

Klinická farmakologie a farmacie

2024

1

www.solen.cz | www.klinickafarmakologie.cz | ISSN 1803-5353 | Ročník 38 | 2024

EDITORIAL

Betablokátory a KV onemocnění – kontroverze 2023

PŮVODNÍ PRÁCE

Pochybení vyskytující se při podání léčiv sestrou hospitalizovaným pacientům:
observačně-intervenční studie

HLAVNÍ TÉMA – ADHERENCE K FARMAKOTERAPII

Medication adherence – the way to understand patients

Hypertenzná choroba v kontexte adherence a nonadherence k léčbě

Adherence k léčbě u chronických plicních chorob se zaměřením na CHOPN

Efektivní intervence ke zvýšení adherence k inhalační terapii pacientů
s bronchiálním astmatem

FARMAKOLOGICKÝ PROFIL

Farmakologický profil mavakamtenu v léčbě hypertrofické obstrukční
kardiomyopatie

Čtvrtstoletí zkušeností se vzděláváním lékařů

Při **on-line** vzdělávání
jsme zaregistrovali
31 960 lékařů

Počet **zobrazení**
webových stránek
našich časopisů je
959 120 za měsíc

Spustili jsme
podcasty
**Hovory
o medicíně**



Uspořádali jsme
**1 140 kongresů
a seminářů**



V našich časopisech
jsme vydali **16 523**
odborných článků

Nevěnujeme
se jen práci.
V Solenu se
narodilo **45 dětí**

Řekli o nás...

Podívejte se na krátká videa
se zkušenostmi těch, kteří s námi
spolupracují od samého začátku →

www.solen.cz



 **SOLEN**
let s vámi

SLOVO ÚVODEM

- 4** Eva Češková
Problematika adherence k farmakoterapii z pohledu psychiatra

EDITORIAL

- 5** Jiří Vítovec, Monika Špinarová
Betablokátory a kardiovaskulární onemocnění – kontroverze 2023

PŮVODNÍ PRÁCE

- 9** Kateřina Malá-Ládová, Josef Malý, Ondřej Tesař, Martin Doseděl, Iva Brabcová, Hana Hajduchová, Martin Červený, Radka Prokešová, Ivana Chloubová, Jiří Vlček, Valerie Tóthová
Pochybení vyskytující se při podání léčiv sestrou hospitalizovaným pacientům: observačně-intervenční studie

HLAVNÍ TÉMA – ADHERENCE K FARMAKOTERAPII

- 15** Patricia Schnorrerová, Petra Matalová, Martin Wawruch
Medication Adherence – the way to understand patients
- 22** Iveta Ondriová, Terézia Fertalová, Lívia Hadašová
Hypertenzná choroba v kontexte adherence a nonadherence k léčbě
- 26** Martin Poruba
Adherence k léčbě u chronických plicních chorob se zaměřením na CHOPN
- 31** Karolína Nálevková, Tereza Hendrychová, Vladimír Koblížek, Vratislav Sedlák, Josef Malý
Efektivní intervence ke zvýšení adherence k inhalační terapii pacientů s bronchiálním astmatem

FARMAKOLOGICKÝ PROFIL

- 38** Marek Lapka
Farmakologický profil mavakamtenu v léčbě hypertrofické obstrukční kardiomyopatie

KLINICKÁ FARMAKOLOGIE A FARMACIE ROČNÍK 38, 2024, ČÍSLO 1 TIRÁŽ

Šéfredaktor: doc. MUDr. Karel Urbánek, Ph.D.

Redakční rada: prof. RNDr. Pavel Anzenbacher, DrSc., Olomouc, doc. MUDr. Regina Demlová, Ph.D., Brno, PharmDr. Daniela Fialová, Ph.D., Praha, prof. MUDr. Milan Grundmann, CSc., Ostrava, MUDr. Helena Glasová, Ph.D., Bratislava, doc. MUDr. Marián Hajdúch, Ph.D., Olomouc, doc. Ing. Jaroslav Chládek, Ph.D., Hradec Králové, doc. MUDr. Ivana Kacířová, Ph.D., Ostrava, prof. MUDr. Milan Kolář, Ph.D., Olomouc, prof. MUDr. Jan Krejsek, CSc., Hradec Králové, prof. MUDr. Milan Křiška, DrSc., Bratislava, prof. MUDr. Vladimír Mihál, CSc., Olomouc, prof. Momir Mikov, MD, Ph.D., Novi Sad, prof. MUDr. Jaroslav Opavský, CSc., Olomouc, MUDr. David Suchý, Ph.D., Plzeň, doc. MUDr. Karel Urbánek, Ph.D., Olomouc, doc. MUDr. Jitka Patočková, Ph.D., Praha, prof. MUDr. Martin Wawruch, Ph.D., Bratislava.

Poradní sbor: prof. MUDr. Jan Filipovský, CSc., Plzeň, prof. MUDr. Jozef Glasa, CSc., Bratislava, doc. MUDr. Ladislav Hess, DrSc., Praha, doc. MUDr. Jiří Hovorka, CSc., Praha, prof. MUDr. Jaroslav Jezdinský, CSc., Olomouc, PharmDr. Blanka Kořístková, Ph.D., Ostrava, doc. RNDr. Jozef Kolář, CSc., Brno, doc. MUDr. Karel Němeček, CSc., Praha, doc. MUDr. Zoltán Paluch, Ph.D., MBA, Praha, doc. MUDr. Petr Petr, Ph.D., České Budějovice, doc. MUDr. Jan Příborský, CSc., Praha, doc. MUDr. Jarmila Rulcová, CSc., Brno, MUDr. Jan Strojil, Ph.D., Olomouc, MUDr. Klára Soboňová, Ph.D., Nové Zámky, MUDr. Josef Šedivý, CSc., Praha, prof. MUDr. Jan Švihovec, DrSc., Praha, prof. MUDr. Tomáš Trnovec, DrSc., Bratislava, prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc., Brno, prof. RNDr. Jiří Vlček, CSc., Hradec Králové, prof. MUDr. Pavel Weber, CSc., Brno

Vydavatel:
SOLEN, s.r.o., Lazecká 297/51, 779 00 Olomouc, IČ 25553933

Adresa redakce:
SOLEN, s.r.o., Lazecká 297/51, 779 00 Olomouc
tel: 582 397 407, fax: 582 396 099, www.solen.cz

Redaktorka:
JUDr. Klára Černošková, cernoskova@solen.cz

Grafická úprava a sazba:
DTP SOLEN, Aneta Děřešová

Obchodní oddělení:
Ing. Lenka Mihulková, mihulkova@solen.cz,
Charlese de Gaulla 3, 160 00 Praha 6, tel.: 233 340 201

Čitační zkratka:
Klin. farmakol. farm.

Registrace MK ČR pod číslem E 7223
ISSN 1803-5353 (online)

Časopis je indexován v:
Embase, Scopus, Bibliographia Medica Čechoslava.

Články prochází dvojitou recenzí.
Vydavatel nenese odpovědnost za údaje
a názory autorů jednotlivých článků či inzerátů.
Reprodukce obsahu je povolena pouze
s přímým souhlasem redakce.
Redakce si vyhrazuje právo příspěvky krátit či stylisticky
upravovat. Na otištění rukopisu není právní nárok.

Problematika adherence k farmakoterapii z pohledu psychiatra

V současné době umožnil pokrok medicíny žít smysluplný život řadě nemocných s chronickými nemocemi za předpokladu dlouhodobé farmakoterapie, která drží příznaky nemoci pod kontrolou.

Slovem adherence označujeme míru aktivní spolupráce pacienta při léčbě. Abychom mohli adherenci stanovit, porovnávat a detailněji zkoumat, je nutné ji umět zhodnotit co možno neobjektivněji a nejexaktněji. Obecně je adherence považována za dobrou, pokud nemocný bere alespoň 75 % doporučené medikace při dlouhodobém, často celoživotním podávání. Pro měření adherence máme jednoduché metody (přímý dotaz, kontrola preskripce, počítání tablet), tyto však nejsou spolehlivé. Zajímavé jsou studie dokumentující, že lékař svým pacientům příliš věří a pacient se snaží, aby v očích lékaře co nejlépe spolupracoval. Spolehlivější metody (krevní hladiny, monitorovací systémy) jsou drahé a málo dostupné. Optimální je dnes stanovení krevních hladin léku (terapeutické monitorování léku, TDM). U většiny psychofarmak jsou známa terapeutická referenční rozmezí, při kterých je největší pravděpodobnost léčebného efektu. Česká psychiatrická společnost v roce 2018 poprvé zařadila kapitulu TDM v psychiatrii do svých doporučených diagnostických a léčebných postupů s příslibem pravidelného upgradu. V realitě všedního dne je dlouhodobá léčba doménou ambulantních zařízení a stanovení hladin může narážet na určité logistické problémy (domluva s příslušnou laboratoří, provedení odběru, dopravení vzorku a získání zpětné vazby s kvalifikovanou interpretací výsledků). Do oblasti adherence vstoupila již

digitalizace. V USA je registrováno antipsychotikum aripiprazol ve formě se zabudovaným biosenzorem, který se aktivuje až kyselým obsahem žaludku, což vyvolalo velkou diskuzi poukazující na etickou problematiku této formy.

S adherencí souvisí několik významných faktorů. Faktory spojené s onemocněním, tj. diagnóza a dle ní nastavená léčba, jsou dané a vycházíme z nich. Faktory spojené s pacientem jsou minimálně ovlivnitelné. Každý z nás je jedinečný v řadě aspektů, vyrůstal a byl vychováván v jiném prostředí. V oblasti faktorů spojených s prostředím hraje významnou roli současná společnost, její hodnoty, média a sociální síť, které nás zahrnují obrovským množstvím informací, což lze opět málo ovlivnit. Faktory spojené s léčbou lze však významně ovlivnit přímo, protože jsou v rukou lékaře. Zahrnují znalosti, zkušenosti, čas a empatii lékaře, umožňující optimální volbu léku individuálního nemocného.

Jednotlivá onemocnění mají svá specifika týkající se adherence. V oblasti psychiatrie je problematika adherence nejvíce studována u závažných psychických poruch, do kterých řadíme schizofrenii, depresivní a bipolární poruchu. U psychotických poruch s hlavním představitelem schizofrenií došlo v této oblasti k významnému posunu. Před nástupem psychofarmakologické éry v 60. letech minulého století byli nemocní s psychózou institucionalizováni, aby byla společnost před nimi chráněna, dnes vracíme naše nemocné do společnosti (v souladu s psychiatrickou reformou) a předpokládáme, že společnost jim pomůže život venku zvládnout. Nemocného s psychózou lze udržet mimo zdi psychiatrického

zařízení za cenu kontinuální antipsychotické léčby. U deprese část nemocných vysadí antidepressiva předčasně, protože mají pocit, že deprese byla pouze otázkou slabosti jejich osobnosti, ne nemoci. Na to je nutno dbát zvláště v situaci, kdy diagnostiku a léčbu nekomplikované mírné ev. i středně těžké deprese provádí lékař prvního kontaktu nebo somatický lékař. Řada nemocných s tělesnými chorobami vykazuje depresivní příznaky a dnes již víme, že i tyto mohou negativně ovlivnit průběh základního onemocnění a spolupráci při léčbě. U bipolární poruchy jsou základní kontinuální léčbou stabilizátory nálady (lithium, valproát, karbamazepin, lamotrigin) a nedostatečná adherence vedoucí ke snížení hladin pod terapeutické referenční rozmezí často vede ke vzniku další epizody.

