Nakolik závažný problém může představovat špatná adherence k doporučené léčbě při ischemické chorobě srdeční?

Otto Mayer Jr.

II. interní klinika, Univerzita Karlova/Lékařská fakulta a Fakultní nemocnice, Plzeň

Adherence k předepsané farmakoterapii představuje v posledních letech často skloňovaný termín ve většině lékařských oborů. Jmenovitě v oblasti sekundární prevence ischemické choroby srdeční a dalších vaskulárních chorob představuje adherence jeden ze zcela základních ukazatelů úspěšnosti léčby, dokonce i ve smyslu osudu pacienta.

Klíčová slova: farmakoterapie, sekundární prevence, vaskulární choroby.

How serious problem is poor adherence to treatment in coronary artery disease?

Adherence to prescribed pharmacotherapy has become a new paradigm in several areas of medicine. Particularly in secondary prevention of coronary heart disease and other vascular diseases, it represents one of the most important determinants of treatment success, even in terms of the patient's fate.

Key words: pharmacotherapy, secondary prevention, vascular diseases.

Pojem adherence je tradičně rezervován pro popis stavu, zdali pacient náležitě užívá předepsanou léčbu (resp. spíše v kolika procentech denních dávek ji užít zapomněl). Pokud ale přijmeme tezi, že základním cílem sekundární prevence ischemické choroby srdeční (ICHS) je snížení individuálního rizika recidivy kardiovaskulární příhody a zlepšení kvality života léčeného pacienta, je adherence komplementárně provázána s otázkou, zdali pacient léčbou dosáhl zamýšleného farmakodynamického účinku z hlediska předepsaných principů (doporučených cílových hodnot, náležité změny příslušného fyziologického parametru, atd.) (1). Takto asi například nelze označit za správně léčeného pacienta, který sice náležitě užívá předepsanou hypolipidemickou léčbu (statin), ale už ne v takové dávce, aby se tím dosáhlo poklesu LDL-cholesterolu k doporučené hodnotě. Podobně vzorně adherentní pacient s „rezistencí na clopidogrel“

(což je dnes poměrně snadno laboratorně prokazatelný stav) je ohrožen na životě prakticky stejně jako ten, co tuto léčbu zcela ignoruje. To, zdali bude dosaženo maximálního léčebného potenciálu sekundární prevence, tedy vyžaduje spolupráci „obou stran“. Pacient výsledkem ovlivňuje svou adherencí k předepsané léčbě či doporučeným nefarmakologickým opatřením (např. abstinencí od kouření) a jeho lékař zase tím, že léčbu vede tak, aby se dosáhlo maxima ve snaze o dosažení předepsaných léčebných cílů (1). Ošetřující lékař by ale navíc neměl ani přehlédnout přinejmenším „varovné symptomy“ non-adherence (či je dokonce bagatelizovat) a samozřejmě léčbu vést tak, aby pacienta co možná nejméně zatěžovala. Naopak kombinaci non-adherence a nedosažení předepsané cílové hodnoty lze asi označit za nejdůležitější **ovlivnitelný** rizikový faktor recidivy akutní kardiovaskulární příhody v sekundární prevenci ICHS.

Nakolik může non-adherence reálně ovlivnit individuální rizika pacienta?

K dispozici máme v tomto směru poměrně bohaté důkazy, a to i pro oblast sekundární prevence ICHS. Studie Choudhryho a kolegů (2) byla založena na registru více než 4 100 osob po infarktu myokardu a porovnávala riziko velké kardiovaskulární příhody či revaskularizace z hlediska adherence k základním předepisovaným lékovým skupinám (tj. statinům, betablokátorům a RAAS blokátorům (inhibitorům angiotensin-konvertujícího enzymu či receptoru pro angiotensin II)). Pacienti s náležitou adherencí ke všem třem lékovým skupinám, definovanou (dosti benevolentně) jako užití alespoň 80% předepsaných dávek průběhu šestiměsíčního monitorování, vykazovali asi 35% redukci rizika sledovaného endpointu oproti kontrolní skupině (tj. pacientům s obvyklou péčí), zatímco ti definovaní jako částečně adherentní (tj. s užíváním medikace v rozmezí 60–79%)

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

prof. MUDr. Otto Mayer Jr., CSc., mayero@fnplzen.cz

Centrum preventivní kardiologie, II. Interní klinika FN, E. Beneše 13, 301 00 Plzeň

