

Jak poznat nespolupracujícího pacienta se srdečním selháním?

Radek Pelouch^{1,2}, Viktor Voříšek³, Věra Furmanová³, Miroslav Solař^{1,2}

¹Katedra interních oborů, Lékařská fakulta v Hradci Králové, Karlova Univerzita v Praze, Hradec Králové

²I. interní kardiologická klinika, Fakultní nemocnice Hradec Králové

³Ústav klinické biochemie a diagnostiky, Fakultní nemocnice Hradec Králové

Cíl: Zjistit, jestli je možné předpovědět non-adherenci (NA) k léčbě chronického srdečního selhání (CHSS) na základě výsledků běžně prováděných vyšetření.

Metody: Byly analyzovány výsledky klinických a laboratorních vyšetření a data z patientského dotazníku. Součástí bylo subjektivní hodnocení adherence (A) pacientem a lékařem. Referenční metodou pro průkaz NA bylo vyšetření sérových hladin léků (SHL).

Výsledky: Bylo zařazeno 81 pacientů. Stanovením SHL byla NA zjištěna u 25 %. Všichni pacienti uvedli, že léky užívají správně, vynechání některé dávky v týdnu připustilo 18 % A a 25 % NA ($p = 0,53$). Lékař předpokládal NA správně u 40 % NA a chybně u 10 % A. Byl trend k častější NA u žen ($p = 0,055$), méně častá byla u pacientů z vesnice nebo malého města ($p = 0,031$). NA měli vyšší systolický (137 ± 13 vs. 124 ± 15 mmHg, $p = 0,001$) i diastolický (83 ± 11 vs. 75 ± 9 mmHg, $p = 0,002$) krevní tlak. Byl trend k vyšší tepové frekvenci u NA (83 ± 18 vs. 73 ± 13 , $p = 0,052$), v podskupině léčených betablokátory byl rozdíl signifikantní (94 ± 19 vs. 73 ± 12 , $p < 0,001$). Adherentní nesignifikantně lépe hodnotili svůj zdravotní stav ($p = 0,052$). V ostatních parametrech nebyl nalezen rozdíl.

Závěr: NA můžeme předpokládat u léčených pacientů s přetrvávajícím vyšším TK a u pacientů s vyšší TF při léčbě betablokátory. NA lze potvrdit stanovením SHL.

Klíčová slova: chronické srdeční selhání, non-adherence k léčbě, sérové hladiny léků.

How to recognize a non-adherent chronic heart failure patient?

Objective: To evaluate drug non-adherence (NA) in chronic heart failure (CHF) patients based on routine examinations.

Methods: Routine examination results, patient questionnaires as well as adherence (A) assessment by both the patient and physician were analyzed. Serum drug levels (SDLs) were used as a reference method.

Results: Eighty-one patients were enrolled. Using SDL, non-adherence was shown in 25 %. All patients reported to have taken their drugs properly. Omission of a dose a week was admitted by 18 % of A and 25 % of NA patients ($p = 0.53$). The physician correctly assumed NA in 40 % of NA patients, but incorrectly in 10 % of A. There was a trend among women to be more non-adherent ($p = 0.055$) while in patients from a village or small town lower NA ($p = 0.031$) was observed. The systolic (137 ± 13 vs. 124 ± 15 mm Hg, $p = 0.001$) and diastolic (83 ± 11 vs. 75 ± 9 mm Hg, $p = 0.002$) blood pressure values were higher in NA. There was a trend towards a higher heart rate (83 ± 18 vs. 73 ± 13 , $p = 0.052$) in NA, with a significant difference in patients treated with beta-blockers (94 ± 19 vs. 73 ± 12 , $p < 0.001$). Adherent patients rated their health status better ($p = 0.052$). No differences were found in the other parameters.

Conclusion: NA may be predicted in persistent high blood pressure and in high heart rate despite beta-blockers. NA can be confirmed by SDL assessment.

Key words: chronic heart failure, drug non-adherence, pharmacotherapy, serum drug levels.

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Radek Pelouch, radek.pelouch@fnhk.cz

I. interní kardiologická klinika, Fakultní nemocnice Hradec Králové, Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové

Cit. zkr: Interv Akut Kardiolog 2019; 18(3): 127–132

Článek přijat redakcí: 25. 3. 2019

Článek přijat po přepracování: 1. 5. 2019

Článek přijat k publikaci: 3. 5. 2019

Úvod

Základem léčby chronického srdečního selhání (CHSS) je farmakoterapie, která prokazatelně zlepšuje prognózu pacientů (1). Non-adherence (NA) k léčbě CHSS je častá (2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9) a je spojena s častějšími hospitalizacemi a vyšší mortalitou (2, 4, 5, 7, 8, 9). Ověření adherence (A) může být důležitým faktorem při rozhodování o další strategii léčby symptomatických pacientů. Prokázat NA je ale zpravidla obtížné a žádná z používaných metod není ideální (3). Mezi tzv. nepřímé metody patří subjektivní hodnocení A pacientem pomocí dotazníků, využití počítadel tablet, elektronických monitorovacích systémů a analýz záznamů zdravotních pojišťoven o preskripci a výdeji léčiv (3). Mezi tzv. přímé metody hodnocení A řadíme osobní dohled zdravotnického personálu nad užitím medikace a stanovení léků nebo jejich metabolitů v séru nebo v moči, nejčastěji metodou kapalinové chromatografie v kombinaci s hmotnostní spektrometrií (3). Klinický přínos a spolehlivost této metody byly ověřeny především ve studiích se zdánlivě rezistentními hypertoniky (10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17). Autoři tohoto článku metodu použili také k hodnocení A u pacientů s akutní dekompenzací CHSS (18) a u pacientů se stabilním CHSS (v tisku).