V současnosti se věnuje stále větší pozornost ekonomickému dopadu problematické adherence (návrat onemocnění, rehospitalizace). Objektivně měřit adherenci pomocí TDM by mělo být běžně dostupné alespoň ve fakultních a velkých nemocnicích. Do popředí zájmu se dostává farmakogenetické testování. Nejčastějšími příčinami neúspěchu a nesnášenlivosti léčby spojenými s krevními hladinami léku mimo terapeutické referenční rozmezí je nonadherence, méně často individuální rozdíly v aktivitě léky metabolizujících enzymů a lékové interakce. Všechny tyto příčiny, pokud je odhalíme, jsou korigovatelné. Právě v této oblasti je úloha klinického farmakologa nezastupitelná.

prof. MUDr. Eva Češková, CSc.
Psychiatrická klinika LF MU a FN Brno

Betablokátory a kardiovaskulární onemocnění – kontroverze 2023

Jiří Vítovec^{1,2}, Monika Špinarová¹

I. interní kardioangiologická klinika LF MU a FN u sv. Anny v Brně
Ústav farmakologie a toxikologie Farmaceutické fakulty MU, Brno

Betablokátory se podávají u celé řady kardiovaskulárních onemocnění (KVO) – od arteriální hypertenze až po srdeční selhání. V poslední době se však objevuje celá řada analýz a informací, které v některých indikacích roli betablokátorů zpochybňují. Podáváme přehled kontroverzí, které se kolem betablokátorů objevily v léčbě srdečního selhání, hypertenze, arytmií, v sekundární prevenci ischemické choroby srdeční, v perioperačním podávání nemocným při nekardiálních operacích.

Klíčová slova: betablokátory, srdeční selhání, hypertenze, arytmie, ICHS, perioperační péče.

Betablockers and CV disease – controversy 2023

Beta-blockers are used for a wide range of cardiovascular diseases (CVD) - from arterial hypertension to heart failure. Recently, however, a number of analyzes and information have appeared that question the role of beta-blockers in some indications. We provide an overview of the controversies that have arisen around beta-blockers in the treatment of heart failure, hypertension, arrhythmias, in the secondary prevention of ischemic heart disease, and in perioperative administration to patients during non-cardiac operations.

Key words: beta blockers, heart failure, hypertension, arrhythmia, CHD, perioperative care.

Mechanismus účinku betablokátorů (BB)

Většina léčebných účinků je dána blokádou beta 1 receptorů („kardioselektivita“), naopak vyšší výskyt vedlejších účinků je dán blokádou beta 2 receptorů. Beta 1 receptory se vyskytují postsynapticky především v srdci, dále v gastrointestinálním traktu, v ledvinách a v tukových buňkách. Beta 2 receptory jsou umístěny postsynapticky především v bronchiálním traktu, cévách, děloze, pankreatu, játrech, a také ve žlázách s vnitřní sekrecí. Dnes už jsou také známy beta 3 receptory nejen v tukové tkáni, ale také v srdci, kde ovlivňují stažlivost (1, 2).

O farmakologických vlastnostech betablokátorů (BB) rozhoduje jejich hydrofilita či lipofilita a tzv. efekt stabilizace membrán s chinidinovým nebo lokálním anestetickým

účinkem. V neposlední řadě také musíme vzít v úvahu polymorfismus betareceptorů, a to jak beta 1, tak i beta 2, který se více vyskytuje u afroamerické populace.

Mechanismus účinku betablokátorů zahrnuje více biologických efektů:

- snížení minutového srdečního výdeje,
- inhibice tvorby reninu,
- snížení aktivity centrálního sympatického tonu,
- snížení periferní sympatické aktivity,
- snížení žilního návratu a plazmatického objemu,
- změna citlivosti baroreceptorů,
- snížení uvolňování noradrenalinu,
- zvýšení uvolňování prostaglandinů,
- zvýšení produkce ANP,
- snížení presorické odpovědi na katecholaminy při námaze a stresu.

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial disclosures:

None.

Funding/Support:

None.

Cit. zkr: *Klin Farmakol Farm.* 2024;38(1):5-8
<https://doi.org/10.36290/far.2024.001>

Článek přijat redakcí: 16. 12. 2023

Článek přijat k tisku: 16. 2. 2024

prof. MUDr Jiří Vítovec, CSc.

jiri.vitovec@fnusa.cz

Klasifikace betablokátorů

Podle jejich vazby na beta 1 a beta 2 receptory dělíme betablokátory na:

1. Neselektivní betablokátory

Účinkují na beta 1 i beta 2 receptory. Beta 1 receptory jsou primárně lokalizovány v myokardu a v ledvinách, beta 2 v bronších. Patří mezi ně metipranolol, dále nadolol, propranolol, sotalol, timolol.

2. Kardioselektivní betablokátory

Účinkují především na beta 1 receptory, ale vyšší dávky inhibují i beta 2 receptory. Patří mezi ně např. acetabutolol, atenolol, betaxolol, bisoprolol, celiprolol, esmolol, metoprolol.

3. Betablokátory s vnitřní sympatomi-metickou aktivitou: ISA (intrinsicoid sympathomimetic activity)

V současné době je v České republice k dispozici pouze kardioselektivní acebutolol.

4. Betablokátory s vazodilatačním účinkem

Této vlastnosti lze dosáhnout různým mechanismem:

- a) schopností současné blokády beta 1 a alfa 1 receptorů (carvedilol),
- b) blokádu beta 1 + beta 2 + alfa 1 receptorů (labetalol),
- c) blokádu beta 1 + alfa 2 a částečně beta 2 agonisty (celiprolol),
- d) blokádu beta 1 + vazodilataci prostřednictvím oxidu dusného (nebivolol).

Tento úvod uvádíme jen z důvodů velké rozdílnosti BB, která však vede ke kontroverzním postojům u jednotlivých kardiovaskulárních nemocnění (KVO) (1, 2, 13).

Kontroverze u srdečního selhání

Betablokátory jsou dnes jednoznačně indikovány v léčbě chronického srdečního selhání, což bylo ověřeno řadou klinických studií (1, 2, 4). Jaké kontroverze však přicházejí v úvahu?

1. Proč jsou doporučeny pouze **bisoprolol, carvedilol, retardovaný metoprolol ZOK a nebivolol**? Je to dáno výsledky pozitivních mortalitních studií s těmito BB. Např. ve studii BEST bucindolol ve skupině Afroameričanů funkční třídy NYHA IV neměl pozitivní vliv na úmrtnost, a proto tento BB není pro léčbu doporučen (3), také neretardovaný metoprolol není v doporučeních uváděn (4).

2. Proč není dosaženo v léčbě srdečního selhání cílových dávek BB bisoprolol 10 mg, carvedilol 2 × 25 mg, metoprolol ZOK 200 mg a nebivolol 10 mg? Je to dáno tím, že mnozí nemocní netolerují cílové dávky doporučené pro léčbu srdečního selhání, např. ve studii SHIFT to bylo pouze 26 % nemocných na cílové dávce BB, hlavní důvody byly hypotenze a únava (5).
3. Jaká je úloha BB u srdečního selhání se zachovalou ejekční frakcí (HFpEF)? Švédští autoři vzali data ze švédského registru srdečního selhání za období 2005 a celkem hodnotili konsekutivní vzorek 41 976 pacientů. HFpEF mělo 19 083 nemocných a z těch spárovali dle propenzity skóre 8 244 nemocných v poměru 2:1, kdy léčbu BB mělo 5 496 a BB nebralo 2 748. Závěr studie byl, že pacienti, kteří užívali BB, měli nižší celkovou úmrtnost, ale kombinovaný cíl mortalita a hospitalizace pro srdeční selhání se nelišily proti kontrolám bez BB. K prověření této skutečnosti doporučují autoři velkou randomizovanou studii (6).
4. Studie COMET z roku 2003 přinesla další otázky k diskuzi. Ve studii, jež srovnávala carvedilol v dávce 2 × 25 mg oproti metoprololu tartátu v dávce 2 × 50 mg, carvedilol dosahoval lepších výsledků ve snížení úmrtnosti. Studie však měla dvě kontroverze: byl použit metoprolol tartát místo sukcinátu ZOK a dávka metoprololu byla poloviční – místo 200 mg byla cílová dávka jen 100 mg.

Kontroverze u poruch srdečního rytmu

Antiarytmický efekt betablokátorů je především v inhibici srdečních beta receptorů. Blokáda beta 1 postsynaptických receptorů potlačuje arytmogenní působení adrenalinu a noradrenalinu. Antiarytmický efekt betablokátorů tedy výrazně závisí na aktivaci sympatiku. Jsou indikovány jak u supraventrikulárních, tak komorových arytmií (1, 2). Zde jsou tyto kontroverze k úvaze.

1. Největší kontroverzi vzbudila pečlivá a na individuálních datech nemocných založená metaanalýza Kotechy et al. v Lancetu roku 2014 (7), která hodnotila účinek betablokátorů u srdečního selhání se sinusovým rytmem ve srovnání s fibrilací síní.

Srdeční selhání a fibrilace síní spolu často koexistují a společně způsobují nezanebatelnou kardiovaskulární morbiditu a mortalitu. Srdeční selhání zvyšuje riziko vzniku fibrilace síní, a naopak fibrilace síní často vede k rozvoji srdečního selhání. Současné guidelines doporučují u HFrEF betablokátory spolu s inhibitory systému renin-angiotenzin-aldosteron jako léky první volby bez ohledu na srdeční rytmus (4). Do výše zmíněné metaanalýzy byla zařazena individuální data 18 254 nemocných z 10 randomizovaných kontrolovaných klinických studií, jež u nemocných se srdečním selháním srovnávaly betablokátory a placebo. Sinusový rytmus mělo 76,4 % nemocných a fibrilaci síní 16,8 % nemocných. U nemocných, kteří měli sinusový rytmus, vedly betablokátory k významnému snížení celkové mortality a kardiovaskulárních hospitalizací. V kontrastu s tím u nemocných se srdečním selháním a fibrilací síní nebyl pozorován žádný efekt betablokátorů ani na celkovou mortalitu, ani na kardiovaskulární hospitalizace. Neúčinnost z hlediska mortality byla při fibrilaci síní zřetelná ve všech sledovaných podskupinách nemocných. Tyto výsledky zpochybňují správnost preferenčního používání betablokátorů pro kontrolu rytmu u nemocných s fibrilací síní a jednoznačně ukazují na potřebu provést u této skupiny nemocných další klinické studie. Nutno však říci, že BB v kontrole srdeční frekvence u nemocných s fibrilací síní a srdečním selháním jsou zatím nenahraditelné a jistě vhodnější než například použití digoxinu, kde jsou data mnohem kritičtější (8, 9).

