

Adherencia k liečbe – dôležitá súčasť dosiahnutia účinku terapie pri chronických ochoreniach

Adherence to treatment – an important part of reaching therapeutic effects on chronic conditions

Ján Gajdošík

Všeobecná ambulancia pre dospelých, Nové Zámky

✉ prof. MUDr. Ján Gajdošík, CSc. | gajdosik@nz.psg.sk

Kľúčové slová/Klíčová slova

adherencia
adherencia lekára
k odporúčaným postupom
hodnotenie adherencie
nonadherencia
perzistencia
prevencia nonadherencie

Key words

adherence
adherence physician to guide line
evaluation of adherence
nonadherence
persistence
non-adherence prevention

*Doručené do redakcie/ Doručeno do redakcie/Received 12. 1. 2017
Prijaté po recenzii/ Prijato po recenzii/Accepted 3. 2. 2017*

Abstrakt

Kardiovaskulárne ochorenia, predovšetkým artériová hypertenzia, diabetes mellitus a dysliproteinémia, sa v posledných desaťročiach stávajú významnou príčinou vzostupu morbidity a mortality a sú zásadným problémom zdravotníckych systémov po celom svete. Napriek postupnému skvalitňovaniu zdravotnej starostlivosti aj snahám o zvýšenú informovanosť odbornej i laickej verejnosti nedosahujeme očakávané výsledky v zlepšení zdravotného stavu populácie. Príčiny sú mnohoraké, jednou z významných je i nonadherencia, ktorú WHO identifikovala ako zásadný problém zdravia populácie, dôležitý a modifikovateľný faktor, ktorý znižuje účinnosť liečby a negatívnym spôsobom poznamenáva zdravotný stav populácie, znamená výrazný vzostup nákladov.

Abstract

Cardiovascular diseases, particularly hypertension, diabetes mellitus, dyslipidemia in recent decades become a major cause of the increase in morbidity and mortality is a major problem in health systems around the world. Despite the gradual improvement of quality of health care, the pursuit of increased awareness of the professional and general public do not achieve the expected results in improving the health status of the population. The causes are manifold, one from the most important is the non-adherence that WHO has identified as a major problem of population health, and important modifiable factor that reduces the effectiveness of treatment and negatively notes the health status of the population, is a significant increase in costs.

Úvod

Podmienkou úspechu poskytovania zdravotnej starostlivosti (ZS) chorým s chronickými, najmä kardiovaskulárnymi ochoreniami (KVO) je spolupráca pacienta, jeho ochota akceptovať odporúčania lekára. V odbornej i laickej verejnosti často prevláda predstava, že po návšteve zdravotníckeho zariadenia, stanovení diagnózy ochorenia a nastavení pacienta na liečbu príde automaticky liečebný úspech. Reálna prax prináša napriek postupu lekára lege artis i opak, neuspokojivú odpoveď chorého na liečbu, až zlyhanie farmakoterapie. Dôvodom býva často neochota, resp. neschopnosť pacienta k spolupráci – nonadherencia. Jej miera vzhľadom k doterajšiemu nezájmu, eventuálnej neschopnosti ju hodnotiť a merať, nám zostáva utajená.

Napriek tomu, že lekár obvykle nemá dostatočné a hodnoverné informácie o ochote pacienta k spolupráci, postupuje pri neúspechu liečby rutinným spôsobom. Zvyší dávku lieku, zmení liek, zvolí kombinácie liekov, aplikuje odlišný liečebný prístup. WHO identifikovala nonadherenciu ako zásadný problém zdravia populácie, dôležitý a modifikovateľný faktor, ktorý znižuje účinnosť liečby a negatívnym spôsobom poznamenáva zdravotný stav populácie, znamená výrazný vzostup nákladov [1].