Využití výše uvedených metod v běžné klinické praxi je však problematické (3). Subjektivní hodnocení A pacientem pomocí dotazníků je nespolehlivé (3, 17). Monitorovací systémy mají relativně vysokou specifitu, ale nižší senzitivitu, protože nejsou schopny prokázat, že pacient lék skutečně užil (19). Stejně jako přímé metody hodnocení A jsou navíc finančně a/nebo časově náročné. Optimální by tak bylo, kdybychom byli NA schopni identifikovat na základě běžně dostupných dat a parametrů.

Cíl

Cílem práce bylo analyzovat některé sociodemografické údaje a výsledky standardně používaných klinických a laboratorních vyšetření u pacientů se stabilním CHSS a zhodnotit možnost jejich využití k predikci NA k léčbě CHSS. Jako referenční metoda pro průkaz NA bylo použito stanovení sérových hladin léků (SHL).

Metodika

Soubor pacientů a plán studie

V této práci jsou podrobně analyzována data získaná z prospektivní observační monocen-

trické studie, která byla primárně zaměřena na hodnocení A k léčbě CHSS stanovením SHL metodou kapalinové chromatografie v kombinaci s hmotnostní spektrometrií. Do studie byli zařazeni konsektivní pacienti sledovaní v poradně pro CHSS I. interní kardiologické kliniky Fakultní nemocnice Hradec Králové. Všichni pacienti byli v době zařazení ve stabilizovaném stavu s nastavenou medikací CHSS. Podmínkou zařazení byl věk nad 18 let a podpis Informovaného souhlasu s účastí ve studii. Studie byla schválena Etickou komisí FN HK a byla provedena v souladu s Helsinskou deklarací.

Pacienti byli do studie zařazeni v průběhu běžné ambulantní kontroly. Kromě odběru krve na vyšetření SHL (medikace CHSS a arteriální hypertenze) byla provedena standardní klinická a laboratorní vyšetření (glykemie, mineralogram, jaterní testy, renální funkce, lipidogram, funkce štítné žlázy, NT-proBNP, krevní obraz, INR u pacientů léčených warfarinem). Dále pacienti vyplnili dotazník zaměřený na některé sociodemografické údaje, na znalost jimi užívané medikace, na jejich názor na užívané léky, na výskyt nežádoucích účinků léků a na některé faktory ovlivňující užívání léků. Součástí dotazníku bylo také hodnocení kvality života pacientem a subjektivní hodnocení jejich A k léčbě. Dotazník byl připraven autory pouze za účelem této studie. Hodnocen byl také subjektivní názor ošetřujícího lékaře na A pacienta k léčbě (bez znalosti výsledků vyšetření SHL).

Stanovení sérových hladin léků a jejich hodnocení

SHL byly vyšetřovány metodou kapalinové chromatografie v kombinaci s hmotnostní spek-

trometrií. Detekce analyzovaných látek byla provedena hmotnostním spektrometrem s využitím lineární iontové pasti (LQT XL, Thermo Scientific, San Jose, CA, USA) (20, 21). Všechny procedury byly provedeny tak, jak bylo popsáno dříve (10, 18). Tímto způsobem jsme byli schopni stanovit prakticky celé spektrum léků užívaných v léčbě chronického srdečního selhání a arteriální hypertenze (betablokátory, blokátory AT1 receptoru pro angiotensin, diuretika včetně antagonistů aldosteronu, blokátory kalciových kanálů, blokátory α -receptorů sympatiku, centrálně působící antihypertenziva, digoxin a amiodaron + jeho aktivní metabolit). Z technických důvodů nebylo možno vyšetřovat hladiny inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI), které tak byly z analýzy vyloučeny.

Vzhledem k obtížné interpretaci kvantitativního hodnocení sérových koncentrací léků byl

Tab. 1. Základní charakteristiky celého souboru

Počet pacientů	81
Ženy	27 (33 %)
Věk (roky)	65 (58–71)
Ejekční frakce levé komory (%)	30 (25–41)
Systolický tlak krve (mmHg)	130 (120–135)
Diastolický tlak krve (mmHg)	75 (70–81)
Tepová frekvence (tep/ min)	71 (65–82)
NT-proBNP (pg/ml) (median)	702 (304–2212)
Počet užívaných léků	8 (6–10)
Hlavní příčina CHSS	
■ dilatační kardiomyopatie	31 (39 %)
■ ischemická choroba srdeční	21 (26 %)
■ jiná definovaná kardiomyopatie	6 (7 %)
■ chlopenní vada	4 (5 %)
■ více příčin	14 (17 %)
■ neurčeno	5 (6 %)

Data jsou vyjádřena jako medián (25.–75. percentil). Diagnózy jsou uvedeny jako počty pacientů (% z celého souboru).

Tab. 2. Hodnocení adherence k léčbě

Metoda hodnocení adherence	A	NA
Objektivní metoda (sérové hladiny léků)	61	20
Odhad adherence lékařem – správný odhad	55 (90 %)	8 (40 %)
Hodnocení pacientem – Užíváte léky správně? (ano/většinou ano)	61 (100 %)	20 (100 %)

A – adherentní pacienti; NA – non-adherentní pacienti (počet zjištěný stanovením sérových hladin léků)
Vyjádřeno jako počet pacientů (% z podskupiny A/NA).

Tab. 3. Sociodemografická data

	A (61)	NA (20)	p
Ženy	19 (31 %)	8 (40 %)	0,055
Věk (roky)	65 (59–69)	70 (47–77)	0,436
Vzdělání – základní	30 (49 %)	8 (40 %)	1
– středoškolské + vysokoškolské	31 (51 %)	12 (60 %)	1
Bydliště – vesnice + město < 10 tis. obyvatel	43 (70 %)	13 (65 %)	0,031
Sociální situace – žije sám	15 (25 %)	9 (45 %)	0,617

A – adherentní pacienti; NA – non-adherentní pacienti (počet zjištěný stanovením sérových hladin léků)
Vyjádřeno jako medián (25.–75. percentil) nebo jako počty pacientů (% z podskupiny A/NA).

p = hodnota statistické významnosti rozdílu mezi A a NA pacienty (tučně uvedeny hodnoty statisticky významné)