Cit. zkr: Interv Akut Kardiol 2019; 18(3): 138–142

Článek přijat redakcí: 10. 5. 2019

Článek přijat po přepracování: 18. 6. 2019

Článek přijat k publikaci: 25. 6. 2019

a non-adherentní (tj. s méně než 60% užitím předepsané medikace) nevykazovali prakticky žádný benefit. Jiná analýza zase hodnotila efekt úplného vysazení medikace (tentokrát aspirin, statin a betablokátor) (3). Z celkového sledovaného počtu 1 521 pacientů po infarktu myokardu přestalo brát alespoň jednu tuto medikaci již po měsíci dosti neuvěřitelných 34% pacientů, kteří navíc již po roce sledování vykazovali o více než devět absolutních procent vyšší mortalitu (88,5% vs. 97,7%). Při porovnání relativního rizika byli pacienti, co vysadili všechny tři sledované lékové skupiny, vystaveni až 3,3x vyššímu riziku úmrtí po prvním roce, než ti co pokračovali v užívání všech těchto předepsaných léčiv. Velmi podobné důkazy kruciálního významu adherence k základní farmakoterapii v sekundární prevenci lze ale najít i v řadě dalších sledování. Meta-analýza z roku 2017 (4), realizovaná u více než 106 000 pacientů se stabilizovanou ICHS, prokázala v souhrnu, že náležitá adherence k tzv. evidence-based medikaci (tj. opět protidestičková léčba, betablokátor, RAAS blokátory a statiny) je provázána asi 44% redukcí celkové mortality či 39% redukcí rizika re-infarktu či re-hospitalizace z jiné kardiovaskulární příčiny, při srovnání se špatnou či úplnou non-adherencí (obr. 1). Ještě hrozivější důsledky může mít ale non-adherence ve speciálním případě neužívání duální antiagregační terapie u pacientů, jimž byl implantován lékový stent. V jedné observační studii bylo riziko trombózy ve stentu spojené s non-adherencí dokonce až 90x vyšší (!) (5). Méně dramatický, ale stále extrémně závažný výsledek, byl pozorován ve studii CHARISMA, kde vysazení clopidogrelu bylo provázáno více než čtyřnásobným rizikem úmrtí (a při srovnání s konvenčními rizikovými faktory se jednalo o zdaleka nejsilnější prediktor fatálního vyústění choroby) (6). Podobně zásadní vliv non-adherence na osud pacientů v sekundární prevenci může překvapit, je si ale nutno uvědomit, že non-adherentního pacienta lze snadno připodobnit tomu léčenému pouze placebem, tj. vystavenému „naturálnímu“ průběhu ICHS (kdy první rok po manifestaci infarktu přežije bez náležité léčby jen necelých 50% postižených osob).

Nakolik častý problém non-adherence v sekundární prevenci představuje?

Dostupná data se mohou poměrně zásadně lišit mezi populacemi, podle systému úhrady

zdravotní péče, způsobu jak byla non-adherence zjišťována a v neposlední řadě mezi lékovými skupinami. Například ve studiích hodnocených ve výše zmíněné systematické meta-analýze se non-adherence (definována jako užití méně než 80%, resp. méně než 75% jednotlivých denních dávek) v průměru pohybovala asi okolo 30%, ale její variance byla obrovská (mezi 8 a 60%) (4). Data z dostupných registrů vycházejí podobně pesimisticky, zvláště pokud propojují údaje o preskripci s reálným výdejem léku lékárnou. V registru EFFECT (7) si po čtyřech měsících od infarktu předepsané léky vůbec nevyzvedávalo 22% pacientů, zatímco v jiném registru činila přiznávaná non-adherence k alespoň jednomu z předepsaných léků po třech měsících od infarktu 28,3% (8). Je navíc evidentní, že adherence k doporučené medikaci může poměrně ostře klesat v čase se zvyšujícím se odstupem od infarktu myokardu. Takto například v registru z provincie Ontario zahrnujícím více než 22 000 osob po akutním koronárním syndromu činila adherence k léčbě statinem po dvou letech léčby již jen 40,1% (9), zatímco adherence k léčbě betablokátozem klesla za stejný čas v jiné studii k asi 55% (10).