Terminológia

Donedávna najčastejšie používaným termínom v odbornej literatúre bol pojem **kompliancia**, ktorý vyjadruje skôr pasívne dodržiavanie pokynov lekára. **Adherencia** ako termín

dominuje v odbornej literatúre, zvyrazňuje aktívny prístup pacienta. Barofsky ju charakterizuje ako aktívne, dobrovoľné zapojenie pacienta do managementu ochorenia, ktoré je výsledkom vzájomnej dohody s pacientom, súhlasiacim s priebehom liečby a ochotou zdieľať spoluzodpovednosť s lekárom [2]. Novším je pojem **konkordancia**, Treharne et al ju definujú ako najtesnejší spôsob spolupráce lekára s pacientom, ako proces poučenia sa, prijatia konsenzu, ktorý vedie k dohodnutému liečebnému procesu, v ňom sú obsiahnuté ich individuálne názory. Smeruje k podpore pacienta v užívaní liekov, pričom sa vyžaduje priebežné hodnotenie a kontrola liečby. Závisí od schopnosti pacientov robiť vlastné kvalifikované rozhodnutia, ktoré prijímajú dobrovoľne [3]. Prístup k liečbe určujú i ďalšie termíny.

Nonadherencia primárna

Zhruba 25–30 % pacientov si nevyzdvihne predpísaný liek. Ako príčinu udalo 51 % respondentov, že liek nepotrebný, 21 % liek nechce užívať, pre 10 % pacientov je cena lieku vysoká a 5 % pacientov uvádza, že liek v lekární nemali [4].

Nonadherencia sekundárna

Chovanie pacienta po vyzdvihnutí lieku. Podľa autorov Vawter et al [5] dominujú neschopnosť zapamätať si pokyny (32,40 %), komplikovanosť užívania (28,40 %), cena lieku a tým „šetrenie“ poddávkovaním (22,60 %), nežiadúce účinky liekov (12,50 %).

Perzistencia

Schopnosť pacienta dodržiavať pokyny lekára v dlhšom časovom úseku. Najmä u ochorení, ktoré sú vo včasnom štádiu „bezpríznakové“, u ktorých sa až neskôr prejavujú komplikácie – arteriálna hypertenzia, dyslipoproteinémia, DM.

Racionálne nedodržiavanie rád lekára / Intelligent/rational/knowledgeable non-adherence

Podmienkou adherencie je systémovo daný predpoklad, že postup a pokyny lekára sú odborne správne, situácii primerané a vyhovujú individuálnym preferenciám pacienta. Jeho racionálne chovanie znamená dodržiavanie pokynov a rád lekára. Pacient má samozrejme plné právo na poučenie lekárom, na relevantnú informáciu, ale má plné právo pokyny odmietnuť. Podľa Vermeire et al je akceptovateľná v situácii, keď je z pohľadu pacienta racionálny dôvod pre nedodržanie pokynov lekára. Napríklad nesprávna diagnóza ochorenia, neindikovaná preskripcia, nerešpektovanie kontraindikácií lieku, výskyt nežiadúcich účinkov liečby (NUL), alebo prišlo k zásadnej zmene v priebehu chronického ochorenia [6].

Adherencia bieleho pláštá / White coat adherence

Chronický pacient užívajúci lieky sporadicky začne pred návštevou lekára pravidelne užívať predpísané lieky. Pri

jednorazovom kontakte v ambulancii má aktuálny TK, glykémiu a podobne v hodnotách cieľových parametrov. Po návšteve lekára pokračuje v nepravidelnom užívaní liekov, čím ohrozuje vlastné zdravie rizikom neželaných komplikácií. Iným prekvapením pre lekára môže byť pacientom nepriznané náhle vysadenie liečby a rebound fenomen, prípadne náhly znovu začiatok liečby po liekových prázdninách a nadmerné účinky lieku.