Tab. 4. *Diagnózy*

	A (61)	NA (20)	p
Hlavní nemoc vedoucí k CHSS (nejčastější příčiny)			
dilatační kardiomyopatie	21 (34 %)	10 (50 %)	0,628
ischemická choroba srdeční	19 (31 %)	2 (10 %)	1
Další onemocnění			
arteriální hypertenze	47 (77 %)	16 (80 %)	1
ischemická choroba srdeční	34 (56 %)	6 (30 %)	0,161
cévní mozková příhoda	5 (8 %)	4 (20 %)	1
kognitivní deficit	2 (3 %)	2 (10 %)	1
chronická obstrukční plicní nemoc	4 (7 %)	2 (10 %)	1
malignita	4 (7 %)	2 (10 %)	1
ischemická choroba dolních končetin	6 (10 %)	1 (5 %)	1
anémie	14 (23 %)	4 (20 %)	0,538
fibrilace síní	6 (10 %)	5 (25 %)	0,447
diabetes mellitus	25 (41 %)	8 (40 %)	0,197
úzkost/deprese	18 (30 %)	8 (40 %)	0,161
terapie antidepresiv	9 (15 %)	4 (20 %)	1
implantabilní kardioverter/defibrilátor	30 (49 %)	5 (25 %)	0,303
resynchronizační léčba	18 (30 %)	6 (30 %)	0,303

A – adherentní pacienti; NA – non-adherentní pacienti (počet zjištěných stanovením sérových hladin léků)
 Vyjádřeno jako počty pacientů (% z podskupiny A/NA).
 p = hodnota statistické významnosti rozdílu mezi A a NA pacienty (tučně uvedeny hodnoty statisticky významné)

za důkaz požití léku považován nález jakéhokoliv detekovatelného množství. Pacient byl označen jako NA k léčbě, pokud v jeho séru nebyl detekován minimálně jeden vyšetřovaný lék.

Statistická analýza

Pro popis souboru byla použita standardní deskriptivní statistika. Normální rozdělení dat bylo hodnoceno Kolmogorov-Smirnovovým testem. Kvantitativní proměnné s normálním rozdělením jsou uváděny jako průměr ± směrodatná odchylka, kvantitativní proměnné s náhodným rozdělením jako medián (25. a 75. percentil) a kvalitativní proměnné jsou popsány absolutními a relativními četnostmi (procenta). Pro porovnání dvou skupin byl pro kvalitativní proměnné použit chí-kvadrát test nebo Fisherův exaktní test a pro kvantitativní proměnné Studentův nepárový t-test (pro normální rozdělení dat) nebo Mann-Whitney test (pro náhodné rozdělení dat). Pro všechny testy byla hodnota $p < 0,05$ definována jako statisticky významná.

Výsledky

Do studie bylo zařazeno 81 konsekutivních pacientů, základní charakteristiky souboru jsou uvedeny v tabulce 1.

Na základě stanovení SHL byla NA zjištěna u 20 pacientů (25 %). Všichni (100 %) A i NA pacienti považují pravidelné užívání léků za smysluplné a všichni také uvedli, že léky užívají správně. Obdobný počet A (18 %) i NA (25 %)

pacientů ($p = 0,53$) přitom připustil vynechání některé dávky léku v průběhu jednoho týdne. Ošetřující lékař NA správně určil u 40 % NA pacientů a naopak chybně NA předpokládal u 10 % adherentních. Celkem tak správně A/NA rozpoznal u 78 % pacientů (tabulka 2).

A a NA pacienti se významně nelišili ve věku, sociální situaci (žije sám nebo ve společné domácnosti s jinou osobou) ani stupni dosaženého vzdělání. Byl zaznamenán trend k častější NA u žen ($p = 0,055$) a signifikantně méně častá byla NA u pacientů žijících na vesnici nebo malém městě (do 10 tisíc obyvatel) ve srovnání s většími městy ($p = 0,031$) (tabulka 3).

Mezi oběma skupinami nebyl nalezen statisticky významný rozdíl v základním onemocnění vedoucím k srdečnímu selhání ani v přítomnosti jiných komorbidit. U obdobného počtu pacientů byla indikována nefarmakologická léčba CHSS (resynchronizace, implantabilní kardioverter/defibrilátor) (tabulka 4).

Ve srovnání s A měli NA pacienti signifikantně vyšší systolický (137 ± 13 vs. 124 ± 15 mmHg, $p = 0,001$) i diastolický (83 ± 11 vs. 75 ± 9 mmHg, $p = 0,002$) krevní tlak (TK). Ve skupině všech pacientů byl zřetelný trend k vyšší tepové frekvenci (TF) u NA (83 ± 18 vs. 73 ± 13 , $p = 0,052$) a v podskupině pacientů léčených betablokatory byla TF u NA vyšší signifikantně (94 ± 19 vs. 73 ± 12 , $p \leq 0,001$). U jiných klinických parametrů nebyl nalezen statisticky významný rozdíl (tabulka 5).

Obě skupiny se významně nelišily v žádném z hodnocených laboratorních vyšetření. Rozdíl nebyl nalezen ani v počtu dosažených terapeutických hodnot protrombinového času (INR, tj. International Normalized Ratio) u pacientů léčených warfarinem (tabulka 6).

Významně se nelišil počet pacientů, kteří uvedli, že jsou spokojeni s kvalitou svého života a obdobný byl i počet těch, kteří si myslí, že by se kvalita jejich života zlepšila, pokud by nemuseli léky užívat. V kvantitativním hodnocení zdravotního stavu (vyjádřeno na stupnici 1–100 %) byl u A pacientů zaznamenán trend k vyšším hodnotám, ale ani zde nebyl rozdíl statisticky významný ($p = 0,052$) (tabulka 7).

Shodný počet pacientů (75 %) v obou skupinách považuje za důležitou osobnost lékaře, který jim léky doporučil, a více než 90 % pacientů v obou skupinách připustilo, že jim v minulosti někdo vysvětlil význam správného užívání léků (tabulka 7).