Systematicky zjišťovaná data ohledně adherence v léčbě v sekundární prevenci u českých pacientů k dispozici nejsou (alespoň podle našich poznatků), ale určité údaje lze v tomto směru získat z dat projektu EUROASPIRE, zaměřeného na monitoraci úrovně sekundární prevence ve většině evropských zemí, včetně České republiky (11). Součástí vyšetřovacího protokolu byla v této studii také otázka, v kolika procentech případů zapomenou pacienti užít svou medikaci. Že k tomuto jevu dochází v jen maximálně desetině případů (neužitých denních dávek), udalo asi 22% pacientů, zatímco neužití až čtvrtiny všech dávek přiznalo jen 2% osob. Tyto údaje jsou však jen sebehodnocením pacientů, nemohli být nijak verifikovány a bezpochyby odrážejí skutečnost příliš optimisticky. Pravděpodobně ale u našich pacientů ve větší míře nedochází ke spontánnímu ukončení léčby (přínejmenším ne v takovém šokujícím poměru, jak to bylo referováno ve výše uvedených studiích ze Severní Ameriky). Například ve studii EURASPIRE V z 2016–2017 přestalo mezi propuštěním z hospitalizace pro akutní koronární syndrom a kontrolním vyšetřením v rámci studie (v průměru ≈ 1 rok poté) užívat statin jen 6,4% pacientů (12). K vysazení

betablokátoru došlo u 3,2%, RAAS blokátoru u 7,9% a k vysazení antiagregační či antikoagulační léčby jen u 2,2% pacientů (a tato již tak velmi nízká čísla navíc ještě zahrnují nejspíše i medicínsky odůvodnitelné případy ukončení léčby). Lze spekulovat, že důvodem takto velmi nízkého počtu ukončení léčby je do určité míry velmi „paternalistický“ (a mnohdy kritizovaný) systém zdravotní péče v ČR. Jak již ale bylo řečeno, ohledně non-adherence ve smyslu nedůsledného užívání předepsané medikace v sekundární prevenci žádná reálná data nemáme (a nečtiřme si v tomto směru žádné iluze!).

Jakou máme šanci v praxi non-adherenci zjistit?

Za určitý „zlatý standard“ se v tomto směru považuje stanovení hladin příslušného léčiva či jeho metabolitu v plazmě pacienta (tentoto přístup je nejvíce rozvinut u identifikace tzv. pseudo-rezistentních hypertoniků). Je fakt, že moderní metody kvantifikace plazmatických hladin léčiv (zejména kapalinová chromatografie s detektorem založeným na hmotnostní spektrometrii) umožňují celkem snadno paralelní stanovení mnoha analytů současně, a to i relativně cenově dostupně. Na druhé straně, na rozdíl od výzkumné problematiky se tato metoda pro rutinní použití v praxi příliš nehodí. Především její dostupnost je hrubě limitována (počet laboratoří, vybavených touto technologií, je v ČR minimální) a paušální stanovování hladin předepsané medikace k verifikaci jejího užívání by celkové náklady na léčbu zcela zásadně prodražovalo. Rutinnímu použití také brání dosti velká intra- i inter-individuální variabilita hladin příslušného léčiva v plazmě pacienta a k určení špatné adherence jsou tak třeba poměrně složité farmakokinetické modely (tj. stanovením hladiny léčiva lze sice asi odhalit, že pacient léčbu vůbec neužívá, ač toto tvrdí, ale již nikoliv, že ji sice užil dnes ráno před návštěvou u lékaře, ale v předchozím týdnu ani jednou!).

Sice méně exaktním, ale o to více použitelným přístupem k odhalení špatné adherence, je sledování farmakodynamického účinku příslušného léčiva. Tento přístup se specificky hodí právě pro oblast sekundární prevence ICHS, neboť prakticky všechna užívaná léčiva zde jsou zaměřena na dosti snadno měřitelný rizikový faktor či fyziologický projev (s určitou výhradou toto platí i pro antiagregační léčbu). Pokud

tedy např. zdvojnásobení dávky betablokátoru nevedlo u pacienta k alespoň určitému poklesu tepové frekvence, stává se non-adherence k této léčbě u příslušné osoby vysoce suspektní (tento sám o sobě logický předpoklad objektivně např. potvrdila nedávná studie Kociánové a kolegů, porovnávající hladiny betablokátorů a korespondující tepovou frekvenci (13)). Také pokud přijmeme v úvodu nastíněnou tezi, že ve speciálním případě sekundární prevence ICHS je třeba s adherencí provázet i nakolik příslušný pacient dosahuje náležité kontroly rizikového profilu, dává tento přístup ještě o to větší smysl (tj. pokud pacient přes léčbu statinem nedosáhl doporučené hodnoty LDL, signalizuje to buď že jeho léčba není dostatečně intenzivní a měla by tedy být nějak posílena či že předepsanou medikaci užívá nedůsledně, event. kombinace obého – v každém případě bychom ale měli nějak zasáhnout a situaci neakceptovat).