Nonadherencia k odporúčaným postupom

Nemusí sa vzťahovať len k pacientovi, ale môže byť aplikovaná v priamej súvislosti s dodržiavaním zásad poskytovania ZS podľa odborných odporúčaní. Napriek dlhoročnému úsiliu vyjadrenom množstvom štúdií a programov na zlepšenie kvality a bezpečnosti ZS sa nedarí efektívne implementovať získané poznatky z medicínskeho výskumu do praxe, čo je výsledkom analýz z posledných rokov [7]. Pri porovnávaní liečby odporúčanej EBM v publikácii Laššánová et al [8] pri prepustení z nemocnice v klinických štúdiách pacientov po infarkte myokardu (IM) preskripcia v odporúčaní indikovaných liekov postupne klesala od antitrombotík – v priemere na úrovni 90 %, cez ACEI, betablokátoary až po hypolipidemiká s priemernou úrovňou adherencie k predpisu 35 %. V inej štúdií sa preukázala diskrepancia medzi subjektívnymi pohľadmi lekárov na vlastnú prax a skutočne poskytnutou ZS. Viac ako 75 % poskytovateľov uviedlo, že odporúča vyšetrenie HbA_{1c}, ale len asi 50 % pacientov malo dokumentované jeho vyšetrenie v systéme zúčtovania. Len jedna tretina pacientov uviedla, že im lekári odporučili tento test. Takmer všetci lekári uviedli, že odporúčajú každoročné očné vyšetrenie, len 43 % pacientov uviedlo, že im ho lekár navrhol. Nonadherencia lekárov ku odporúčaniam poukazuje na nedostatky vo vedomostiach, problémy s implementáciou odporúčaní, alebo problémy s adherenciou pacientov. Pozornosť je treba zamerať na všetky definované oblasti [9].

Hodnotenie adherencie

Adherencia má výsostne národný charakter, údaje sú medzi krajinami ťažšie porovnateľné, skôr len v určitých zovšeobecneniach. Jej meranie a hodnotenie nie je štandardizované, definície, terminológia a preferencie metód sú odlišné v jednotlivých krajinách. Hodnotiace dáta sú rozličné podľa použitých kritérií, zloženia skúmanej populácie, zvolenej metódy k jej hodnoteniu. Doteraz nebolo definované žiadne kritérium, ktoré by exaktne určilo a pre potreby praxe predikovalo adherenciu. Situáciu sťažuje i poznanie, že akákoľvek snaha lekára o monitorovanie a hodnotenie adherencie je sprevádzaná i zmenou chovania hodnoteného pacienta. Príkladom sú výborné výsledky v klinických štúdiách a rozpaky nad výsledkami v reálnej praxi. Označenie pacienta za nonadherentného je často len arbitrážnou hranicou, nevyjadruje vždy komplex problematiky.

Za základné piliere adherencie určila WHO zdravotnícky systém (včítane zdravotníkov), liečbu, chorobu a osobnosť pacienta, socioekonomické možnosti. V širšom ponímaní nesmieme zabúdať na ďalšie faktory, ako je ochota k režimovým opatreniam, dodržiavanie diéty, pohybovej aktivity, denného režimu a podbne, i keď najčastejším je hodnotenie farmakoterapie. Vo väčšine štúdií považujeme za adherentného pacienta užívajúceho medikáciu viac ako na 80 % – úplná medikácia, čiastočná tvorí 50–70 % užívania medikácie, nonadherencia 0–50 %.