Při porovnání A a NA pacientů nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl v počtu těch, kteří znají názvy a počet druhů léků, které užívají. Obdobný počet pacientů v obou skupinách používá dávkovač na léky. Nelišil se počet pacientů, kteří léky užívají v jedné resp. více denních dávkách a nebyl rozdíl ani v počtu těch, kteří považují dávkování 1x denně za výhodnější. Obdobný počet pacientů si také myslí, že užívá příliš mnoho léků. Mezi A a NA pacienty nebyl rozdíl ve výskytu nežádoucích účinků léků ani v jejich vlivu na užívání medikace pacientem (tabulka 7).

Diskuze

NA k farmakoterapii CHSS byla ve studiích dokumentována u 11–60 % pacientů (2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9) a byl prokázán i její nepříznivý vliv na počty akutních ošetření pro dekompenzaci CHSS, na počty hospitalizací a na mortalitu (2, 4, 5, 7, 8, 9). Hodnocení A může být přínosné zejména u pacientů, kteří zůstávají symptomatictí i při maximální medikamentózní léčbě a u kterých mohou být zvažovány další nákladné léčebné metody (resynchronizace, dlouhodobé oběhové podpory, transplantace srdce).

Prokázat NA je ale většinou v běžné klinické praxi obtížné a žádná s metod používaných k hodnocení A není ideální (3). Senzitivita metod založených na subjektivním hodnocení pacienty je nízká (3, 17) a A je pacienty zpravidla nadhod-

nocena (12, 22). V naší studii 100 % A i NA pacientů uvedlo, že léky užívá správně, ale zároveň 18 % A a 25 % NA pacientů připustilo vynechání některé dávky léků v průběhu jednoho týdne. Také schopnost lékaře rozpoznat NA je omezená (22), což potvrzuje i naše práce, ve které lékař správně odhadl NA jen u 40 % těchto pacientů a naopak u 10 % A pacientů chybně předpokládal nespolehlivost. K jiným závěrům ale došla studie italských autorů (12), kteří prokázali shodu názoru ošetřujícího lékaře s objektivním hodnocením NA pomocí SHL u zdánlivě rezistentních hypertoniků.

Další metody, jako např. hodnocení A pomocí analýzy záznamů zdravotních pojištění o preskripci a výdeji léčiv nebo využití počítačů a monitorovacích systémů jsou metody vhodné pro klinický výzkum, pro běžnou klinickou praxi jsou ale obtížně použitelné (3, 23). Stanovení hladin léků v séru (10, 11, 12, 16, 17) nebo v moči (14, 15) se ukázalo být vhodnou a přesnou metodou k hodnocení A u zdánlivě rezistentních hypertoniků a autoři této práce v předchozí studii ověřili její využitelnost také u pacientů se srdečním selháním (18). Rozšíření stanovení SHL do běžné praxe ale může být limitováno finančními náklady a technickými nároky na vybavení laboratoře.

Pro každodenní praxi by tak bylo optimální, kdybychom uměli NA poznat, nebo alespoň s velkou pravděpodobností předpovědět, na základě běžně dostupných klinických, laboratorních a sociodemografických dat a parametrů.

Ve studiích se zdánlivě rezistentními hypertoniky byl u NA pacientů opakovaně dokumentován signifikantně vyšší systolický i diastolický TK (10, 12, 24, 25), signifikantní variabilita hodnot TK mezi jednotlivými návštěvami (26) a také vyšší TF (10, 12, 25). V souladu s těmito daty jsme také v naší studii prokázali statisticky významně vyšší systolický i diastolický TK u NA pacientů. Byl u nich také zřetelný trend k vyšší TF, který v podskupině pacientů léčených betablokátory dosáhl statistické významnosti. Klinický význam této skutečnosti dokládají výsledky některých studií, které poukazují na možnou horší prognózu pacientů s CHSS a vyšší TF (27, 28). Pokud je autorům tohoto článku známo, jsou výše uvedená data týkající se TK a TF u pacientů s CHSS dokumentována poprvé. U žádného jiného klinického parametru jsme významný rozdíl mezi A a NA pacienty neprokázali.

Adherence k léčbě může být ovlivněna také některými sociodemografickými faktory. V naší práci byl zaznamenán trend k častější NA u žen ($p = 0,055$), ale závěry studií hodnotících vliv pohlaví na A k léčbě arteriální hypertenze (13, 29, 30) i CHSS (31, 32) nejsou jednoznačné. Podobně nejasný je také vliv věku. Tzv. rezistentní hypertonici jsou zpravidla průměrně mladší než pacienti ve studiích s CHSS. V obou skupinách je většinou pozorován trend k lepší A u starších osob (3, 10, 12, 13, 33). V naší studii neměl věk na A vliv. Stejně tak jsme nenalezli rozdíl mezi pacienty žijícími samostatně v porovnání s těmi, kteří žijí ve společné domácnosti s jinou osobou. Signifikantně lépe v naší studii k léčbě adherovali pacienti žijící na vesnici a/nebo v malém městě ($p = 0,031$). Ani vliv místa bydliště na A ale není v literatuře popsán jednoznačně. Například autoři kanadské

studie u více než 10 tis. osob s CHSS nezaznamenali rozdíl mezi pacienty žijícími na venkově a ve městě (34).