Posledním teoreticky velmi snadným a pro praxi použitelným přístupem je jednoduše porovnávat počty předepsané medikace (denních dávek) s časem, který mezi návštěvami příslušného pacienta uběhl. Pokud se tyto počty hrubě rozcházejí a pacientovi léčbu nepředepisuje někdo jiný, je non-adherence celkem nasnadě. Tento přístup může usnadnit např. pokud systémem, ve kterém recept předepisujeme, automaticky vypočítává, jak dlouho pacientovi léčba vydrží (na pracovišti autora je toto k dispozici s velmi dobrou praktickou zkušeností). Ještě ideálnější by bylo, kdyby bylo možno preskripci (vydání receptu) asociovat individuálně s informací, kolik příslušné medikace bylo pacientovi reálně vydáno lékárnou. Toto by měl teoreticky umožnit tzv. elektronický recept, pokud by ovšem bylo možné zpětně u příslušného pacienta nahlédnout do jeho individuálního záznamu o vydání léku lékárnou (lze jen vyjádřit podiv, že tuto funkci, jako vlastně žádnou jinou kromě jednosměrného plnění databáze vydaných léků, drazé pořízený systém elektronického receptu, nemá). Lze jistě namítnout, že někteří pacienti si léčbu sice vyzvednou, ale pak již neužívají a pouze hromadí doma. Tomuto lze ale alespoň částečně předejít tak, že pacienta instruujeme, aby nám vždy k plánované návštěvě sepsal, kolik a kterých léků má doma k dispozici. Podle zkušeností autora tento snadný způsob, jak odhalit non-adherenci překvapivě dobře funguje (s výjimkou asi naprosté minority

těch, kteří léčbu neberou záměrně a udávají schválně zkreslené údaje).

Jaké jsou nejběžnější mechanizmy non-adherence a jak je lze řešit?

Základní zdroje non-adherence shrnuje tabulka 1. Jako nejčastěji udávaná příčina non-adherence k předepsané medikaci jsou uváděny ekonomické důvody; je fakt že adherence k farmakoterapii velmi úzce souvisí s ekonomikou daného regionu, resp. se hluboce propadá v chudších společnostech (14). Na druhé straně, tento problém u nás přinejmenším v oblasti sekundární prevence ICHS fakticky odpadá, neboť všechny základní substance jsou plně hrazeny ze zdravotního pojištění (a když si dáme trochu práce s výběrem jednotlivých preparátů, lze reálně dosáhnout i nulového doplatku).

Málo početnou skupinu non-adherentních pacientů představují ti, co léčbu neužívají zcela záměrně, a to buď účelově (např. ve snaze získat invalidní důchod či odškodnění od zaměstnavatele), z důvodu přesvědčení, že jim jakákoliv léčba ve finále škodí či v rámci nějaké psychické anomálie (může se jednat až o těžkou duševní poruchu, kdy motivaci pacienta pochopit prakticky nelze a pomoci mu ještě méně). Špatnou adherencí jsou ale spojeny i méně závažné abnormality duševního zdraví, jako třeba mírná deprese či stresové poruchy po

infarktu myokardu a měli bychom na ní tedy v těchto daleko častějších případech myslet (např. přinejmenším projevy depresivního ladění mělo v našich souborech 20–25 % pacientů po infarktu myokardu).

Již daleko čtenější skupinu představují pacienti s nesnášenlivostí či pseudo-nesnášenlivostí dané medikace. Je celkem jasné, že i medikace užívaná v sekundární prevenci může mít své nežádoucí účinky a že tyto jsou spojeny s nižší adherencí (takto byl např. prokázán vztah mezi mírnými krvácivými komplikacemi antiagregační léčbou, non-adherencí a následnými trombotickými komplikacemi ve studii CHARISMA (6)). Za této situace je vhodné léčbu buď změnit na lépe tolerovanou alternativu (samozřejmě pokud existuje) či pacienta přesvědčit, že závažnost těchto drobných nežádoucích účinků je zcela nesrovnatelná s rizikem spojeným s vysazením příslušné léčby (a zde není místo situaci jakkoliv „přikrášlovat“ či bagatelizovat – např. občasná spontánní tvorba drobných podkožních hematomů je sice možná obtěžující a pacienta může vydesit, ale co do následků zcela nesrovnatelná např. s trombózou ve stentu).