Klinický dopad nonadherencie

Klinický dopad nonadherencie je závažným problémom. Adherencia k liečbe **artériovej hypertenzie** sa v publikácii Carro et al uvádza podľa rôznych zdrojov v rozpätí 50–70 % [10]. Elzubier et al udávajú, že pacienti s adherenciou dosahujú až 98% kontrolu TK, pacienti s nonadherenciou – dosahujú len 18% kontrolu TK [11]. Podľa Psatty et al pacienti s nižšou ako 80% adherenciou k užívaniu liekov majú 4-násobne vyššie relatívne riziko kardiovaskulárnych príhod [12]. **Nízka adherencia k liečbe DM** vyúsťuje do zbytočného utrpenia pacientov a do rastu nákladov. Nedostatočná kontrola a neadekvátna liečba DM môže skrátiť očakávanú dĺžku života o viac ako o 5–10 rokov [13]. V štúdiu z USA bola výsledkom nonadherencie k užívaniu perorálnych diabetík (PAD) skutočnosť, že len 43 % pacientov s diabetom 2. typu (DM2T) dosahuje hladiny $HbA_{1c} < 7\%$, tak ako je odporúčané Americkou diabetologickou asociáciou [14]. Ďalšie štúdie z USA potvrdzujú nonadherenciu k perorálnym diabetikám (PAD) v rozpätí od 13–64 %, nonadherenciu k podávaniu inzulínu v rozpätí od 19 % do 46 % [15]. Štúdia Cost of Diabetes v Európe preukázala, že len 28 % pacientov liečených pre DM2T dosahuje dobrú kontrolu glykémie [16]. Podľa štúdie Lau et al pacienti s DM2T majú zvyčajne komorbiditu, ktoré robia ich liečebné režimy ešte zložitejšími. Arteriálna hypertenzia, dyslipoproteinémia, obezita a depresia sú samy o sebe známe nízkou adherenciou, zvyšujú pravdepodobnosť horších výsledkov ZS. V štúdiu zo severozápadu USA v populácii pacientov s DM2T v roku 2001 bola zistená nonadherencia (užitie menej ako 80 % dávok lieku) k liečbe PAD 28,9 %, k antihypertenzívnej liečbe 18,8 % a k hypolipidemickej liečbe 26,9 %. Pacienti, ktorí mali adherenciu k PAD < 80 % mali vyššie riziko hospitalizácie (odds ratio 2,53; 95% CI 1,38–4,64), zatiaľ čo nonadherencia k antihypertenzívnej a hypolipidemickej liečbe nebola významne spojená s častejšou hospitalizáciou [17]. Salas et al v retrospektívnej kohortovej štúdiu 11 532 pacientov s DM2T hodnotili adherenciu k užívaniu PAD, antihypertenzív, hypolipidémik. V dlhodobom sledovaní mali nonadherentní pacienti vyššie hodnoty HbA_{1c} , systolický a diastolický tlak krvi (TK), a LDL-cholesterol. Nonadherentní pacienti boli častejšie hospitalizovaní zo všetkých indikácií (23,2 % vs 19,2 %, $P < 0,001$) a mali vyššiu mortalitu zo všetkých

príčin (5,9 % vs 4,0 %; $p < 0,001$). Národné odporúčania určujú dodržiavanie cieľových parametrov kompenzácie DM, hodnôt HbA_{1c} , TK, kontrolu lipidov ako kľúčové pre prevenciu komplikácií DM2T. Napriek uvedeným odporúčaniam len 43 % pacientov s DM2T dosahovalo cieľové hladiny HbA_{1c} , 29 % hodnoty TK a 52 % hladiny LDL-cholesterolu [18]. Prínos **statínovej liečby** u indikovaných pacientov je dostatočne známy, ale adherencia k liečbe je pomerne nízka. Napríklad v štúdiu WOSCOPS (West of Scotland Coronary Prevention Study) menej ako 40 % pacientov v pôvodnej skupine pacientov so statínovou liečbou ho užívalo 5 rokov po ukončení štúdie [19]. V ďalšej štúdiu nastal najväčší pokles adherencie k liečbe statínmi počas prvých 6 mesiacov liečby a iba 25 % pacientov si udržalo prijateľnú úroveň 5 rokov po začatí liečby [20]. U pacientov s ischemickou chorobou srdca (ICHS) bola v najnovšom prieskume zistená 26% miera nonadherencie so statínmi, čo sa zase spájalo s 85% nárastom celkovej mortality [21]. V štúdiu s pacientmi po akútnom koronárnom syndróme miera nepretržitého užívania statínov klesla na 44 % po 3 rokoch [22]. Adherencia k odporúčanej liečbe statínmi u pacientov po cievnej mozgovej príhode rapídne klesá po prepustení z nemocnice a sotva polovica týchto pacientov pokračuje v liečbe po 2 rokoch [23].