Lepší A k léčbě mívají také pacienti s vyšším vzděláním (13, 31, 35), ale v našem souboru jsme tento vliv nepozorovali. Důležitým faktorem je také tzv. zdravotní gramotnost, která je však i mezi pacienty v pokročilých stádiích CHSS nízká (36). Její význam potvrdila také studie amerických autorů (37), ve které podpůrná intervence (edukace, monitorace léčby, komunikace odborných lékařů s lékaři zajišťujícími primární péči) zlepšila adherenci pacientů k léčbě CHSS. V naší studii více než 90 % pacientů v obou skupinách připustilo, že jim v minulosti někdo smysl a význam léčby vysvětloval. 75 % A i NA pacientů také považovalo za důležitou osobnost lékaře, který jim léky doporučil. Tato data potvrzují zá-

Tab. 5. Klinické nálezy

Hodnocený parametr	A (61)	NA (20)	p
Funkční třída NYHA – I + II	41 (67 %)	9 (45 %)	1
– III + IV	19 (33 %)	11 (55 %)	1
Ejekční frakce levé komory (%)	30 (25–40)	33 (26–45)	0,619
Systolický tlak krve (mmHg)	124 ± 15	137 ± 13	0,001
Diastolický tlak krve (mmHg)	75 ± 9	83 ± 11	0,002
Tepová frekvence (tep/minutu)	73 ± 13	82 ± 18	0,052
Tepová frekvence u pacientů s betablokátory (tep/minutu)	73 ± 12	94 ± 19	< 0,001
Hmotnost (kg)	92 ± 17	97 ± 18	0,346
Body mass index	30 (28–34)	33 (27–35)	0,371
Otoky	13 (21 %)	12 (60 %)	0,161
Chřípky	7 (11 %)	4 (20 %)	0,538

A – adherentní pacienti; NA – non-adherentní pacienti (počet zjištěný stanovením sérových hladin léků)
 Vyjádřeno jako medián (25.–75. percentil), průměr (prům. ± směrodatná odchylka) nebo jako počet (% z podskupiny A/NA).
 p – hodnota statistické významnosti rozdílu mezi A a NA pacienty (tučně uvedeny hodnoty statisticky významné)

Tab. 6. Laboratorní vyšetření

Hodnocený parametr	A (61)	NA (20)	p
NT-proBNP (pg/ml)	702 (296–2114)	744 (482–3456)	0,408
Kreatinin (umol/l)	128 (99–157)	119 (97–147)	0,494
Clearence kreatininu (ml/min)	47 (35–66)	55 (36–71)	0,437
Urea (mmol/l)	8,7 (7,2–11,6)	8,5 (5,9–10,79)	0,187
Cholesterol (mmol/l)	4,6 ± 1,2	5,0 ± 1,4	0,26
Cholesterol u pacientů užívajících statin (mmol/l)	4,2 ± 0,9	5,0 ± 1,6	0,178
Kalemie (mmol/l)	4,6 ± 0,5	4,7 ± 0,4	0,45
Kalemie při léčbě verospironem (mmol/l)	4,6 ± 0,4	4,6 ± 0,5	0,781
Glykovaný hemoglobin	53 (49–76)	48 (43–78)	0,434
Laboratorní hodnocení funkce štítné žlázy – neúčinná léčba	2 (22 %)	1 (25 %)	1
Warfarin – lék užívá	25 (41 %)	5 (25 %)	0,347
– terapeutické rozmezí (INR = 2–3)	14 (56 %)	2 (40 %)	1
– mimo terapeutické rozmezí	11 (44 %)	3 (60 %)	1
– neúčinná léčba (INR pod 2,0)	6 (24 %)	3 (60 %)	0,4

NT-proBNP – N-terminální fragment z pro-brain natriuretic peptide; INR – international normalized ratio; A – adherentní pacienti; NA – non-adherentní pacienti (počet zjištěný stanovením sérových hladin léků)
 Vyjádřeno jako medián (25.–75. percentil), průměr (prům. ± směrodatná odchylka) nebo jako počet (% z podskupiny A/NA).
 p – hodnota statistické významnosti rozdílu mezi A a NA pacienty (tučně uvedeny hodnoty statisticky významné)

Tab. 7. Pacientský dotazník

Otázka		A (61)	NA (20)	p
Jste spokojen/a s kvalitou Vašeho života?	ano/spíše ano	50 (82 %)	12 (60 %)	0,495
Byla by kvalita Vašeho života lepší, kdybyste nemusel/a užívat léky ?	ano/spíše ano	12 (20 %)	4 (20 %)	0,53
Ohodnoťte svůj zdravotní stav na stupnici (0–100 %)		65 (50–80)	50 (40–70)	0,052
Má na to, jak lék užíváte, vliv osobnost doporučujícího lékaře?	ano/spíše ano	46 (75 %)	15 (75 %)	1
Vysvětloval Vám v minulosti někdo, proč je důležité léky užívat?	ano/spíše ano	56 (92 %)	19 (95 %)	1
Kdo Vám připravuje léky?	sám	55 (90 %)	18 (90 %)	1,00
Používáte dávkovač na léky?	ano	30 (49 %)	11 (55 %)	0,653
Znáte počet druhů léků, které užíváte?	ano	39 (64 %)	7 (35 %)	1
Pamatujete si názvy léků, které užíváte?	ano všechny	30 (37 %)	8 (40 %)	0,17
Kolikrát denně užíváte léky?	1x	10 (16 %)	4 (20 %)	1
Je pro Vás lepší užívat léky jen 1 x denně ?	ano/spíše ano	33 (54 %)	13 (65 %)	1
Myslíte si, že užíváte příliš mnoho léků?	ano/spíše ano	16 (26 %)	9 (45 %)	1
Myslíte si, že má pro Vás smysl užívat léky pravidelně?	ano/spíše ano	60 (98 %)	20 (100 %)	1
Kolikrát týdně vynecháte některou dávku léku?	nikdy	50 (82 %)	15 (75 %)	0,53
	1x	5 (8 %)	5 (25 %)	1
	více než 1x	6 (10 %)	0	1
Kterou denní dávku většinou vynecháte?	nevynechávám	51 (84 %)	14 (70 %)	0,521
	ranní	0	2 (10 %)	1
	polední	5 (8 %)	2 (10 %)	1
	večerní	5 (8 %)	2 (10 %)	1
Má vzhled/velikost tablet vliv na to, jestli léky užíváte správně?	ano/spíše ano	4 (7 %)	2 (10 %)	1
Pocítujete nežádoucí účinky léků?	nikdy	30 (49 %)	8 (40 %)	0,67
	občas + pravidelně	11 (18 %)	6 (30 %)	1
Mají nežádoucí účinky léků vliv na to, jestli léky užíváte správně ?	ano/spíše ano	1 (2 %)	2 (10 %)	1
Míváte po léčbě nechutenství?	nikdy	44 (72 %)	11 (55 %)	0,362
	občas + pravidelně	5 (8 %)	2 (10 %)	1
V minulosti dokumentované nežádoucí účinky léků (dokumenace)		21 (34 %)	8 (40 %)	0,628