Poslední skupina je asi nejpočetnější, a to pacienti, kteří neužívají léčbu náležitě z prosté nedůslednosti, tedy, že buď zapomenou nebo to nepovažují za zase tak důležité. K této skupině lze asi přiřadit i pacienty, kteří nevěří, že situace dospěla tak daleko (tj. že musí každodenně uží-

Tab. 1. Základní zdroje non-adherence k předepsané léčbě

Na straně společnosti
Zeměpisná oblast, rasa, etnikum Kulturní zvyklosti, předsudky a zažitá představa Neopodstatněné šířené varovné zprávy (např. o nebezpečnosti určitého typu medikace) Celková socioekonomická úroveň společnosti
Na straně zdravotnického systému
Stupeň úhrady příslušného preparátu Existence a dostupnost nástroje spolehlivého screeningu Rozvinutost sítě zdravotnické péče a podpůrné infrastruktury
Na straně předepisujícího lékaře
Ochota se touto otázkou vůbec zabývat Edukace a komunikace s pacientem Zvolené léčebné schéma, polypragmatizace Přehlížení varovných příznaků non-adherence
Na straně pacienta
Věk, pohlaví Vzdělání, socioekonomický status Akceptace svého zdravotního stavu a nutnosti užívání léčby, nízká motivace Špatná subjektivní snášenlivost léčby Duševní stav a ladění pacienta (např. přítomnost deprese), abúzus návykových substancí Účelové jednání
Na straně léčiva
Složitost léčebného schématu Frekvence nežádoucích účinků Ekonomická náročnost léčiva pro pacienta

Obr. 1. Význam adherence u pacientů s ICHS užívajících sekundárně preventivní léčbu

vat léky) a neužívání léčby je jejich podvědomá obrana před akceptováním vlastní chronické nemoci („... léky užívají ti, co jsou nemocní, ale já si tak nepřipadám...“). Sekundární prevence ICHS je v tomto případě zřejmě navíc poměrně specifická, protože léčené parametry (rizikové faktory) pacienta sami o sobě nijak neobtěžují. Prvním a nezbytným krokem náležitě adherence je tedy pacienta o nutnosti trvalého a důsledného užívání léku srozumitelně edukovat. A opět zde není důvod pro nadměrně kulantní podávání faktů (klidně lze sdělit zcela přímo a jednoduše, např. „...léčbu musíte užívat každý den, jinak se infarkt bude pravděpodobně opakovat, a tentokrát ho již nemusíte přežít...“) či pasivně fakt non-adherence akceptovat („no, občas na tablety zapomenou, ale to se asi moc neděje“). Druhým podstatným krokem je pacientovi léčbu a její užívání co možná nejvíce usnadnit. Již elementární zásobník na léky (kam si pacient denní dávky předpřipravuje) může hodně pomoci, se zcela minimálními náklady. Snadno dostupné jsou také např. mobilní aplikace, pacientovi nutnost užití léčby signalizující (i když toto bude asi šířeji použitelné až pro „nastupující generace“ kardiaků). Do praxe již ale pronikly i „high-tech“ systémy zaznamenávající, že např. tableta opustila blistr nebo lahvičku, či dokonce celé automatické vydavače léků (Obr. 2).