2. Zde spíše než kontroverze je upozornění, jak s nemocným léčeným BB v očních kapkách při léčbě glaukomu? Zde dost často kardiolog či internista podcení bradykardizující účinek očních BB a snaží se podat plnou dávku BB a nemocný přichází se symptomatickou bradykardií (2).

Kontroverze u hypertenze

Betablokátory patří k pěti základním lékovým skupinám, které stále patří mezi základní léky u hypertenze (10, 11). Jejich antihypertenzní účinek je komplexní a byl doložen mnoha klinickými studiemi. Ale v poslední

době je silně zpochybňováno jejich užití jako antihypertenziva první volby. Kontroverze nastaly na základě metaanalýz s atenololem.

1. Je atenolol moudrá volba v léčbě hypertenze? Ve zmíněné meta-analýze se ukázalo, přestože atenolol úspěšně snížil krevní tlak, nebyl při něm proti placebu pozorován významný rozdíl v celkové ani kardiovaskulární mortalitě nebo ve výskytu infarktů myokardu. Atenolol pouze snížil výskyt cévních mozkových příhod (CMP). Při srovnání atenololu s jinými antihypertenzivy byla celková mortalita při atenololu vyšší než při léčbě jinými antihypertenzivy a byl při něm také trend k vyšší kardiovaskulární mortalitě (12).
2. Jsou BB vhodné léky první volby u hypertoniků? U nemocných s hypertenzí, u kterých jsou betablokátory jednoznačně indikovány i z jiného důvodu, určitě ano. Jsou to pacienti, kteří současně mají zvýšenou sympatickou aktivitu, chronické srdeční selhání, tachyarytmie nebo glaukom. Také u hypertenze v těhotenství jsou betablokátory jako antihypertenziva první volby jednoznačné. Naopak betablokátory by neměly být léky první volby pro léčbu nekomplikované hypertenze, u diabetiků, zejména mají-li nefropatii s proteinurií, a u nemocných s vysokým rizikem vzniku diabetes mellitus, jako jsou nemocní s metabolickým syndromem (13).
3. Další otázkou podávání BB v léčbě hypertenze je výběr vhodného betablokátoru, zvláště po meta-analýzách s atenololem. Jak je zmíněno v úvodu, jednotlivé BB se farmakologicky liší a podle toho by měl být vybírán nejvhodnější BB pro konkrétního nemocného. Z hlavních námitek proti BB je, že mají nežádoucí účinky na lipidový a glycidový metabolismus. V léčbě proto preferujeme modernější přípravky, např. nebivolol, bisoprolol, metoprolol nebo betaxolol, které mají malý nežádoucí vliv na metabolické ukazatele (11).

Kontroverze u akutního koronárního syndromu

Prospěch z dlouhodobé léčby betablokátory u nemocných po prodělaném infarktu myokardu (IM) je dobře dokumentován klinickými studiemi provedenými v 70. le-

tech minulého století, tedy ještě před érou moderní katetrizační reperfuční léčby a také před érou moderní farmakoterapie (duální antiagregační léčba, statiny, inhibice RAAS). Nedávno byla publikována meta-analýza 60 studií s celkem 102 003 nemocnými po IM. Zařazené studie byly rozděleny na ty, které byly provedeny v době před reperfuční léčbou IM, a ty, které byly provedeny v době, kdy již reperfuční léčba akutního IM byla běžná. Primárním sledovaným ukazatelem byla celková mortalita, ale sledován byl i výskyt velkých kardiovaskulárních příhod. Celkem přesvědčivě se ukázalo, že zatímco v době před reperfuční léčbou IM betablokátory přinášely prospěch v podobě poklesu celkové i kardiovaskulární mortality a výskytu reinfarktů, v současné době betablokátory již nemají na mortalitu statisticky významný vliv. Snižují sice výskyt reinfarktů a anginy pectoris, ale za cenu nárůstu srdečního selhání a kardiogenního šoku (14, 15). Takže kontroverze jsou nasnadě.

Jako dlouho po IM podávat BB? K jednoznačnému zodpovězení otázky, jak dlouho je prospěšné podávat betablokátor nemocnému po IM, který má normální systolickou funkci levé komory, by bylo nutné provést novou prospektivní randomizovanou klinickou studii, kdy je prováděna primární PCI a podávána moderní sekundární farmakologická prevence. V posledních evropských doporučeních pro léčbu IM bylo doporučení k dlouhodobému podávání betablokátorů oslabeno na třídu IIa a zkráceno na dobu 1 roku po IM (14). Ale bez randomizované dvojité slepé studie je to spíše pocitové rozhodnutí na základě meta-analýz a konsenzu expertů (15).

Kontroverze u chronické formy ICHS bez známek srdečního selhání

Význam dlouhodobého podávání betablokátorů v sekundární prevenci nemocným s manifestním koronárním nebo cerebrovaskulárním onemocněním, ať již po IM nebo ischemické cévní mozkové příhodě (CMP) nebo bez nich a v primární prevenci u nemocných s vysokým kardiovaskulárním rizikem byl hodnocen také v řadě post-analýz studií, kde výsledky jsou rozporuplné (13, 16). To samozřejmě opět nastoluje zásadní kontroverzi.

Má smysl podávat u chronické formy ICHS dlouhodobě BB? Výše zmíněné analýzy neprokázaly, že by dlouhodobé užívání betablokátorů bylo spojeno s nižším výskytem kardiovaskulárních příhod ani u nemocných s vysokým kardiovaskulárním rizikem v primární prevenci, ani u nemocných v sekundární prevenci s manifestní ICHS včetně těch, kteří prodělali IM. Za povšimnutí stojí fakt, že užívání betablokátorů v primární prevenci bylo spojeno s trendem k vyššímu výskytu CMP. To ukazuje na jednoznačnou potřebu randomizované klinické studie, která by odpověděla na otázku, zda a kteří nemocní v této klinické situaci mohou opravdu z léčby betablokátorem profitovat. Ze všeho výše řečeného je naprosto jasné, že úloha betablokátorů v sekundární prevenci by měla být přehodnocena. Pravděpodobně i většina nemocných po prodělaném IM bez ohledu na hodnotu ejekční frakce může mít z podávání betablokátorů po určitou dobu prospěch. Trvání té doby však není úplně jasné. Nyní se budeme spoléhat na svou klinickou zkušenost a doufat, že bude uspořádána klasická randomizovaná studie, která dá jasnou odpověď na tuto otázku (17, 18).

Kontroverze u předoperačního podávání BB

Teoretickým podkladem pro perioperační podávání betablokátorů je stres způsobený vyplavením katecholaminů s následkem tachykardie, zvýšenou stažlivostí myokardu a zvýšením spotřeby kyslíku. Doporučené postupy ESC z roku 2009 perioperační podávání betablokátorů odůvodňovaly tím, že začátek podávání a optimální dávka musí být voleny opatrně, aby se předešlo bradykardii a hypotenzi. Byly doporučovány nízké počáteční dávky BB (např. 2,5 mg bisoprololu nebo 50 mg metoprololu) a titrace má být postupná a optimálně zahájena 30 dnů až nejpozději 1 týden před plánovanou operací (19). Avšak ve studii POISE tento postup nebyl dodržen a byl před nekardiální operací podáván metoprolol sukcinát se zpomaleným uvolňováním až 2–4 hod před operací, navíc v počáteční dávce 100 mg. Závěr této studie je, že perioperativní podávání BB snížilo výskyt IM, ale zvýšil se výskyt CMP (20). Co je však opět kontroverzní?

Kdy, komu a jak podávat BB v předoperační přípravě u nekardiálních operací? V nových doporučeních ESC ve spolupráci s Evropskou anesteziologickou společností (ESA) se uvádí, že perioperační podávání betablokátorů by nemělo být rutinní (21). U nemocných, kteří podstupují operaci s nízkým nebo středním rizikem, se perioperační podávání BB vůbec nedoporučuje. Naopak u nemocných, kteří jsou z jakéhokoliv důvodu léčeni dlouhodobě, by BB perioperačně neměl být vysazen. Předoperační nasazení BB by mělo být zváže-

no u všech nemocných, kteří mají absolvovat operaci s vysokým rizikem, a také u těch, kteří mají známou ICHS nebo dokumentovanou ischemii myokardu. Léčba by měla být zahájena nejpozději týden před plánovanou operací malou dávkou betablokátoru, a ta by měla být opatrně titrována (22).

Závěr

Betablokátory patří mezi účinné kardiovaskulární léky, které mají jednoznačná data ve snížení úmrtnosti u nemocných s kardio-

vaskulárním postižením. U srdečního selhání užíjeme doporučené BB v maximálně tolerované dávce, u hypertenze se s komorbiditami či zvýšenou sympatickou aktivitou, u tachyarytmii tam, kde budou mít příznivý klinický účinek, po IM bez dysfunkce LK minimálně rok, u chronické ICHS bez dysfunkce dle klinického stavu, přidružených onemocnění a dle naší klinické zkušenosti. V předoperační přípravě je budeme nově nasazovat spíše málo a opatrně, chronicky podávané BB nebudeme vysazovat, nebude-li přítomna hypotenze či bradykardie.