Ekonomický dopad nonadherencie

Tu dominuje **artérová hypertenzia** – Mc Combs et al uvádzajú zaujímavý údaj z USA, kde sledovali 7 741 hypertonikov a zistili, že vynechávanie liečby a striedanie liekových režimov zvyšuje ročné náklady na starostlivosť o hypertonikov o 26,9 miliónov dolárov [24]. Podľa autorov Flack et al neadekvátna kontrola TK znamená ročne viac 40 000 kardiovaskulárnych (KV) príhod, viac ako 8 000 úmrtí a 964 miliónov dolárov nepriamych nákladov [25]. Garner po zhodnotení dopadu adherencie na náklady pri liečbe artériovej hypertenzie uvádza, že zvýšenie čiastočnej adherencie z 20–80 % na optimálnu adherenciu > 80 % by ročne ušetrilo 800 miliónov dolárov (USD), 600 náhlych CMP na 100 000 osôb [26]. **Diabetes mellitus** je ďalším problémom nonadherencie, u ktorého kombinácia záťaže zdravotníctva a ekonomiky je až neúnosná a rastúca. Štúdia CODE2 ukázala, že celkové náklady na liečbu viac ako 10 miliónov pacientov s DM2T v hodnotených krajinách boli približne 29 miliárd dolárov, čo predstavuje v priemere 5 % z celkových výdavkov na zdravotnú starostlivosť v každej krajine. Priame náklady na komplikácie súvisiace so zlou kontrolou diabetu sú 3 až 4-krát vyššie ako u pacientov s dobrou kontrolou. Nepriame náklady (výrobné straty v dôsledku pracovnej neschopnosti, predčasného odchodu do dôchodku a predčasného úmrtia a pod) sú približne rovnakej veľkosti ako tieto priame náklady. Podobné výsledky boli zistené v iných štúdiách [27,28,29]. Nonadherencia k užívaniu PAD je vo všeobecnosti spojená s vyššími nákladmi na zdravotnú starostlivosť (ZS). V štúdiu autorov

Balkrishnan et al bol vzostup adherencie k užívaniu PAD o 10 % spojený so znížením celkových ročných nákladov na ZS o pacientov s DM2T v priemere o 8,6 % [36]. Mnohé štúdie potvrdzujú vzostup nákladov na ZS asociovaný s vyššími hodnotami HbA_{1c}. Napríklad priemerné ročné náklady u pacientov s HbA_{1c} < 8 % boli 4 475 USD, zatiaľ čo pre tých, ktorí dosahovali v priemere HbA_{1c} > 10 % boli 8 088 USD [30]. Výsledky štúdií, v ktorých boli určené hodnoty HbA_{1c} ako kritérium metabolickej kompenzácie, potvrdzujú pozitívne ovplyvnenie farmakoekonomických ukazovateľov, pokles nákladovosti poskytnutej ZS, zlepšenie kvality života a predĺžené prežívanie pacientov s DM2T [31,32]. Pri hodnotení problematiky **dyslipoproteinémie** Peterson a McGhan v prípade pacientov, ktorí dodržiavali **statínovú terapiu** takmer na 100 % vs pacienti, ktorí nedodržiavali určené postupy, bola ušetrená suma prepočítaná na jeden rok života 4 500 USD až > 250 000 USD podľa veku pacienta, prítomnosti alebo absencie rizikových faktorov a podľa toho, či sa statíny používali v primárnej alebo sekundárnej prevencii [33].