Asi nejzásadnějším v současné době již dostupným opatřením ke zlepšení adherence je ale pacientovi co možná nejvíce léčbu zjednodušit ve smyslu počtu požitých tablet pomocí fixních kombinací. Již koncem 90. let byl epidemiology formulován teoretický koncept tzv. „polypill“. Původní myšlenka však byla koncipována pro potřeby primární prevence, kdy by všem osobám od určitého věku (hovořilo se o 55 letech) byla paušálně předepsána jedna pilulka obsahující všechny látky s prokázaným preventivním účinkem (o složení se dosti polemizovalo, ale vždy měl „polypill“ celkem pochopitelně zahrnovat statin). Tento koncept do praxe (asi z dobrých důvodů) nikdy uveden nebyl, ale místo toho se objevily fixní kombinace léčiv. Pro hypertoniky zatím máme k dispozici až trojkombinaci antihypertenziv, dále pak bohatě dvojkombinaci antihypertenziv a antidiabetik (plus několik málo dvojkombinací hypolipidemik) či dokonce i trojkombinace hypolipidemik + antihypertenziva (statin + RAAS blokátor + BKK). Pro pacienty po infarktu myokardu nebo se stabilní ICHS v rámci sekundární prevence je možné využít fixní kombinaci beta-blokátoru a ACE inhibitoru (např. bisoprolol + perindopril). Jakýsi „polypill pro sekundární prevenci“ bohužel ale zatím neexistuje (což je škoda, protože terapie v sekundární prevenci ICHS má dosti

paušální charakter a o tuto formu si vysloveně říká). Ostatně i recentní Doporučení již vysloveně preferují fixní kombinace jak pro léčbu hypertoniků (15), tak i pro pacienty v sekundární prevenci infarktu myokardu (16).

Je celkem jasné, že pro pacienta je pohodlnější užívat méně tablet a nelze pominout ani určitý podprahový psychologický benefit („...ten, kdo užívá méně tablet, je zdravější, než ten, kdo jich musí užívat více...“ – i když fakticky je toto tvrzení samozřejmě nesmysl, subjektivně je to takto mnohdy pacienti vnímáno). Existují ale i poměrně přesvědčivé důkazy superiority fixních kombinací nad těmi volnými (tj. oddělenými tabletami). Především je prokázáno, že celková adherence obecně klesá s počtem předepsaných tablet a že naopak prosté snížení počtu tablet vedlo paradoxně spíše ke zlepšení zdravotního stavu (ve smyslu symptomů, kvality života, vnímání zdravotního stavu, ale dokonce i některých objektivních ukazatelů) (17). Již klasická meta-analýza z roku 2010 prokázala, že adherence je u fixních kombinací asi o 20% vyšší, než je tomu u kombinací volných (18) (a tento výsledek byl znovu potvrzen v loňském roce v jiné podobné meta-analýze (19)). Existují ale i důkazy lepší antihypertenzní účinnosti fixní kombinace oproti ekvivalentní léčbě ve volné kombinaci (20) a podobně máme k dispozici meta-analýzu prokazující, že fixní kombinace antidiabetik byla spojena s optimálnější kontrolou parametrů glukozového metabolismu (21). Za asi nejslibnější důkaz lze ale v tomto směru označit studii Simonse a kolegů, kteří prokázali na souboru asi 3 100 hypertoniků, že fixní kombinace perindoprilu s amlodipinem byla provázena nejen lepší dlouhodobou perzistencí na léčbě (adherencí) než volná kombinace stejných preparátů, ale dokonce i takřka dvojnásobně nižším rizikem úmrtí během sledování. Fixní kombinace mají samozřejmě i své určité nevýhody (asi nej-

Obr. 2. Příklady, jak je možné zlepšit adherenci s doporučenou léčbou: a) mobilní aplikace propojená s hodinkami, b) zásobník/dávkovač na léky, c) automatický vydavač na léky, d) mobilní aplikace, e) snížení počtu tablet pomocí fixních kombinací

vážnější je, že v případě non-adherence pacient náhle neužívá více preparátů najednou), ale jak se tedy zdá, pozitivní oproti volným kombinacím objektivně převažují.

Závěrem je tedy možno konstatovat, že non-adherence k předepsané léčbě představuje u pacientů v sekundární prevenci poměrně zásadní medicínský problém, v nezanedbatelné míře

spojeným i s rizikem předčasného úmrtí či nefatální recidivy kardiovaskulární příhody. Zkušenosti a i objektivní důkazy ale prokazují, že ani tato výzva není v klinické praxi nepřekonatelná.