LITERATURA

- Bhatt DL. Opie's Cardiovascular Drugs A Companion to Braunwald's Heart Disease 9th Ed. Saunders Elsevier 2021;696.
- Vítovec J, Kollár P, Lábr K. Betablokátory v léčbě kardiovaskulárních onemocnění. Grada Publishing, a. s., 2022;130.
- The BEST Investigators. A trial of the beta-blocker bucindolol in patients with advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;344:1659-1667.
- 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Europ Heart J* 2021;42:3599-3726.
- Swedberg K, Komajda M, Bohm M, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2010;376:875-885.
- Lund LH, Benson L, Dahlstrom U, et al. Association Between Use of β -Blockers and Outcomes in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *JAMA* 2014;312:2008-2018.
- Kotecha D, Holmes J, Krum H, et al. on behalf of the Beta-Blockers in Heart Failure Collaborative Group. Efficacy of β blockers in patients with heart failure plus atrial fibrillation: an individual-patient data meta-analysis. *Lancet* 2014;384:2235-2243.
- Fauchier L. Beta-blockers or Digoxin for Atrial Fibrillation and Heart Failure? *Cardiac Failure Review*, 2016;2(1):35-39.
- Allen LA, Fonarow GC, Simon DN, et al. Digoxin use and subsequent outcomes among patients in a contemporary atrial fibrillation cohort. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:2691-2698.
- Zelinka T. Postavení betablokátorů v léčbě hypertenze ve světle současných guidelines. *Arteriální hypertenze – současné klinické trendy* 2022;20:139-147.
- Widimsky J jr., Filipovsky J, Ceral J, et al. Doporučení pro diagnostiku a léčbu arteriální hypertenze ČSH 2022. *Hypertenze & KV prevence* 2022;12.
- Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O. Should beta-blockers remain first choice in the treatment of arterial hypertension? A meta-analysis. *Lancet* 2005;366:1545-1553.
- Hradec J. Kontroverze kolem betablokátorů. *Vnitřní Lek* 2015;61:410-416.
- Bangalore S, Makani H, Radford M, et al. Clinical outcomes with β -blockers for myocardial infarction: a metanalysis of randomized trials. *Am J Med* 2014;127:939-953.
- Kala P, Mates M, Želízko M, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Cor Vasa* 2017;59:e613-e644.
- Bangalore S, Steg PG, Deedwania P, et al. β -Blocker use and clinical outcomes in stable outpatients with and without coronary artery disease. *JAMA* 2012;308:1340-1349.
- Danchin N, Laurent S. Are beta-blockers truly helpful in patients with CAD? *Nat. Rev. Cardio* 2013;10:11-12.
- Steg PG, De Silva R. Beta-Blockers in Asymptomatic Coronary Artery Disease. No Benefit or No Evidence? *J Am Coll Cardiol* 2014;64:253-255.
- Poldermans D, Bax JJ, Boersma E, et al. Guidelines for preoperative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in non-cardiac surgery. *Eur Heart J* 2009;30:2769-2812.
- Devereaux PJ, Yang H, Yusuf S, et al. POISE Study Group. Effects of extended-release metoprolol succinate in patients undergoing non-cardiac surgery (POISE trial). *Lancet* 2008;371:1839-1847.
- 2022 ESC Guidelines on cardiovascular assessment and management of patients undergoing non-cardiac surgery. *Europ Heart J* 2022;43:3826-3924.
- Friedell ML, VanWay CW III, Freyberg RW, et al. Beta – Blockade and Operative Mortality in Noncardiac Surgery. Harmful or Helpful? *JAMA Surg.* 2015;150:658-663.

Pochybení vyskytující se při podání léčiv sestrou hospitalizovaným pacientům: observačně-intervenční studie

Kateřina Malá-Ládová¹, Josef Malý¹, Ondřej Tesař¹, Martin Doseděl¹, Iva Brabcová², Hana Hajduchová², Martin Červený², Radka Prokešová³, Ivana Chloubová², Jiří Vlček¹, Valerie Tóthová²

¹Katedra sociální a klinické farmacie, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova

²Ústav ošetrovatelství, porodní asistence a neodkladné péče, Zdravotně sociální fakulta, Jihočeská univerzita v Českých Budějovicích

³Ústav humanitních studií v pomáhajících profesích, Zdravotně sociální fakulta, Jihočeská univerzita v Českých Budějovicích

Úvod: Podání léčiv hospitalizovanému pacientovi představuje kritické místo při poskytování zdravotních služeb a je spojené s výskytem různých kategorií pochybení s reálným dopadem na zdraví pacienta a náklady zdravotní péči.

Cíl: Cílem práce bylo analyzovat vliv intervencí a jejich udržitelnost na prevalenci pochybení spojených s podáním léčiv sestrou hospitalizovaným pacientům.

Metodika: Data pochází z observačně intervenční studie probíhající v letech 2020 až 2023 a analyzující podání léčiv sestrou v jedné z českých nemocnic. Sběr dat proběhl formou přímého pasivního pozorování týmem tvořeným sestrou a farmaceutem na interním a chirurgickém oddělení a oddělení následné péče, a to vždy tři po sobě jdoucí dny v době ranních, poledních a večerních podání léčiv. Zaznamenána byla všechna léčiva podaná v době pozorování, údaje o pacientovi, sestře podávající léčiva, vlastním podání léčiva a správném způsobu podání a zacházení s jednotlivými lékovými formami. Všechna data včetně údajů o sestřích byla anonymizovaná a standardním způsobem ochráněna. Po prvním sběru dat byly na základě získaných dat vytvořeny a implementovány komplexní intervence. Pochybení byla rozdělena na léková a procesní a pomocí statistických metod byl zhodnocen dopad a udržitelnost navržených intervencí.

Výsledky: Celkem bylo pozorováno podání 3 826 léčiv podávaných 55 sestrami 222 pacientům průměrně starším 75 let. Ve více než 80 % se jednalo o pevné perorální lékové formy. Nejvyšší prevalence pochybení byla zaznamenána u těchto kategorií: nesprávný časový odstup od potravy, chybějící identifikace pacienta, absence dezinfekce rukou sestry před podáním léčiva, neprovedené kontroly užití léčiva pacientem a nepoužití čistých pomůcek pro přípravu léčiva. Ve všech těchto případech se ukázaly navržené intervence jako účinné a bylo zaznamenáno statisticky významné zlepšení v průběhu studie.

Závěr: Pozitivní dopad intervencí na snížení výskytu lékových pochybení při podání léčiv sestrou ukazuje, že udržení a další posílení kultury bezpečí při poskytování zdravotní péče v nemocnici vyžaduje opakovanou edukaci zdravotnických pracovníků.

Klíčová slova: intervence, hospitalizace, kultura bezpečí, lékové pochybení, podání léčiv sestrou.

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial disclosures:

None.

Funding/Support:

The study was supported by the Ministry of Health of the Czech Republic (grant number: NU20-09-00257). All rights reserved.

Cit. zkr: *Klin Farmakol Farm.* 2024;38(1):9-14

<https://doi.org/10.36290/far.2024.002>

Článek přijat redakcí: 31. 12. 2023

Článek přijat k tisku: 15. 1. 2024

doc. PharmDr. Josef Malý, Ph.D.

maljyf@faf.cuni.cz

Errors occurring during nurse administration of medicines to hospitalized patients: an observational-interventional study

Introduction: The medication administration to hospitalized patients is critical in the delivery of healthcare services and is associated with the occurrence of various categories of errors with real impact on patient health and healthcare costs.

Aim: The aim of this study was to analyse the impact of interventions and their sustainability on the prevalence of errors associated with medication administration by nurses to hospitalized patients.

Methods: Data were obtained from an observational intervention study conducted from 2020 to 2023 and analysing medication administration by nurses in one of the Czech hospitals. Data collection was done by direct passive observation by a team including a nurse and a pharmacist in the internal medicine, surgery, and long-term wards on three consecutive days during morning, midday, and evening administrations. All drugs administered at the time of observation, details of the patient, the nurse administering the medicine, the actual administration of the medicine, and the correct method of administration and handling of each dosage form were recorded. All data, including nurse data, were anonymised, and protected. After initial data collection, complex interventions were developed and implemented based on the data collected. Errors were divided into medication and process errors and the impact and sustainability of the proposed interventions were assessed using statistical methods.

Results: A total of 3 826 drugs administered by 55 nurses to 222 patients with a mean age over 75 years were observed. More than 80 % were solid oral dosage forms. The highest prevalence of errors was incorrect timing in relation to food, lack of patient identification, lack of nurse hand disinfection prior to medication administration, failure to check if patient used administered drug, failure to use clean equipment for medication administration. In all these cases, the proposed interventions proved to be effective, and a statistically significant improvement was observed over the course of the study.

Conclusion: The positive impact of the interventions on reducing the occurrence of medication errors in the administration of medicines by nurses shows that maintaining and further strengthening a safety culture in the delivery of healthcare in the hospital requires repeated education of healthcare workers.

Key words: hospitalization, intervention, medication administration by a nurse medication error, safety culture.

Úvod

Otázky spojené s bezpečností při poskytování zdravotní péče, do nichž je nutné zařadit i zacházení s léčivem, jsou aktuálním tématem pro laickou i odbornou veřejnost. V nemocničním prostředí je pravděpodobně každý desátý pacient hospitalizovaný v nemocnici poškozen možným pochybením zdravotnických pracovníků (1). Interní hodnocení kvality a bezpečí při poskytování zdravotní péče je jedním z pilířů bezpečného zacházení s léčivem, jeho nedílnou součástí je systém nežádoucích událostí, jehož cílem je vedle samotného nahlášení také analýza a doporučení nápravných (preventivních) opatření. Bariérami může být vedle obav zdravotníků také obtížný záchyt těchto případů. Přitom léková pochybení mohou být jednou z příčin selhání poskytování zdravotní služeb (2).

Léková pochybení lze definovat jako jevy, které mohou vést k nevhodnému použití léčiva nebo poškození pacienta nebo se na nich mohou spolupodílet, ačkoliv je zacházení s léčivem pod kontrolou zdravotníka nebo pacienta (3). Sběr dat o nežádoucích událostech a jejich kvalitní analýza jsou jedním ze základních kroků managementu rizik a kontinuálního zlepšování kvality péče (1).

Léková pochybení jsou spojena s vysokou morbiditou, mortalitou a náklady. V roce 1997 byla v důsledku lékových pochybení ve Spojených státech amerických odhadována úmrtnost na 44–98 tisíc osob, což bylo více než při autonehodách (4). V roce 2011 byly náklady spojené s lékovými pochybeními celosvětově odhadovány na 44 miliard dolarů (5). Od roku 2017 proto existuje globální strategie Světové zdravotnické organizace s cílem snížit závažná pochybení alespoň o 50 % (6).

Léková pochybení se mohou vyskytnout v jakékoliv fázi medikačního procesu (např. při předepisování, dispensaci, přípravě nebo podání léčiv), přičemž ve fázi podání léčiv sestrou dochází k pochybením s prevalencí 8–10 % na každé podané léčivo (pokud není uvažován nesprávný čas podání) (7, 8). Podání léčiv hospitalizovanému pacientovi je přirozeně kritickým bodem, přičemž se jedná o komplexní proces zahrnující mnoho lidí a úkonů, který často leží na bedrech jediné sestry, a to mnohdy bez možnosti dvojí či jiné kontroly, která je jinde běžná (9, 10). Snížení výskytu těchto pochybení je proto důležité a je třeba hledat takové

nástroje, které minimalizují negativní dopad pochybení na zdraví jedince a celý proces zacházení s léčivem (11).

Cíl práce

Cílem práce bylo analyzovat vliv intervencí a jejich udržitelnost na prevalenci pochybení spojených s podáním léčiv sestrou pacientů hospitalizovaných v nemocnici v České republice.

Metodika

Data pochází z observačně intervenční studie probíhající v letech 2020 až 2023 a analyzující podání léčiv sestrou v jedné z českých nemocnic. Studie byla schválena Etickou komisí Farmaceutické fakulty Univerzity Karlovy v Hradci Králové a byla rozdělena do třech fází: 1) pozorování a první intervence; 2) ověření vlivu intervencí formou pozorování a opakovaná realizace intervencí; 3) ověření udržitelnosti intervencí a pozorování.