Prevencia nonadherencie

Závisí od určenia príčin. Aktuálnym problémom sa stáva záplava prevažne negatívnych a obavy vzbudzujúcich informácií na internete o negatívnych účinkoch liekov na kardiovaskulárne ochorenia, najmä statínov. Navodzuje nepodložený strach pacientov a lekárov ohľadne možných nežiadúcich účinkov liečby, najmä u ochorení, ktoré v iničiálnych štádiách prebiehajú bez významnej symptomatológie. Situáciu zhoršuje nedostatočné vnímanie rizík neliečených ochorení, postrádané sú pozitívne informácie o dlhodobých prínosoch liečby kardiovaskulárnych ochorení [34]. Stúpajúci je význam masmédií, nových možností komunikácie, dôležitý je prístup zdravotných poisťovní – využitím možností malefikácie a bonifikácie. V ovplyvňovaní adherencie je dôležitá schopnosť lekára, ale nezanedbateľné sú úlohy štátu – vytváranie podmienok pre poskytovanie ZS na požadovanej európskej úrovni, zangažovanie patientskych organizácií na výchove k pozitívnemu prístupu pacientov, celospoločenské projekty špecifickej zdravotnej výchovy obyvateľstva. Doteraz dominujúce zameranie zdravotníctva v zlepšovaní adherencie výlučne na edukáciu je nedostačujúce. Výskumy zamerané na edukáciu diabetikov preukázali, že vedomosti samo o sebe sú nedostatočné na zmeny v chovaní pacienta. Zaujímavým sú výsledky metaanalýzy, ktorá preukázala, že vzdelávanie o self-managemente zlepšuje glykémie v bezprostrednej nadväznosti. Avšak prínos klesá 1–3 mesiace po zásahu, čo naznačuje, že sa správanie pacienta v priebehu času mení a sú potrebné niektoré ďalšie zásahy na zotrvaní na aktivite self-managementu [35]. Metaanalýza intervenčných štúdií s cieľom zlepšiť self-management potvrdila, že kombinácia behaviorálne intervečných techník s poskytovaním informácií je účinnejšia ako len poskytovanie informácií. Všeobecne platí,

že literatúra podporuje význam edukácie, ale výskum by mal určiť, ktoré intervencie fungujú najlepšie s rôznymi typmi pacientov [36]. Motivujúca zdravotná starostlivosť orientovaná na pacienta by mala identifikovať prekážky v adherencii. Na jej posilnenie sú sľubnými motivačné stratégie a komplexné intervencie zasahujúce jej všetky zložky, ale vyžadujú potvrdiť v EBM.

Záver

Nonadherencia je jednou z príčin nedostatočnej úspešnosti ZS. Dôvody sú multifaktoriálne, tomu musia zodpovedať stratégie zlepšovania adherencie. Návrhy ako zlepšiť danú situáciu závisia iba z časti na zdravotníctve a zdravotníckom personáli, jednostranné úsilie výlučne zdravotníkov neprináša očakávaný výsledok. Väčšina je závislá na spoločenskom systéme, zdravotnej politike štátu, ekonomike a záujme riadiacich pracovníkov vôbec. Do riešenia problému je dôležité angažovať celú spoločnosť, nevyhnutná je široká spolupráca naprieč všetkými zložkami spoločnosti. Hlavný faktor určujúci kvalitu i dĺžku života je psychosociálny stav spoločnosti určujúci životný štýl občanov. Dôležitá je dôvera občanov vo vedenie krajiny, ktoré zlepši morálne parametre spoločnosti a zaistí mierny, ale trvalý rast ich ekonomickej situácie. Vzdelaný, demokraticky orientovaný občan chápe možnosti vlastnou aktivitou ovplyvniť svoj zdravotný stav. Na druhej strane málo vzdelaný občan ľahšie podľahne pesimizmu a frustrácii a stáva sa pasívnym i vo vzťahu k vlastnému zdraviu. Vzdelanostná úroveň slovenskej populácie a jej životný štýl je stále nedostatočný [37]. Ďalší vývoj zdravotného stavu obyvateľov SR nebude závisieť iba od pozitívnych zmien v organizácii zdravotníctva, ale hlavne od celkového vývoja spoločnosti, rešpektujúcej normy civilizovaného sveta.

