyników leczenia i wpływa na przyspieszenie progresji choroby, co może skutkować zgonem pacjenta. A zatem identyfikacja przez lekarza zmiennej objaśniającej zachowanie pacjenta staje się istotnym zadaniem zwłaszcza w obliczu faktu, że opisywana grupa chorych musi przyjmować leki długotrwałe, a nierzadko przez całe życie. Osiągnięcie satysfakcji płynącej z procesu diagnostyczno-terapeutycznego będzie możliwe po podjęciu przez personel medyczny działań mających na celu wyeliminowanie czynników stojących na drodze do właściwego przestrzegania zaleceń lekarskich. Znalezienie odpowiednich narzędzi, które pomogą uporać się z rozwiązaniem tego problemu, stanowi wyzwanie dla współczesnej medycyny.

Wkład autorów/Authors' contributions

AR – koncepcja i przygotowanie pracy, przygotowanie literatury. JG-T, JM – koncepcja pracy.

Konflikt interesu/Conflict of interest

Nie występuje.

Finansowanie/Financial support

Nie występuje.

Etyka/Ethics

Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

PIŚMIENNICTWO/REFERENCES

- [1] Lieb A, Neiss A, Spannheimer A, et al. Complications, comorbidity, and blood glucose control in type 2 diabetes mellitus patients in Germany - results from the CODE-2 study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2002;110:10-16.
- [2] Munger MA, Van Tassel BW, LaFleur J. Medication nonadherence: an unrecognized cardiovascular risk factor. *Med Gen Med* 2007;9:58.
- [3] Bourdin A, Halimi L, Vachier I, et al. Adherence in severe asthma. *Clin Exp Allergy* 2012;42:1566-1574.
- [4] Seo MA, Min SK. Development of a Structural Model Explaining Medication Compliance of Persons with Schizophrenia. *Yonsei Medical Journal* 2005;46:331-340.