Data byla sbírána formou přímého pasivního pozorování týmem tvořeným vždy sestrou a farmaceutem, a to na interním a chirurgickém oddělení a oddělení následné péče vždy tři po sobě jdoucí dny v době ranních,

poledních a večerních podání léčiv konkrétního oddělení (byl zachován a nijak nenarušen standardní režim těchto oddělení). Zapojení sester i pacientů bylo dobrovolné. Všechna data včetně údajů o sestrách byla anonymizovaná a standardním způsobem ochráněna. Zaznamenána byla všechna léčiva podaná v době pozorování, v případě injekčních léčiv však byla zaznamenávána pouze subkutánně podaná léčiva.

Zaznamenávané údaje

- Údaje o pacientovi: pohlaví a věk pacienta, veškerá užívaná léčiva (název léčiva, síla, léková forma, cesta podání léčiva, dávka a dávkové schéma) a ostatní užívané léčivé přípravky.
- Údaje o sestře podávající léčiva: pohlaví, věk sestry, délka odborné praxe a délka praxe na daném oddělení a nejvyšší dosažené vzdělání.
- Údaje zaznamenávané při podání léčiv: dodržení hygienických zásad; způsob identifikace pacienta; podání léčiva, síly, dávky, lékové formy a cesty podání, jak bylo předepsáno; čas podání léčiva ráno, v poledne, večer vs. čas předepsaný v dekurzu pacienta (tolerovaná odchylka ± 15 minut u přesně časovaných léčiv); opomenuté léčivo; léčivo podané navíc oproti dekurzu pacienta; provedení generické substituce sestrou bez vědomí lékaře; kontrola správného užití léčiva; provedení zápisu do dekurzu pacienta sestrou; vyrušení sestry při podání léčiva; překročení doby použitelnosti léčivých přípravků včetně přípravků vnesených pacientem.
- Údaje o správném způsobu podání a zacházení s jednotlivými lékovými formami: nápoj použitý na zapištění léčiva; časový odstup podaného léčiva od užití potravy (*na lačno*, tj. více než 30 minut před jídlem nebo 2 hodiny po jídle; *před jídlem*, tj. do 30 minut před jídlem; *s jídlem*, tj. při jídle, těsně po jídle, resp. až do 2 hodiny po jídle); použité pomůcky a způsob zacházení s nimi; způsob zásahu do lékových forem; poklep na lékovku při kapání; protřepání nebo promíchání suspenze; dodržení správnosti postupu při subkutánní aplikaci léčiva;

dotyk oka; vytlačení první části masti; označení data otevření u vícedávkových lékových forem (např. sirupy); uchování při správné teplotě; relevantní ochrana před světlem aj.

Analýza dat

Analýza zaznamenaných dat zahrnovala čišťení a kontrolu zaznamenaných dat a určení, zda se jednalo o pochybení, a to s využitím platné legislativy, směrnic dané nemocnicí a relevantních informačních zdrojů dostupných na Farmaceutické fakultě Univerzity Karlovy v Hradci Králové. Zjištěná pochybení spojená s podáním léčiv sestrou byla rozdělena na léková a procesní pochybení; u procesních pochybení bylo sledováno zejména dodržování bezpečné identifikace pacienta a dodržování hygienických zásad, dále jednoznačnost preskripce, vyrušení sester a kontrola užití léčiva pacientem.

Data byla zhodnocena pomocí deskriptivní statistiky (průměr, směrodatná odchylka, relativní a absolutní četnost), kdy jako denominátor byl použit celkový počet podaných nebo opomenutých léčiv v dané fázi studie. Změny mezi jednotlivými fázemi studie byly popsány pomocí chí kvadrát testu (počet fází 3, stupeň volnosti 2). Změna ve frekvenci pochybení na počátku a konci studie (třetí a první fáze) byla popsána pomocí relativního rizika a 95% konfidenčního intervalu.

Intervence po první a druhé fázi studie

Studie zahrnovala komplexní a pro konkrétní oddělení na míru šité intervence směřující k minimalizaci výskytu pochybení. Realizovány byly interaktivní semináře pro lékaře a sestry zaměřené na identifikovanou pochybení a možnosti jejich eliminace, vytvořeny byly seznamy nejčastěji předepisovaných léčiv a jejich správné časování ve vztahu k potravě, připravena byla vhodná schémata ukazující správné postupy, provedeny byly úpravy standardů a dalších interních dokumentů pro ošetrovatelskou a lékařskou péči v kontextu identifikovaných pochybení a byly představeny konkrétní návrhy týkající se zapojení nemocničního a klinického farmaceuta do procesu preskripce a podání léčiv hospitalizovaným pacientům.

Výsledky

Do datového souboru bylo ve všech třech fázích sledování zahrnuto podání celkem 3 826 léčiv 222 pacientům s průměrným věkem přesahujícím 75 let. Tato léčiva podávalo celkem 55 sester převážně ženského pohlaví s průměrným věkem přesahujícím 34 let. V téměř 85 % případů bylo pozorováno podání pevných perorálních lékových forem. Detaily jsou uvedeny v tabulce 1.

Jak ukazuje tabulka 2, v rámci lékových pochybení spojených s podáním léčiv sestrou dosáhly v průběhu celé studie nejvyšší prevalence tyto kategorie pochybení: nedodržení časový odstup od potravy (19,00 %), provedení generické substituce bez vědomí lékaře (4,47 %), léčivo nebylo podáno ve správný čas (2,77 %), podána jiná síla účinné látky (2,35 %). Z 12 definovaných typů lékových pochybení byl u sedmi vyhodnocen pokles výskytu mezi třetí a první fází studie, z toho se u tří jednalo o statisticky významný rozdíl (nesprávný čas podání, nesprávný časový odstup od potravy, nesprávný zásah do lékové formy).

Tabulka 3 ukazuje změny mezi fázemi ve skupině procesních pochybení spojených s podáním léčiv sestrou. Vyjma dvou došlo u těchto pochybení ke statisticky významnému poklesu na konci studie (třetí fáze), byť jejich prevalence nebyly ani ve třetí fázi blízké nulovým hodnotám (např. hygiena rukou, identifikace pacienta).

Diskuze

Předložená observačně intervenční práce přináší v podmínkách České republiky komplexní data ohledně výskytu lékových a procesních pochybení vyskytujících se při podání léčiv sestrou s reálným dopadem na bezpečnost a zdraví pacientů v rámci jedné nemocnice. Pozorováno bylo téměř 4 000 podání léčiv, kterého se účastnilo 55 sester, přičemž aplikované intervence směřující k minimalizaci zjištěných pochybení ukázaly ve většině efektivitu těsně po jejich zavedení, ale i v dlouhodobém kontextu. Vytvořené intervence byly šité na míru konkrétním oddělením, respektive prevalenci konkrétních typů oddělení, a zahrnovaly jak nástroje edukačního charakteru, tak nástroje systémové a mezioborové. Přestože pozorování v rámci druhé fáze studie neukázalo

Tab. 1. Přehled podaných léčiv, sledovaných sester a pacientů v jednotlivých fázích studie

	I. fáze	II. fáze	III. fáze	Celkem
Přehled podaných léčiv	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Celkový počet podání	1 111 (100,0)	1 224 (100,0)	1 491 (100,0)	3 826 (100,0)
Podání pevných perorálních lékových forem	936 (84,2)	1 027 (83,9)	1 259 (84,4)	3 222 (84,2)
Podání tekutých perorálních lékových forem	40 (3,6)	75 (6,1)	85 (5,7)	200 (5,2)
Subkutánní podání injekčních lékových forem	104 (9,4)	76 (6,2)	101 (6,8)	281 (7,4)
Inhalační podání přípravků	14 (1,3)	29 (2,4)	12 (0,8)	55 (1,4)
Podání očních přípravků	2 (0,2)	15 (1,2)	31 (2,1)	48 (1,3)
Ostatní podání	15 (1,3)	2 (0,2)	3 (0,2)	20 (0,5)
Přehled sester	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Počet sester	17 (100,0)	18 (100,0)	20 (100,0)	55 (100,0)
Ženské pohlaví	16 (94,1)	16 (88,9)	18 (90,0)	50 (90,9)
Středoškolské vzdělání	11 (64,7)	16 (88,9)	14 (70,0)	41 (74,5)
Celková praxe do 5 let	5 (29,4)	6 (33,3)	6 (30,0)	17 (30,9)
Věk sester – průměr (SD)	33,8 (9,7)	34,7 (9,9)	34,9 (10,1)	34,5 (9,8)
Přehled pacientů	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Počet pacientů	69 (100,0)	68 (100,0)	85 (100,0)	222 (100,0)
Ženské pohlaví	31 (44,9)	38 (55,9)	45 (52,9)	114 (51,4)
Věk pacientů – průměr (SD)	71,1 (14,2)	76,9 (10,8)	77,3 (13,4)	75,3 (13,2)

n – absolutní četnost; SD – směrodatná odchylka; % – relativní četnost

Tab. 2. Přehled lékových pochybení při podání léčiv sestrou pacientům pozorovaných během I. až III. fáze studie

Léková pochybení při podání léčiv	Relativní četnost lékových pochybení				Statisticky významná změna mezi fázemi		Porovnání III. a I. fáze			
	I. fáze (%) N = 1 111	II. fáze (%) N = 1 224	III. fáze (%) N = 1 491	Celkem (%) N = 3 826	Chi-kvadrát	p-value	Relativní riziko	95% konfidenční interval		
								minimum	maximum	
Záměna pacienta	0	0	0	0	-	-	-	-	-	
Nesprávné léčivo	Jiná účinná látka	0	0,90	0,07	0,31	19,79	<0,001*	-	-	-
	Jiná léková forma	0,54	0,49	0,67	0,58	0,42	0,812	1,24	0,45	3,41
	Jiná síla účinné látky (dávka podána správně)	2,70	2,70	1,81	2,35	3,12	0,210	0,67	0,40	1,12
	Generická substituce bez vědomí lékaře	1,80	7,76	3,76	4,47	51,39	<0,001*	2,09	1,26	3,46
	Neordinované léčivo (léčivo podané navíc oproti dekurzu)	0,09	0,08	0	0,05	1,29	0,526	0	-	-
Nesprávná dávka	0,99	0,65	0,60	0,73	1,46	0,482	0,61	0,25	1,47	
Nesprávný čas podání	4,05	4,17	0,67	2,77	40,02	<0,001*	0,17	0,08	0,33	
Nesprávný způsob podání	Nesprávný časový odstup od potravy	22,77	18,71	16,43	19,00	16,73	<0,001*	0,72	0,62	0,84
	Nesprávný zásah do lékové formy (dělení, drcení léčiva)	3,06	2,53	0,80	2,01	18,89	<0,001*	0,26	0,14	0,51
	Ostatní (např. nesprávný způsob podání, nesprávná kožní rasa)	1,26	1,39	1,27	1,31	0,09	0,954	1,01	0,51	2,01
Opomenuté léčivo	1,17	0,57	0,74	0,81	2,75	0,252	0,63	0,28	1,40	

N – denominátor (počet podání v dané fázi); * – statisticky významný rozdíl ($\alpha = 1\%$)

u mnoha pochybení zlepšení, lze konstatovat, že opakování intervencí a delší časové období přinesly svoje ovoce ve formě statisticky významného zlepšení většiny kategorií pochybení při srovnání třetí a první fáze.