A – adherentní pacienti; NA – non-adherentní pacienti (počet zjištěných stanovením sérových hladin léků)

Vyžádáno jako medián (25.–75. percentil) nebo jako počet (% z podskupiny A/NA).

p – hodnota statistické významnosti rozdílu mezi A a NA pacienty (tučně uvedeny hodnoty statisticky významné)

sadní význam dlouhodobé spolupráce mezi lékařem a pacientem (38, 39).

Zdánlivě logický předpoklad, že užívání léků ve více denních dávkách povede k horší A než dávkování jedenkrát denně, byl potvrzen jen v některých studiích (40, 41), zatímco jiné jej u pacientů s CHSS i dalšími onemocněními jednoznačně nepotvrdily (31, 42, 43). Stejně tak užívání většího množství druhů léků zřejmě nemusí automaticky znamenat horší A (35). Na druhou stranu ale existují data prokazující příznivý vliv fixních kombinací léků (tj. dva nebo více léků v jedné tabletě) na A i na snížení počtu klinických příhod (44, 45, 46). V naší studii užívali A i NA pacienti stejné množství druhů léků a nelišil se ani počet těch, kteří léky užívali v jedné nebo více denních dávkách. Obdobný počet pacientů v obou skupinách

také považoval dávkování 1x denně za výhodnější.

Pacienti s CHSS často trpí dalšími chorobami, jako je např. diabetes mellitus (DM) nebo hyperlipoproteinémie, u kterých účinnost léčby hodnotíme běžnými laboratorními vyšetřeními. Mohli bychom předpokládat, že A k léčbě CHSS bude u těchto pacientů obdobná jako A k léčbě přidružených onemocnění (léky užívají ve stejnou denní dobu, některé jsou předepisovány stejným lékařem...). Nabízí se tak event. možnost predikovat A k léčbě CHSS např. hodnocením kontroly DM nebo hypercholesterolemie. Je známo, že horší adherence k léčbě DM je spojena s vyšší hladinou glykovaného hemoglobinu (HbA1c) (47, 48, 49). Obdobně je vyšší adherence k léčbě statiny spojena s nižšími sérovými hladinami celkového cholesterolu, LDL-cholesterolu,

triglyceridů a vyšší hladinou HDL-cholesterolu (39, 50, 51). V naší studii rozdíl hodnot HbA1c u diabetiků ani hladin cholesterolu u pacientů léčených statiny nedosáhl v porovnání obou skupin statistické významnosti. Nebyl nalezen rozdíl ani v počtu A a NA pacientů, kteří měli léčbou dobře kompenzovanou poruchu funkce štítné žlázy.

Další možností, jak posuzovat A k léčbě, by mohlo být hodnocení četností dosažených terapeutických hodnot protrombinované času (vyjadřováno jako INR) u pacientů léčených warfarinem. V našem souboru užívali A pacienti warfarin nesignifikantně častěji než NA. Mezi oběma skupinami nebyl nalezen statisticky významný rozdíl v četnosti terapeutických hodnot INR (INR 2–3) ani ve výskytu neúčinné (INR < 2) nebo nadměrné (INR > 3) léčby. Supraterapeutické INR (> 3) ale neměl žádný NA pacient, zatímco mezi A bylo zjištěno u 20 % pacientů. Také v retrospektivní studii italských autorů (52), hodnotící léčbu warfarinem u více než 10 tis. pacientů, bylo dosaženo terapeutického INR (2–3) pouze přibližně u poloviny pacientů a i u těch, kteří byli hodnoceni jako A (užily více než 90 % léků), bylo pouze 60 % hodnot terapeutických. Hodnoty protrombinového času jsou ovlivňovány mnoha faktory (genetika, věk, pohlaví, dieta, lékové interakce, alkohol, probíhající interkurentní nebo chronické onemocnění (játra, štítná žláza, pravostranné srdeční selhání, nádorová onemocnění)) (53). Jednotlivé šarže Warfarinu se také mohou lišit poměrem enantiomerů S a R, a tím může být rozdílná i účinnost léku (54). Hodnota INR mimo terapeutické rozmezí tak zřejmě nemusí znamenat jen NA k léčbě warfarinem.

Závěr

Subjektivní hodnocení adherence k léčbě je nepřesné. Non-adherenci je možno předpokládat u pacientů s CHSS, u kterých i při adekvátní léčbě přetrvávají vyšší hodnoty krevního tlaku a také u pacientů, kteří mají při léčbě betablokátory vyšší tepovou frekvenci. Non-adherenci je u těchto pacientů možno potvrdit nebo vyloučit stanovením sérových hladin užívaných léků.

Za hlavní limitaci práce je možno považovat velikost souboru, protože malý počet pacientů limituje možnost analýzy vztahu některých méně četných faktorů k lékové adherenci.

Práce byla podpořena z výzkumného projektu

PRVOUK 037/03.