- [5] Caro JJ, Ishak KJ, Huybrechts KF, Raggio G, Naujoks C. The impact of compliance with osteoporosis therapy on fracture rates in actual practice. *Osteoporos Int* 2004;15:1003-1008.
- [6] Antinori A, Cozzi-Lepri A, Ammassari A, et al. Relative prognostic value of self-reported adherence and plasma NNR TI/PI concentrations to predict virological rebound in patients initially responding HAART. *Antivir Ther* 2004;9:291-296.
- [7] Kardas P. Rozpowszechnienie nieprzestrzegania zaleceń terapeutycznych wśród pacjentów leczonych z powodu wybranych schorzeń przewlekłych. *Pol Merkur Lekarski* 2011;31:215-220.
- [8] Giuffrida A, Torgerson DJ. Should we pay the patients? Review of financial incentives to enhance patient compliance. *BMJ* 1997;315:703-707.
- [9] Ibrahim A, Eliasson L, Apperley J, et al. Poor adherence is the main reason for loss of CCyR and imatinib failure for CML patients on long term therapy. *Blood* 2011; 117:3733-3736.
- [10] Noens L, van Lierde MA, De Bock R, et al. Prevalence, determinants, and outcomes of nonadherence to imatinib therapy in patients with chronic myeloid leukemia: the ADAGIO study. *Blood* 2009;113:5401-5411.
- [11] Prejzner W. Przestrzeganie zaleceń lekarskich w leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej. *Hematologia* 2010;1:239-243.
- [12] Hellmann A. Aktualności w leczeniu CML w 2010 roku. *Hematologia* 2010;1:244-248.
- [13] Marin D, Bazeos A, Mahon FX, et al. Adherence is the critical factor for achieving molecular responses in patients with Chronic Myeloid Leukemia who achieve complete cytogenetic responses on Imatinib. *J Clin Oncol* 2010;28:2381-2388.
- [14] Corda RS, Burke HB, Horowitz HW. Adherence to prescription medications among medical professionals. *South Med J* 2000;93:585-589.
- [15] Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med* 2005;353:487-497.
- [16] Sabate E, red. Adherence to long-term therapies: evidence for action. Geneva: World Health Organization; 2003.
- [17] Sheridan ChL, Radmacher SA. Psychologia Zdrowia. Wyzwanie dla biomedycznego modelu zdrowia. Warszawa 1998.
- [18] Heszen I, Sęk H. Psychologia zdrowia. Warszawa: PWN; 2007.
- [19] Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care* 1986;24:67-74.
- [20] Hogan TP, Awad AG, Eastwood R. A self reported scale predictive of drug compliance in schizophrenia, reliability and discriminative validity. *Psychol Med* 1983;13: 177-183.
- [21] Mokrowiecka A, Małecka-Panas E. Współpraca pacjenta w leczeniu chorób przewodu pokarmowego. *Medycyna po Dyplomie* 2008;3:21-24.
- [22] Partridge AH, Avorn J, Wang PS, Winer EP. Adherence to therapy with oral antineoplastic agents. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:652-661.
- [23] Sclar DA, Chin A, Skaer TL, et al. Effect Of Health Education In Promoting Prescription Refill Compliance Among Patients With Hypertension. *Clin Ther* 1991;13:489-495.
- [24] Cramer JA, Roy A, Burrell A, et al. Medication compliance and persistence: terminology and definitions. *Value Health* 2008;11:44-47.
- [25] Pudło H, Gabłońska A, Respondek M. Stosowanie się do zaleceń lekarskich wśród pacjentów dotkniętych chorobami układu krążenia. *Piel Zdr Publ* 2012;2:193-200.
- [26] Spertus JA, Kettelkamp R, Vance C, et al. Prevalence, predictors, and outcomes of premature discontinuation of thienopyridine therapy after drug-eluting stent placement: results from the PREMIER registry. *Circulation* 2006;113:2803-2809.
- [27] Peterson AM, Takiya L, Finley R. Meta-analysis of interventions to improve drug adherence in patients with hyperlipidemia. *Pharmacotherapy* 2003;23:80-87.
- [28] Fundacja na Rzecz Wspierania Rozwoju Polskiej Farmacji i Medycyny. Raport „Polskiego Pacjenta Portret Własny”. 2009: 5-37.
- [29] Ley P. Satisfaction, compliance and communication. *British Journal of Clinical Psychology* 1982;21:241-254.
- [30] Hawkins C. Patients reactions to their investigations. *British Medical Journal* 1979;2:638-640.
- [31] Myerscough P, Ford M. Jak rozmawiać z pacjentem. Gdańskie Wydawnictwo Psychologiczne; 2001.
- [32] Skrzyński W. Relacja hematolog-pacjent. *Acta Haematologica Polonica* 2012;43:117-121.
- [33] Bowlby J. Attachment and loss (t. I). London: Hogarth Press and the Institute of Psycho-Analysis; 1969.
- [34] Bowlby J. Attachment and loss (t. II). London: Hogarth Press and the Institute of Psycho-Analysis; 1973.
- [35] Bowlby J. Attachment and loss (t. III). London: Hogarth Press and the Institute of Psycho-Analysis; 1980.
- [36] Ainsworth M, Blehar M, Waters M, Wall S. Patterns of attachment: A psychological study of the strange situation. Hillsdale, N.J.: Erlbaum; 1978.
- [37] Guilhot F, Coombs J, Zamovak O, et al. A global retrospective and physician-based analysis of adherence to tyrosine kinase inhibitor (TKI) therapies for chronic myeloid leukemia (CML). *Blood* 2010;116:1514.
- [38] Millon T. On the history and future study of personality and its disorders. *Annu Rev Clin Psychol* 2012;8:1-19.
- [39] Oldham JM, Morris LB. Twój psychologiczny autoportret. Warszawa: Wyd. Czarna Owca; 2007, Wyd.2.
- [40] Wciórka J, red. Kryteria diagnostyczne według DSM-IV-TR, Wrocław: Wyd. Elsevier; 2008. Wyd.1.
- [41] Bishop DG. Psychologia zdrowia. Wrocław: Wydawnictwo Astrum; 2000.
- [42] Salomon P. Psychologia w medycynie. Gdańsk: GWP; 2002.
- [43] Ogińska-Bulik N, Juczyński Z. Osobowość – stres a zdrowie. Warszawa: Wyd. DIFIN; 2010.
- [44] Jabbour E, Kantarjian H, Eliasson L, Cornelison AM, Marin D. Patient adherence to tyrosine kinase inhibitor therapy in chronic myeloid leukemia. *American Journal of Hematology* 2012;87:687-691.
- [45] Kirscht J, Rosenstock J. Patients' problems in following recommendations of health experts. W: Stone G, Cohen F, Adler N, reds. Health psychology: A handbook. San Francisco: Jossey-bass; 1979. p. 189-216.
- [46] Haynes RB, Ackloo E, Sahota N, McDonald HP, Yao X. Interventions for enhancing medication adherence. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;16:CD000011.