Právě mezioborové zaměření celé studie lze považovat za silnou stránku studie, která vznikla ve spolupráci Zdravotně sociální fakulty Jihočeské univerzity v Českých Budějovicích

a Farmaceutické fakulty Univerzity Karlovy v Hradci Králové, kdy různé zkušenosti a lekcí odlišné pohledy na diskutovanou problematiku pomohly při sestavování designu studie a tvorbě relevantních intervencí. Opomenout nelze ani komplexní pojetí studie, kdy byly sledovány nejen obvyklé kategorie lékových pochybení (např. nesprávný pacient, nesprávné léčivo, dávka nebo cesta podání),

ale také spíše výjimečně publikované kategorie (12) jako *lege artis* identifikace pacienta nebo hygiena rukou, nevhodný zásah do lékové formy, zacházení s pomůckami pro přípravu léčiva (např. půlička, pinzeta) nebo nesprávný odstup léčiva od užití potravy s možným vlivem na biologickou dostupnost podaného léčiva (13) a provedení generické substituce sestrou bez vědomí lékaře.

Tab. 3. Přehled procesních pochybení při podání léčiv sestrou pacientům pozorovaných během I. až III. fáze studie

Procesní pochybení spojená s podáním léčiv	Relativní četnost procesních pochybení				Statisticky významná změna mezi fázemi		Porovnání III. a I. fáze			
	I. fáze (%) N = 1 111	II. fáze (%) N = 1 224	III. fáze (%) N = 1 491	Celkem (%) N = 3 826	Chí-kvadrát	p-value	Relativní riziko	95% konfidenční interval		
								minimum	maximum	
Nejednoznačná preskripce	2,43	3,02	0,74	1,96	20,06	<0,001*	0,30	0,15	0,61	
Chybějící identifikace pacienta (nebyl použit žádný ze způsobů)	41,22	36,19	6,91	26,24	479,41	<0,001*	0,17	0,14	0,20	
Nesprávné hygienické návyky	Chybějící dezinfekce rukou před podáním léčiva	69,49	18,71	35,81	40,12	643,9	<0,001*	0,52	0,48	0,56
	Chybějící dezinfekce kůže pacienta před subkutánním podáním	0,63	1,47	1,54	1,25	4,96	0,084	2,45	1,05	5,68
	Nehygienická manipulace s léčivem	4,68	0,74	0,07	1,62	93,84	<0,001*	0,01	0,00	0,10
	Nečisté pomůcky pro přípravu (minimálně jedna pomůcka nečistá)	25,83	6,86	2,55	10,69	389,12	<0,001*	0,10	0,07	0,14
Vyrušení sestry	5,76	7,27	5,03	5,96	6,13	0,047**	0,87	0,63	1,21	
Chybějící kontrola užití léčiva pacientem	25,11	11,93	6,37	13,59	194,63	<0,001*	0,25	0,20	0,32	

N – denominátor (počet podání v dané fázi); * – statisticky významný rozdíl ($\alpha = 1\%$); ** – statisticky významný rozdíl ($\alpha = 5\%$)

Procesní pochybení typu nesprávná identifikace pacienta a nedostatečná hygiena rukou sestry před podáním a v průběhu přípravy léčiva pacientovi je nutné považovat kvůli možným následkům za potenciálně velmi závažná pochybení. V naší studii sice došlo k jejich poklesu po zavedení nápravných intervencí, nicméně na konci studie bylo pozorováno stále velké množství těchto pochybení. Přitom o významu obou opatření svědčí mimo jiné jejich zařazení mezi resortní cíle Ministerstva zdravotnictví České republiky (14). Standardem identifikace pacienta je dotaz sestry na jméno pacienta (aktivní forma) a současně sestra provede kontrolu identifikačního náramku se jménem pacienta umístěného obvykle na horní končetině pacienta (pasivní forma). Shodně to bylo definováno ve směrnici upravující zacházení s léčivem v námi sledované nemocnici. Tento postup může být problematický u pacientů se závažným neurologickým nebo psychiatrickým onemocněním, poruchou sluchu apod. Výsledky z první a druhé fáze však naznačily, že více než 40, resp. 35 % podání léčiv proběhlo bez jakékoliv identifikace pacienta. Je vhodné doplnit, že v této kategorii sehrálo svoji roli i konkrétní oddělení, na kterém byla léčiva podávána, protože nejméně chybovaly sestry z chirurgického oddělení. Jak ukázala práce Jessurun JG, a kol. (2021), zavedení čteček čárových kódů nemusí být zárukou odstranění tohoto pochybení (15). Je třeba identifikovat bariéry, které snižují potenciál tohoto nástroje

včetně nedostatečné motivace zdravotníků. Další procesní pochybení, nedostatečná hygiena rukou, představovalo dle diskuze s managementem nemocnice pravděpodobně největší překvapení. Tento fakt byl umocněn opakovanými kampaněmi správné hygieny rukou a de facto souběhem s pandemií covid-19. Paradoxem je, že v případě hygieny rukou nejvíce chybovalo chirurgické oddělení. V literatuře se nachází omezený počet prací, které se věnovaly hygieně rukou (12). Naše zkušenosti ukázaly, že důležité je, aby měla sestra prostředek k hygienické dezinfekci rukou stále „po ruce“ a mohla provést dezinfekci rukou kdykoli to situace vyžaduje (zásobník s dezinfekcí umístěn např. na mobilní lékárně, nikoliv pouze u vstupu na pokoj pacientů).

Do prevalence sledovaných lékových pochybení se výrazně promítlo nesprávné použití lékové formy, která má zásadní vliv na terapeutickou hodnotu léčiva (16). Zejména v případě perorálních léčiv je vedle nevhodného zásahu do lékové formy (např. nevhodné dělení nebo drcení) rovněž třeba neopomíjet správný způsob podání léčiv ve vztahu k potravě nebo použitému nápoji (17, 18). Potrava nebo nápoje mohou primárně ovlivňovat farmakokinetiku léčiva, proto je načasování a složení přijímané potravy a nápojů důležité věnovat pozornost už při nastavování léčby. Optimální užívání léčiv ve vztahu k potravě může zabránit změně účinnosti, výskytu nežádoucích účinků nebo dokonce selhání léčby. Vždy je proto třeba zvážit zdravotní stav pa-

cienta a indikaci podávaného léčiva, kdy však rozhodování zdravotníků komplikuje nedostatek objektivních informací o interakcích typu léčivo vs. potrava/nápoje (13). Důležitou roli v minimalizaci těchto pochybení musí sehrát předepisující lékaři (např. do dekurzu uvést údaj o odstupu od jídla, je-li to relevantní). Dále je třeba vhodně nastavit režim na daném oddělení (podání léčiva reflektuje specifika některých léčiv a ostatní jsou podána shodným způsobem) nebo v celém zdravotnickém zařízení (úzká spolupráce s oddělením stravování nebo kuchyně, kdy strava pacienta neinteraguje s aktuálně užívanou léčbou) a zapojit ostatní zdravotníky při nastavování pravidel nebo v rámci systematické revize farmakoterapie pacientů (např. klinické farmaceuty). V námi sledovaných odděleních se v první fázi studie chybně po jídle podával levothyroxin, inhibitory protonové pumpy, prokinetika nebo perindopril, naopak nesprávně před jídlem rivaroxaban v dávce 20 mg, urapidil (Ebrantil Retard®), metformin, alopurinol nebo kyselina acetylsalicylová v dávce 100 mg. Problematice včetně managementu u uvedených léčiv jsme se podrobně věnovali v pracích publikovaných v letech 2020 a 2023 (13, 19). V rámci intervencí byla u nejčasněji předepisovaných léčiv doporučena vhodná strategie podání ve vztahu k potravě (tištěná a ústní intervence), byl upraven režim podání léčiv, kdy jako standard bylo doporučeno podávat léčiva preferenčně po snídání, obědě nebo večeři s výjimkou léčiv nutných podávat před jídlem

(např. levothyroxin nebo prokinetika) a lékaři tuto odchylku od standardu začali současně uvádět do dekurzu pacienta. Výsledkem opatření pak bylo statisticky významné zlepšení ve třetí fázi studie.

Naše zkušenosti potvrdily, že generická substituce prováděná sestrou bez vědomí nebo souhlasu lékaře může být zdrojem pochybení (např. atorvastatin vs. rosuvastatin; substituce za lékovou formu s jiným dávkováním nebo způsobem užití), přitom z hlediska kultury bezpečí je rizikovým chováním i opomenutý zápis v dekurzu při její realizaci. Aktuální stav komplikuje dlouhodobá nedostupnost některých léčiv. Na druhou stranu, pokud bude lékař při předepisování znát, resp. vidět aktuální zásoby léčiv na daném oddělení nebo v nemocniční lékárně, bude potřeba generické substituce a s ní související pochybení minimalizována.

Správné zvládnutí procesu podávání léčiv je důležitou součástí budování kultury bezpečí při poskytování zdravotní péče a představuje dlouhodobý proces. Snížení výskytu těchto

pochybení je dle současných poznatků možné především pomocí komplexních technologických opatření (11), kdy dojde k vytvoření uzavřených systémů spojující všechny fáze zacházení s léčiv s několikastupňovou kontrolou. Pořízení je však náročné a nákladné. Navíc v České republice neexistuje žádná instituce, která by se zabývala lékovými pochybeními a jejich prevencí, jak je tomu např. ve Spojených státech amerických (20).

Limity práce

Limitujícím faktorem prezentovaných výsledků byla především krátká doba pozorování, unicentrický charakter studie, omezený počet sledovaných oddělení a s tím související nízký počet zapojených sester. Přímé pozorování je považováno za velmi objektivní a spolehlivou metodiku identifikace lékových problémů a pochybení (12), přesto nelze vyložit, že se podepsalo na pozitivním i negativním zkruslení výsledků (nahodnocená prevalence díky nervozitě nebo stresu sester

z přítomných pozorovatelů vs. podhodnocená prevalence daná aktivním přístupem a větší pečlivostí sester v souvislosti s vědomím, že jsou sledovány).