LITERATURA

1. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Capotano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts): Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). Eur J Prev Cardiol 2016; 23(11): Np1–np96.
2. Choudhry NK, Glynn RJ, Avorn J, Lee JL, Brennan TA, Reisman L, et al. Untangling the relationship between medication adherence and post-myocardial infarction outcomes: medication adherence and clinical outcomes. Am Heart J 2014; 167(1): 51–58.e55.
3. Ho PM, Spertus JA, Masoudi FA, Reid KJ, Peterson ED, Magid DJ, et al. Impact of medication therapy discontinuation on mortality after myocardial infarction. Arch Intern Med 2006; 166(17): 1842–1847.
4. Du L, Cheng Z, Zhang Y, Li Y, Mei D. The impact of medication adherence on clinical outcomes of coronary artery disease: A meta-analysis. Eur J Prev Cardiol 2017; 24(9): 962–970.
5. Iakovou I, Schmidt T, Bonizzi E, Ge L, Sangiorgi GM, Stankovic G, et al. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. Jama 2005; 293(17): 2126–2130.
6. Collet JP, Montalescot G, Steg PG, Steinhilb SR, Fox KA, Hu TF, et al. Clinical outcomes according to permanent discontinuation of clopidogrel or placebo in the CHARISMA trial. Arch Cardiovasc Dis 2009; 102(6–7): 485–496.
7. Jackevicius CA, Li P, Tu JV. Prevalence, predictors, and out-

- comes of primary nonadherence after acute myocardial infarction. Circulation 2008; 117(8): 1028–1036.
8. Melloni C, Alexander KP, Ou FS, LaPointe NM, Roe MT, Newby LK, et al. Predictors of early discontinuation of evidence-based medicine after acute coronary syndrome. Am J Cardiol 2009; 104(2): 175–181.
9. Jackevicius CA, Mamdani M, Tu JV. Adherence with statin therapy in elderly patients with and without acute coronary syndromes. Jama 2002; 288(4): 462–467.
10. Akincigil A, Bowblis JR, Levin C, Jan S, Patel M, Crystal S. Long-term adherence to evidence based secondary prevention therapies after acute myocardial infarction. J Gen Intern Med 2008; 23(2): 115–121.
11. Mayer O, Bruthans J, Ryček M. Změny úrovně sekundární prevence ischemické choroby srdeční mezi lety 1995 a 2017. Vnitř Lek 2018; 64: 1190–1199.
12. Vorlíčková P, Mayer O, Bruthans J, Seidlerová J, Gležinský J, Mateřánková M, et al. The changes in achievement of target LDL-cholesterol levels between 2006 and 2017 in Czech patients with chronic coronary heart disease. CorVasa 2018, June 6, doi.org/10.1016/j.crvasa.2018.05.002
13. Kocianova E, Vaclavik J, Tomkova J, Ondra P, Jarkovsky J, Benesova K, et al. Heart rate is a useful marker of adherence to beta-blocker treatment in hypertension. Blood Press 2017; 26(5): 311–318.
14. Yusuf S, Islam S, Chow CK, Rangarajan S, Dagenais G, Diaz R, et al. Use of secondary prevention drugs for cardiovascular disease in the community in high-income, middle-income, and low-income countries (the PURE Study): a prospective epidemiological survey. Lancet 2011; 378(9798): 1231–1243.
15. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M,

- Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J 2018; 39(33): 3021–3104.
16. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Buiccarelli-Ducci C, Bueno H, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2018; 39(2): 119–177.
17. Richter A, Anton SF, Koch P, Dennett SL. The impact of reducing dose frequency on health outcomes. Clin Ther 2003; 25(8): 2307–2335; discussion 2306.
18. Gupta AK, Arshad S, Poulter NR. Compliance, safety, and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis. Hypertension 2010; 55(2): 399–407.
19. Du LP, Cheng ZW, Zhang YX, Li Y, Mei D. The impact of fixed-dose combination versus free-equivalent combination therapies on adherence for hypertension: a meta-analysis. J Clin Hypertens (Greenwich) 2018; 20(5): 902–907.
20. Kumagai N, Onishi K, Hoshino K, Nakamori S, Kitai T, Yazu T, et al. Improving drug adherence using fixed combinations caused beneficial treatment outcomes and decreased health-care costs in patients with hypertension. Clin Exp Hypertens 2013; 35(5): 355–360.
21. Han S, Iglay K, Davies MJ, Zhang Q, Radican L. Glycemic effectiveness and medication adherence with fixed-dose combination or coadministered dual therapy of antihyperglycemic regimens: a meta-analysis. Curr Med Res Opin 2012; 28(6): 969–977.

SLEDUJTE NÁS NA TWITTERU

@MedicalSolen

časopisy / konference

twitter.com/
@MedicalSolen

Nenechte si ujít aktuální informace o možnostech postgraduálního vzdělávání lékařů a lékárníků