LITERATURA

1. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal* 2016; 37: 2129–2200.
2. Riles EM, Jain AV, Fendrick AM. Medication Adherence and Heart Failure. *Curr. Cardiol. Rep.* 2014; 16: 458.
3. Hamdidouche I, Jullien V, Boutouyrie P, Billaud E, Azizi M and Laurent S. Drug adherence in hypertension: from methodological issues to cardiovascular outcomes. *Journal of Hypertension* 2017; 35: 1133–1144.
4. Gislason GH, Rasmussen JN, Abildstrom SZ, et al. Persistent Use of Evidence-Based Pharmacotherapy in Heart Failure Is Associated With Improved Outcomes. *Circulation* 2007; 116: 737–744.
5. Fitzgerald AA, Powers JD, Ho PM, et al. Impact of Medication Nonadherence on Hospitalizations and Mortality in Heart Failure. *J. Cardiac. Fail.* 2011; 17: 664–669.
6. Zhang Y, Wu SH, Fendrick AM and Baicker K. Variation in Medication Adherence in Heart Failure. *JAMA Intern. Med.* 2013; 173(6): 468–470.
7. Yoo BS, Oh J, Hong BK, et al. Survey of Guideline Adherence for Treatment of Systolic Heart Failure in Real World (SUGAR): A Multi-Center, Retrospective, Observational Study. *PLoS. ONE* 2014; 9: 1–7.
8. Hood SR, Giazzon AJ, Seamon G, et al. Association Between Medication Adherence and the Outcomes of Heart Failure. *Pharmacotherapy* 2018; 38(5): 539–545.
9. Granger BB, Swedberg K, Ekman I, et al. Adherence to candesartan and placebo and outcomes in chronic heart failure in the CHARM programme: doubleblind, randomised, controlled clinical trial. *Lancet* 2005; 366: 2005–2011.
10. Ceral J, Habrdova V, Vorisek V, Bima M, Pelouch R and Solar M. Difficult-to-control arterial hypertension or uncooperative patients? The assessment of serum antihypertensive drug levels to differentiate non-responsiveness from non-adherence to recommended therapy. *Hypertension Research* 2011; 34: 87–90.
11. Florczak E, Tokarczyk B, Warchol-Celińska E, et al. Assessment of adherence to treatment in patients with resistant hypertension using toxicological serum analysis. A subgroup evaluation of the RESIST-POL study. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2015; 125(1–2): 65–72.
12. Avataneo V, De Nicolò A, Rabbia F, et al. Therapeutic drug monitoring-guided definition of adherence profiles in resistant hypertension and identification of predictors of poor adherence. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2018; 84: 2535–2543.
13. Strauch B, Petrak O, Zelinka T, et al. Precise assessment of noncompliance with the antihypertensive therapy in patients with resistant hypertension using toxicological serum analysis. *Journal of Hypertension* 2013; 31: 2455–2461.
14. Jung O, Gechter JL, Wunder C, et al. Resistant hypertension? Assessment of adherence by toxicological urine analysis. *Journal of Hypertension* 2013; 31: 766–774.
15. Tomaszewski M, White Ch, Patel P, et al. High rates of non-adherence to antihypertensive treatment revealed by high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry (HP LC-MS/MS) urine analysis. *Heart* 2014; 100(11): 855–861.
16. Šíma M, Vodička M, Marešová V, Šálek T, Čabala R, Slanař O. Adherence with perindopril therapy: a pilot study using therapeutic drug monitoring of perindoprilat and an evaluation of the clearance estimation. *Int. J. Clin. Pharm.* 2017; 39: 1095–1100.
17. Pandey A, Raza F, Velasco A, et al. Comparison of Morisky Medication Adherence Scale with therapeutic drug monitoring in apparent treatment-resistant hypertension. *Journal of the American Society of Hypertension* 2015; 9: 420–426.
18. Solar M, Pelouch R, Vorisek V, Furmanova V, Ceral J. Serum drug levels to diagnose non-adherence in acute decompensated heart failure. *Biomed. Pap. Med. Fac. Univ. Palacky Olomouc Czech Repub.* 2016; 160(2): 244–247.
19. Van Onzenoort HA, Verberk WJ, Kessels AG et al. Assessing Medication Adherence Simultaneously By Electronic Monitoring And Pill Count In Patients With Mild-To-Moderate Hypertension. *Am. J. Hypertens.* 2010; 23(2): 149–154.
20. Maurer HH. Multi-analyte procedures for screening for and quantification of drugs in blood, plasma, or serum by liquid chromatography-single stage or tandem mass spectrometry (LC-MS or LC-MS/MS) relevant to clinical and forensic toxicology. *Clin. Biochem.* 2005; 38: 310–318.
21. Kolocouri I, Dotsikas Y, Apostolou C, Kousoulos C and Loukas YL. Simultaneous determination of losartan, EXP-3174 and hydrochlorothiazide in plasma via fully automated 96-well-format-based solid-phase extraction and liquid chromatography-negative electrospray tandem mass spectrometry. *Anal. Bioanal. Chem.* 2007; 387: 593–601.
22. Zeller A, Taegtmeyer A, Martina B, Battegay E, Tschudi P. Physician's Ability to Predict Patient's Adherence to Antihypertensive Medication in Primary Care. *Hypertens. Res.* 2008; 31: 1765–1771.
23. Zullig LL, Mendys P, Bosworth HB. Medication adherence: A practical measurement selection guide using case studies. *Patient Education and Counseling* 2017; 100: 1410–1414.
24. Gupta P, Patel P, Strauch B, et al. Biochemical Screening for Nonadherence Is Associated With Blood Pressure Reduction and Improvement in Adherence. *Hypertension* 2017; 70: 1042–1048.
25. Kociánová E, Václavík J, Tomková J, et al. Heart rate is a useful marker of adherence to betablocker treatment in hypertension. *Blood Pressure* 2017; 26: 311–318.
26. Kronish IM, Lynch AJ, Oparil S, et al. The Association Between Antihypertensive Medication Nonadherence and Visit-to-Visit Variability of Blood Pressure. *Hypertension* 2016; 68: 39–45.
27. Fiuzat M, Wojdyla D, Pina I et al. Heart Rate or Beta-Blocker Dose? Association With Outcomes in Ambulatory Heart Failure Patients With Systolic Dysfunction. *JACC: Heart Failure* 2016; 4: 109–115.