Závěr

Práce předkládá ucelený soubor dat mapujících různé kategorie pochybení spojených s podáním léčiv sestrou hospitalizovaným pacientům. Navržené intervence byly přijaty managementy nemocnic i samotnými zdravotníky a vedly ke statisticky významnému poklesu prevalence mnoha lékových a zejména procesních pochybení. Předpokladem dlouhodobé udržitelnosti je vedle další implementace nových technologií také pravidelná edukace všech subjektů zapojených do poskytování zdravotní péče. V maximální míře je třeba aplikovat interní systém hodnocení kvality a bezpečnosti zdravotních služeb a neopomenout využívat znalosti, dovednosti a potenciál ostatních zdravotníků, tj. nemocničních a klinických farmaceutů.

LITERATURA

1. Brabcová I, Tóthová V, Hajduchová H, et al. Vyhodnocení medikačních pochybení v nemocničním prostředí. Vnitř Lék. 2022;68(6):E03-E09.
2. Malý J. Možnosti rozvoje kultury bezpečí ve farmakoterapii. [Habilitationní práce]. Hradec Králové: Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové; 2019.
3. Malý J. Lékové problémy v teorii a příkladech v podmínkách České republiky. Klin Farmakol Farm. 2020;34(3):116-121.
4. Kohn LT, Corrigan JM, Donaldson MS. To Err is Human: Building a Safer Health System. Washington: National Academy Press; 1999.
5. Aitken M, Gorokhov L. Advancing the Responsible Use of Medicines: Applying Levers for Change. SSRN [on-line]. 2012 [cited 2023 Nov 14]. Available from: <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.2222541>.
6. Medication Without Harm. [Internet]. [cited 2023 Nov 14]. Available from: <https://www.who.int/initiatives/medication-without-harm>.
7. Berdot S, Roudot M, Schramm C, et al. Interventions to reduce nurses' medication administration errors in inpatient settings: A systematic review and meta-analysis. Int J Nurs Stud. 2016;53:342-50.

8. Keers RN, Williams SD, Cooke J, et al. Prevalence and nature of medication administration errors in health care settings: a systematic review of direct observational evidence. Ann Pharmacother. 2013;47(2):237-56.
9. Jessurun JG, Hunfeld NGM, de Roo M, et al. Prevalence and determinants of medication administration errors in clinical wards: A two-centre prospective observational study. J Clin Nurs. 2023;32(1-2):208-220.
10. Härkänen M, Voutilainen A, Turunen E, et al. Systematic review and meta-analysis of educational interventions designed to improve medication administration skills and safety of registered nurses. Nurse Educ Today. 2016; 41:36-43.
11. Manias E, Kusljic S, Wu A. Interventions to reduce medication errors in adult medical and surgical settings: a systematic review. Ther Adv Drug Saf. 2020;11:2042098620968309.
12. Tesař O, Malečková L, Doseděl M, et al. Bezpečnost podávání léčiv sestrou pacientům v lůžkových zdravotnických zařízeních: přehled literatury. Klin Farmakol Farm. 2022;36(4): 140-145.
13. Tesař O, Měrková V, Doseděl M, et al. Potrava jako důležitá součást maximalizace účinku a minimalizace rizik farmako-

- makoterapie – absorpce a gastrointestinální tolerance. Klin Farmakol Farm. 2020;34(3):108-115.
14. Věstník č. 5/2012. Ministerstvo zdravotnictví [on-line]. 2012 [cited 2023 Apr 16]. Available from: <https://www.mzcr.cz/wp-content/uploads/wepub/6452/36190/V%C4%9Bstn%C3%ADk%20M%20%C4%8CR%205-2012.pdf>.
15. Jessurun JG, Hunfeld NGM, Van Rosmalen J, et al. Effect of automated unit dose dispensing with barcode scanning on medication administration errors: an uncontrolled before-and-after study. Int J Qual Health Care. 2021;33(4):mzab142.
16. Vlček J, Bártlová S, Brabcová I, et al. Minimalizace rizik a teorie tří pilířů u léčiv zvyšující riziko pádů. Klin. Farmakol. Farm. 2019;33:30-34.
17. Schmidt LE, Dalhoff K. Food-drug interactions. Drugs. 2002;62(10):1481-502.
18. Bushra R, Aslam N, Khan AY. Food-drug interactions. Oman Med J. 2011;26(2):77-83.
19. Tesař O, Malý J, Malečková L, et al. Analýza podání léčiv ve vztahu k potravě a použitým nápojům u hospitalizovaných pacientů. Čes. slov. Farm. 2023;72:303-310.
20. Štrbová P. Lékové chyby v ošetřovatelství. Klin Farmakol Farm. 2013;27(1):37-40.

Medication adherence – the way to understand patients

Patricia Schnorrerová¹, Petra Matalová², Martin Wawruch¹

¹Institute of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Faculty of Medicine, Comenius University, Bratislava, Slovakia

²Department of Pharmacology, Faculty of Medicine and Dentistry, Palacky University Olomouc and University Hospital Olomouc, Czech Republic

The aims of this review are to explore the critical issue of medication adherence, which is essential for effective healthcare outcomes but remains a significant challenge. The review delves into the diverse aspects of non-adherence, including patient perceptions, economic challenges, and complex treatment regimens. It emphasizes the importance of accurate adherence assessments, particularly through self-report questionnaires and retrospective database analyses. The review also explores the historical evolution of adherence concepts and highlights the critical role of pharmacists in educating patients and managing medication regimens. The importance of recognizing and addressing medication non-adherence as a significant health policy issue is underscored, advocating for improved measurement methods and interventions such as multidrug punch cards and medication charts. The review advocates for a patient-centered approach and multidisciplinary collaboration in healthcare, aiming to enhance healthcare outcomes and medication adherence through systemic changes. It also underscores the need for empowering pharmacists with expanded roles and appropriate tools within healthcare systems to further improve patient outcomes.

Key words: medication adherence, adherence barriers, patient adherence, survey and questionnaires, self-report.

Adherencia k liečbe – cesta k pochopeniu pacienta

Cieľom tohto prehľadového článku je problematika adhérencie k liečbe, ktorá je kľúčová pre dosiahnutie výsledkov v oblasti zdravotnej starostlivosti. Článok skúma rôzne aspekty non-adhérencie, ako napr. postoj pacienta k liečbe, ekonomické prekážky a zložitosť liečebných režimov.

Súčasne je kladený dôraz na hodnotenie adhérencie, predovšetkým pomocou sebahodnotiacich dotazníkov a retrospektívnych analýz údajov z databáz. Identifikácia non-adhérencie predstavuje prehliadanú oblasť zdravotnej politiky. Využívanie nových možností merania a intervencii, ako sú viacdávkové perforačné karty a liekové karty, môžu prispieť k zlepšeniu adhérencie. Nevyhnutnosť systémových zmien, potreba multidisciplinárnej spolupráce zdravotníckych pracovníkov a orientácia na individuálne potreby pacienta predstavujú cestu k lepšej adhérencii.

Kľúčové slová: adhérenca k liečbe, bariéry adhérencie, adhérenca pacientov, prieskumy a dotazníky, sebahodnotiace dotazníky.

Introduction

Medication adherence is a crucial factor for achieving optimal treatment outcomes, as

it directly impacts patient health (1). However, it is a persistent challenge in healthcare, since many patients struggle to follow their

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial disclosures:

The authors declare that they have no conflict of interest.

Funding/Support:

This research was funded by a grant from the Scientific Grant Agency of the Ministry of Education, Science, Research and Sport of the Slovak Republic VEGA 1/0024/21. The funders had no role in the writing of the manuscript, or in the decision to publish the results. We confirm that the manuscript has been read and approved by all named authors and that there are no other persons who satisfied the criteria for authorship but are not listed.

Cit. zkr: *Klin Farmakol Farm.* 2024;38(1):15-21

<https://doi.org/10.36290/far.2024.007>

Článok prijat redakci: 22. 12. 2023

Článok prijat k tisku: 12. 2. 2024

PharmDr. Patricia Schnorrerová

schnorrerova@gmail.com

prescribed medication regimens (2, 3). The consequences of medication non-adherence extend beyond individual patients and affect various participants, including healthcare providers, caregivers, and healthcare systems as a whole (1, 4). Research has revealed that nearly half of individuals who use chronic prescription medications exhibit some form of non-adherence, leading to poor health-related outcomes, increased disease progression, greater healthcare service utilization, escalating care costs, and elevated mortality rates (5, 6). In Europe, poor medication adherence is linked to approximately 200,000 premature deaths annually. The financial impact of non-adherence is significant, with the annual costs being estimated at EUR 125 billion in Europe and USD 105 billion in the United States due to preventable hospitalizations, emergency care, and outpatient visits (7). According to a systematic review of economic impact, the cost of non-adherence for various diseases ranged from \$949 to \$44,190 per patient per year (in 2015 US\$) (8).

Patients with chronic conditions, such as hypertension, diabetes, asthma, and chronic obstructive pulmonary disease (COPD), face a heightened risk of non-adherence, with estimated rates of 50% for hypertension, 50–60% for asthma, and 70% for COPD (9). In general, around 4% of patients fail to start treatment, 30% show non-adherence by day 100, and 40% discontinue their medications within a year (10). In a recent cross-over study, Dietrich et al. highlighted the critical importance of medication adherence for stroke patients with atrial fibrillation, particularly in relation to direct oral anticoagulants (DOACs) to prevent thromboembolic events (11). The adherence rates to DOACs show significant variability, ranging from 38,0% to 99,7% (12). Often, suboptimal adherence is associated with patient perceptions of limited benefits and the challenges of adhering to the strict dosing schedule of DOACs, which is crucial due to their short half-lives of 8 to 17 hours (11). Kim et al. found in their study that the risk for cardiovascular events was lowest in patients who took at least 90% of their prescribed DOAC doses (13). This observation aligns with findings by Solla-Ruiz et al. who reported increased thromboembolic events in patients

Tab. 1. Various factors contributing to non-adherence

Factor Category	Specific Factors	Impact on Non-Adherence
Patient Beliefs	Perception of medication necessity; concerns about side effects	Influential in shaping adherence behavior
Economic Factors	High medication costs; unemployment; poverty	Significant role in non-adherence, particularly in marginalized groups
Complexity of Regimens	Multiple medications; strict dosing schedules; long-term treatment	Increases the difficulty of adherence; prevalent in chronic diseases
Side Effects	Fear of adverse reactions; impact on quality of life	Leads to intentional non-adherence or discontinuation of therapy

with less than 95% adherence to DOAC doses compared to those with perfect adherence (14). These findings stress the importance of optimizing DOAC adherence for effective treatment (11).

Studies have shown that factors contributing to non-adherence are multifaceted and complex (15–17). Patient perceptions, beliefs, and attitudes toward medication, as well as concerns about side effects, are influential in shaping their adherence behavior (5). Moreover, economic factors, such as unemployment, poverty, and high medication costs, play a significant role in non-adherence (Table 1) (15, 17). These multifaceted factors underline the need for tailored measures and interventions to improve medication adherence and patient outcomes (15, 17–19).