Literatúra

1. Adherence To Long Term Therapies: Evidence for Action. World Health Organization: Geneva 2003. ISBN 92 4 154599 2. Dostupné z WWW: <<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/42682/1/9241545992.pdf>>.
2. Barofsky I. Compliance, adherence and the therapeutic alliance: steps in the development of self care. Soc Sci Med 1978; 12(5A): 369–376.
3. Treharne GJ, Lyons AC, Hale ED et al. Predictors of medication adherence in people with rheumatoid arthritis: studies are necessary but non validated measures of medications are of concern. Rheumatology (Oxford) 2005; 44(10): 1330.
4. Kalamazov J. National prescription survey conducted for the Upjohn Company by Market Facts. Michigan 1985.
5. Vawter L, Tong X, Gemilyan M et al. Barriers to Antihypertensive Medication Adherence Among Adults-USA 2005. J Clin Hypertens (Greenwich) 2008; 10(12): 922–929. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1751-7176.2008.00049.x>>.
6. Vermeire E, Hearnshaw H, Van-Royen P et al. Patient adherence to treatment: three decades of research. A comprehensive review. J Clin Pharm Ther 2001; 26(5): 331–342.
7. Grol R, Berwick D, Wensing M. On the trial of quality and safety in health care BMJ 2008; 336(7635): 74–76. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.39413.486944.AD>>.