28. Cubbon R, Ruff N, Groves D, et al. Ambulatory heart rate range predicts mode-specific mortality and hospitalisation in chronic heart failure. *Heart* 2016; 102: 223–229.
29. Corrao G, Parodi A, Nicotra F, et al. Better compliance to antihypertensive medications reduces cardiovascular risk. *J. Hypertens* 2011; 29: 610–618.
30. Krousel-Wood M, Joyce C, Holt E et al. Predictors of decline in medication adherence: results from the cohort study of medication adherence among older adults. *Hypertension* 2011; 58: 804–810.
31. Mathes T, Jaschinski T and Pieper D. Adherence influencing factors – a systematic review of systematic reviews. *Archives of Public Health* 2014; 72: 37.
32. Kayibanda JF, Girouard C, Grégoire JP, Demers E, Moisan J. Adherence to the evidence-based heart failure drug treatment: Are there sex-specific differences among new users? *Research in Social and Administrative Pharmacy* 2018; 14: 915–920.
33. Krueger K, Botermann L, Schorr SG, Griesse-Mammen N, Laufs U and Schulz M. Age-related medication adherence in patients with chronic heart failure: A systematic literature review. *International Journal of Cardiology* 2015; 184: 728–735.
34. Murphy GK, McAlister FA, Eurich DT. Cardiovascular Medication Utilization and Adherence Among Heart Failure Patients in Rural and Urban Areas: A Retrospective Cohort Study. *Canadian Journal of Cardiology* 2015; 31: 341–347.
35. Oosterom-Calo R, van Ballegooijen AJ, Terwee CB, et al. Determinants of adherence to heart failure medication: a systematic literature review. *Heart Fail Rev* 2013; 18(4): 409–427.
36. Custodis F, Rohlehr R, Wachter A, Böhm M, Schulz M, Laufs U. Medication knowledge of patients hospitalized for heart failure at admission and after discharge. *Patient Preference and Adherence* 2016; 10: 2333–2339.
37. Noureldin M, Plake KS, Morrow DG, Tu W, Wu J, Murray MD. Effect of Health Literacy on Drug Adherence in Patients with Heart Failure. *Pharmacotherapy* 2012; 32(9): 819–826.
38. Mahmoudian A, Zamani A, Tavakoli N, Farajzadegan Z, Fathollahi-Dehkordi F. Medication adherence in patients with hypertension: Does satisfaction with doctor-patient relationship work? *J Res Med Sci* 2017; 22: 48.
39. Vupputuri S, Joshi PJ, Kilpatrick R, et al. LDL Cholesterol Response and Statin Adherence Among High-Risk Patients Initiating Treatment. *Am J Manag Care* 2016; 22(3): e106–e115.
40. Frishman WH. Importance of medication adherence in cardiovascular disease and the value of once-daily treatment regimens. *Cardiol Rev.* 2007; 15(5): 257–263.
41. Kardas P. Comparison of patient compliance with once-daily and twice-daily antibiotic regimens in respiratory tract infections: results of a randomized trial. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2007; 59: 531–536.
42. Undelson JE, Pressler SJ, Sackner-Bernstein J, et al. Adherence With Once Daily Versus Twice Daily Carvedilol in Patients with Heart failure: the Compliance And Quality of Life Study Comparing Once-Daily Controlled-Release Carvedilol CR and Twice-Daily Immediate-Release Carvedilol IR in Patients with Heart Failure (CASPER) Trial. *J Card Fail.* 2009; 15(5): 385–393.
43. Pasma A, Van't Spijker A, Hazes JM, Busschbach JJ and Luime JJ: Factors associated with adherence to pharmaceutical treatment for rheumatoid arthritis patients: A systematic review. *Semin Arthritis Rheum.* 2013; Epub 2013/01/29.
44. Verma AA, Khuu W, Tadrus M, Gomes T, Mamdani MM. Fixed-dose combination antihypertensive medications, adherence, and clinical outcomes: A population-based retrospective cohort study. *PLoS Med* 2018; 15(6): e1002584.
45. Cimmaruta D, Lombardi N, Borghi C, Rosano G, Rossi F and Mugelli A. Polypill, hypertension and medication adherence: The solution strategy? *International Journal of Cardiology* 2018; 252: 181–186.
46. Chapman RH, Yeaw J, Roberts CS. Association between adherence to calcium-channel blocker and statin medications and likelihood of cardiovascular events among US managed care enrollees. *BMC Cardiovascular Disorders* 2010; 10: 29.
47. Doggrell SA and Warot S. The association between the measurement of adherence to anti-diabetes medicine and the HbA1c. *Int J Clin Pharm* 2014; 36: 488–497.
48. Andrade CS, Ribeiro GS, Santos CAST, Neves RCS, Moreira Jr ED. Factors associated with high levels of glycated haemoglobin in patients with type 1 diabetes: a multicentre study in Brazil. *BMJ Open* 2017; 7: e018094.
49. Caballero J, Ownby RL, Jacobs RJ, Pandya N, Hardigan PC, Ricabal LC. Predicting medication adherence in older Hispanic patients with type 2 diabetes. *Am J Health-Syst Pharm* 2018; 75: e194–201.
50. Grover A, Rehan HS, Gupta LK, Yadav M. Correlation of compliance to statin therapy with lipid profile and serum HMGCoA reductase levels in dyslipidemic patients. *Indian Heart Journal* 2017; 69: 6–10.
51. Vodonos A, Ostapenko I, Toledano R, et al. Statin adherence and LDL cholesterol levels. Should we assess adherence prior to statin upgrade? *European Journal of Internal Medicine* 2015; 26: 268–272.
52. Esposti LD, Sangiorgi D, Di Pasquale G, et al. Adherence to treatment and anticoagulation control in vitamin K antagonists-treated patients: an administrative databases analysis in a large Italian population. *Farmeconomia e percorsi terapeutici* 2011; 12(2): 53–59.
53. Moravec O, Hutrya M, Skála T, Táborský M. Terapie warfarinem a režimová opatření – mýty a fakta. *Interní Med.* 2011; 13(11): 431–435.
54. Product information: Coumarin (warfarin). Princeton, NJ: Bristol-Myers Squibb Co. (2010).