8. Laššánová M, Laššán Š, Kriška M et al. Percepčia rizika liečby a adherencia lekárov k sekundárnej farmakoterapii po infarkte myokardu. *Klinická farmakológia a farmacie* 2008; 22(3): 94–98.
9. Nicolucci A, Kovacs Burns K, Holt RI et al. Diabetes Attitudes, Wishes and Needs second study (DAWN2™): cross-national benchmarking of diabetes-related psychosocial outcomes for people with diabetes. *Diabet Med* 2013; 30(7): 767–777. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/dme.12245>>. Erratum in *Diabet Med* 2013; 30(10): 1266.
10. Caro JJ, Speckman JL, Salas M et al. Effect of initial drug choice on persistence with antihypertensive therapy, the importance of actual practice data. *CMAJ* 1990; 160(1): 41–46.
11. Elzubier AG, Husain AA, Suleiman IA et al. Drug compliance among hypertensive patient Kassala, eastern Sudan. *East Mediterr Health J* 2000; 6(1): 100–105.
12. Psaty BM, Koepsell TD, Wagner EH et al. The relative risk of incident coronary disease associated with recently stopping the use of beta blockers. *JAMA* 1990, 263(12): 1653–1657.
13. Mokáň M, Martinka E, Galajda P. *Diabetes mellitus a vybrané metabolické ochorenia*. P + M: Turany 2008. ISBN 978–80–969713–9–8.
14. Kerr EA, Gerzoff RB, Krein SL et al. Diabetes care quality in the Veterans Affairs Health Care System and commercial managed care: the TRIAD study. *Ann Intern Med* 2004; 141(4): 272–281.
15. Lee WC, Balu S, Cobden D et al. Prevalence and economic consequences of medication adherence in diabetes: a systematic literature review. *Manag Care Interface* 2006; 19(7): 31–41.
16. Liebl A, Neiss A, Spannheimer A et al. Costs of type 2 diabetes in Germany. Results of the CODE-2 study. *Dtsch Med Wochenschr* 2001; 126(20): 585–589.
17. Lau DT, Nau DP. Oral antihyperglycemic medication nonadherence and subsequent hospitalization among individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27(9): 2149–2153.
18. Salas M, Hughes D, Zuluaga A et al. Costs of medication nonadherence in patients with diabetes mellitus: a systematic review and critical analysis of the literature. *Value Health* 2009; 12(6): 915–922. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1524-4733.2009.00539.x>>.
19. Ford I, Murray H, Packard CJ et al. Long-term follow-up of the West of Scotland Coronary Prevention Study. *N Engl J Med* 2007; 357(15): 1477–1486.
20. Benner JS, Glynn RJ, Mogun H et al. Long-term persistence in use of statin therapy in elderly patients. *JAMA* 2002; 288(4): 455–461.
21. Ho PM, Magid DJ, Shetterly SM et al. Medication nonadherence is associated with a broad range of adverse outcomes in patients with coronary artery disease. *Am Heart J* 2008; 155(4): 772–779. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2007.12.011>>.
22. Shah ND, Dunlay SM, Ting HH et al. Long-term medication adherence after myocardial infarction: experience of a community. *Am J Med* 2009; 122(10): 961.e7–e13. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2008.12.021>>.
23. Glader EL, Sjölander M, Eriksson M et al. Persistent use of secondary preventive drugs declines rapidly during the first 2 years after stroke. *Stroke* 2010; 41(2): 397–401. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.109.566950>>.
24. McCombs JS, Nichol MB, Newman CM et al. The costs of interrupting antihypertensive drug therapy in a Medicaid population. *Med Care* 1994; 32(3): 214–226.
25. Flack JM, Casciano R, Casciano J et al. Cardiovascular disease costs associated with uncontrolled hypertension. *Manag Care Interface* 2002; 15(11): 28–36.
26. Garner JB. Problems of nonadherence in cardiology and proposals to improve outcomes. *Am J Cardiol* 2010; 105(10): 1495–1501. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2009.12.077>>.
27. Kangas T, Reunanen A, Koivisto V et al. Direct costs of health care of drug-treated diabetic patients in Finland in 1989. In: Kangas T. *The Finn-Diab Report. Health care of people with diabetes in Finland*. Addendum. 1995. Dostupné z WWW: <<https://www.julkari.fi/handle/10024/91090>>.
28. Henriksson F, Agardh CD, Berne C et al. Direct medical costs for patients with type 2 diabetes in Sweden. *J Intern Med* 2000; 248(5): 387–396.
29. Herman WH, Eastman RC. The effects of treatment on the direct costs of diabetes. *Diabetes Care* 1998; 21(Suppl 3): C19–C24.
30. Balkrishnan R, Rajagopalan R, Camacho FT et al. Predictors of medication adherence and associated health care costs in an older population with type 2 diabetes mellitus: a longitudinal cohort study. *Clin Ther* 2003; 25(11): 2958–2971.
31. [DCCT Research Group. 1995]. The effect of intensive diabetes therapy on the development and progression of neuropathy. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. In: *Ann Intern Med* 1995; 122(8): 561–568.
32. Chubb B, Valentine WJ, Twena N et al. 2006. Improvements in clinical and economic outcomes associated with reaching different HbA1c targets: a modeling study of type 2 diabetes in the UK. *Diabetologia* 2006; 49(Suppl 1): 22–23.
33. Peterson A, McGhan W. Pharmacoeconomic impact of non-compliance with statins. *Pharmacoeconomics* 2005; 23(1): 13–25.
34. Lardizabal JA, Deedwania PC. Benefits of statin therapy and compliance in high risk cardiovascular patients. *Vasc Health Risk Manag* 2010; 6: 843–853. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2147/VHRM.S9474>>.
35. z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2147/VHRM.S9474>>.
36. Brown SA. Interventions to promote diabetes self-management: state of the science. *Diabetes Education*, 1999; 25(6 Suppl): S52–S61.
37. Kinmonth AL, Woodcock A, Griffin S et al. Randomized controlled trial of patient centred care of diabetes in general practice: Impact on current wellbeing and future disease risk. The Diabetes Care from Diagnosis Research Team. *BMJ* 1998; 317(7167): 1202–1208.
38. Rovný I. *Determinanty zdravia: Slovensko na začiatku XXI. storočia*. 2009. Dostupné z WWW: <http://verejnazdravnictvo.szu.sk/SK/2004/2-3/determinanty_zdravia1.htm>.