Accurate assessment of medication adherence is essential for designing effective treatment plans and interventions (20, 21). Various methods are available to assess adherence, each with its advantages and limitations (22, 23). The choice of measurement method is crucial, as it can impact the accuracy of the results. For example, patient self-reports may lead to under-reporting or over-reporting, while electronic medication monitoring may not confirm actual consumption (24–26).

The aims of this review were to provide a comprehensive examination of medication adherence and to deepen our understanding of the underlying mechanisms of non-adherence, recognizing it as a significant issue in clinical practice. It acknowledges that medication adherence, while being of vital importance, is also a complex issue influenced by numerous factors (27–31). To address this complexity, a multi-approach strategy may be necessary to gain deeper insights into adherence behavior (32). Furthermore, collaboration among healthcare professionals, including physicians, nurses, and pharmacists, is essen-

tial for addressing non-adherence (33, 34). Standardized reporting forms, questionnaires, and improved care coordination can all simplify the evaluation of adherence and ultimately lead to better patient outcomes (35–38). In addressing medication non-adherence, a key challenge is the limited awareness among stakeholders, often resulting in its exclusion from national health policy agendas. This oversight contributes to inadequate monitoring and utilization of adherence metrics, ultimately limiting the enhancement of healthcare outcomes. Healthcare providers frequently underestimate the prevalence of non-adherence, and there is a notable lack of evidence-based, cost-effective strategies to improve adherence at a systemic level (7). In summary, medication adherence is a critical factor for therapeutic success, and this review explores its challenges.

History of medication adherence

The historical perspective on patient adherence in medicine traces its origins to ancient times, with Hippocrates being the first to have highlighted the challenges of relying on patient-reported medication use. This concern persisted through the centuries, notably with the discovery of tuberculosis as a contagious disease in 1882. Monitoring patient adherence, particularly among transient individuals and alcoholics, proved challenging. In the early 20th century, the convergence of urbanization, industrialization, and social disparities shaped views on non-adherence. Efforts to address this issue had been limited until World War II, when it gained renewed attention, particularly among tuberculous veterans. The introduction of antibiotics in the late 1940s offered hope for tuberculosis treatment, but patient non-adherence remained a frustration (39).

The topic was officially incorporated into medical terminology in 1976 when Sackett and Haynes introduced the term 'compliance' (40). Then, in 1993, the discourse shifted from 'compliance' to 'adherence', signifying a more nuanced understanding of patient engagement with their medication regimens (41). The term 'persistence' was introduced in 2001, further expanding the scope of this field. In a significant development in 2003, the World Health Organization (WHO) released a comprehensive report on medication adherence, contributing greatly to the body of knowledge (42). Between 2008 and 2009, the term 'medication adherence' was recognized as a MeSH term, marking its significance in medical research. In 2010, the International Society for Medication Adherence (ESPACOMP) introduced the ABC taxonomy, a framework for categorizing adherence (Fig. 1) (41, 43).

Definition and significance of adherence

In order to properly understand the concept of medication adherence, it is essential to grasp the distinction between adherence and compliance. While these terms are often used interchangeably, they carry nuanced yet significant differences in their meaning. Medication adherence, as defined by the WHO, refers to "the extent to which a person's behavior – taking medication, following a diet, and/or executing lifestyle changes – corresponds with agreed recommendations from a health care provider." Compliance, on the other hand, indicates a more passive and authoritarian approach where patients simply follow prescribed directives without active involvement in decision-making. Recognizing this difference is fundamental in promoting effective healthcare outcomes and patient-centered care (42). According to the 2003 WHO report, adherence is a multidimensional phenomenon influenced by five key dimensions: health system/healthcare team, social/economic, condition-related, therapy-related, and patient-related factors. This challenges the traditional misconception that adherence is solely the patient's responsibility (42, 44). Viewing medication non-adherence as the patient's "fault" is a misinformed and detrimental perspective. As

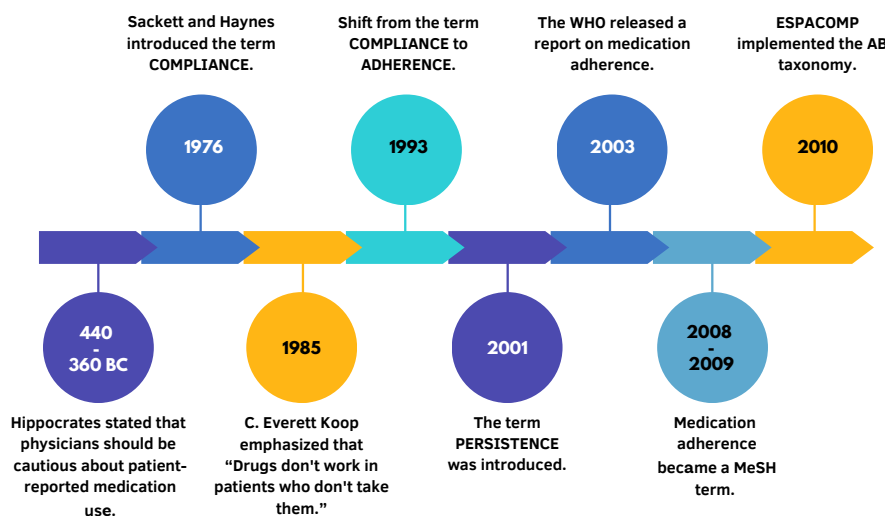
Everett Koop emphasized, "Drugs don't work in patients who don't take them." Therefore, it is crucial for health professionals to acknowledge that inadequate medication adherence leads to suboptimal clinical outcomes. This is supported by the WHO's statement that improving adherence may have a greater impact on health than enhancing specific medical treatments. A continuous, collaborative approach is required to achieve optimal medication adherence and fully utilize the benefits of current therapies (45). The Medication Adherence Reporting Guideline (EMERGE), adopted by the ESPACOMP, employs a three-phase classification known as the ABC taxonomy to categorize medication adherence. The phases include (a) initiation, (b) implementation, and (c) persistence. Persistence is defined as the duration from initiation to the final dose before discontinuation. In each phase, there are

distinct methodological challenges related to defining, measuring, and analyzing medication use (43). Non-adherence comes in eight forms, adapted from Arnet et al.'s classification, including primary non-adherence, drug holidays, the toothbrush effect, perfect adherence with the wrong medication, dosage errors (overdose, underdose, erratic dosing), incorrect dosing frequency, early therapy discontinuation, and polypharmacy (Table 2) (46).

Understanding the underlying mechanism of non-adherence

Our comprehension of non-adherence remains partial, with some factors and treatments not fully addressing the underlying causes of this behavior. Therefore, selecting the appropriate treatment should be guided by the reasons behind non-adherent behavior and the patient's level of commitment (47).

Fig. 1. Illustration of the history of medication adherence with significant events modified according to Vrijens et al. (41)



Tab. 2. Eight forms of non-adherence, modified and adapted from Arnet et al.'s classification (46)

Abbreviation	Form	Description
NON	Primary non-adherence	Medication is not obtained or picked up from the pharmacy.
A	Drug holidays	Patients temporarily stop taking their prescribed medication.
D	Toothbrush effect	Patients start following doctor's recommendations shortly before an appointment but may otherwise ignore them.
H	Perfect adherence but with the wrong medication	Patients take medication as prescribed, but it is the incorrect medication.
E	Dosage errors, overdose	Patients take more medication than prescribed.
R	Dosage errors, underdose	Patients take less medication than prescribed.
E	Dosage errors, erratic dosing	Patients inconsistently follow the prescribed dosing schedule.
N	Incorrect dosing frequency	Patients take medication at the wrong frequency (e.g., twice a day instead of the prescribed three times).
C	Early therapy discontinuation	Patients discontinue therapy prematurely.
E	Medication cocktail, polypharmacy pattern	Patients engage in a pattern of taking multiple medications simultaneously.

Increased knowledge, by itself, does not automatically lead to adherence (48, 49). Improving drug therapy adherence relies on patient education, but one which goes beyond simply repeating instructions or providing printed materials. Indeed, a holistic approach is needed that includes gathering patient-specific information, customizing instructions, providing support, encouragement, monitoring and evaluating the patient's response to treatment to determine its effectiveness in improving patient outcomes (50). Medication non-adherence, including errors in administration such as incorrect use, is a major contributor to adverse drug reactions and hospitalizations. In particular, elderly patients with polypharmacy for chronic diseases are at the highest risk for such adverse drug reactions (51). Medication non-adherence has been documented as a contributing factor in over 20% of preventable adverse drug events (ADEs) in older patients in ambulatory care settings (52). Studies indicate that more than 10% of admissions of older adults to acute care can be attributed to non-adherence to medication regimens (53). Col et al. reported in their study that one-third of older persons admitted to hospital had a history of non-adherence (54).

Medication non-adherence is categorized as either intentional or unintentional. Intentional non-adherence involves a patient's active choice to not follow treatment, considering the pros and cons. In contrast, unintentional non-adherence is passive, often due to factors outside the patient's control. Intentional non-adherence is linked to a patient's beliefs and motivation, while unintentional non-adherence is reportedly more associated with demographic factors such as age (55).

Challenge to measure

Adherence to medications is the basic precondition of successful treatment of chronic diseases that require long-term use of medications (e.g., cardiovascular diseases, asthma, COPD). The recent increase in access to patient-level prescription and dispensing data in administrative records has created new possibilities for objectively measuring medication adherence at the population level (56). Nowadays, robust data extraction from

prescription records or insurance databases is a valuable resource for analyzing medication-taking behavior, enabling retrospective analysis. This objective measure approach is particularly relevant in the context of chronic diseases and in cases involving polypharmacy. The advantages include a detailed analysis of adherence and persistence, understanding the impact of various factors on adherence, and simplified data access for population analysis (57). In a register-based retrospective cohort study, Wawruch et al. explored the factors influencing medication adherence in persistent angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEI) users and non-persistent ACEI users (n = 6,578). The most significant predictors of medication non-adherence were the use of mineralocorticoid receptor antagonists, bronchial asthma/COPD, and dementia, highlighting the complex interplay of comorbidities and medication regimens in influencing adherence. These findings emphasize the need for tailored approaches in managing such patients to improve medication adherence. The results of the study can help in determining the cohort of patients who require increased attention (58).

Non-adherence is commonly assessed using two key indexes: the Proportion of Days Covered (PDC) and the Medication Possession Ratio (MPR). The PDC is calculated by dividing the number of days covered by medication treatment by the number of days in the follow-up period, with a common threshold for non-adherence set at PDC < 80 % (57). To standardize and enhance the reporting accuracy for PDC, enabling more reliable comparisons across studies and health systems, Dalli et al. introduced the TEN-SPIDERS tool. This acronym stands for Threshold, Eligibility criteria, Numerator and denominator, Survival, Pre-supply, In-hospital supplies, Dosing information, Early Refills, and Switching. Each component of this tool provides specific guidelines for reporting PDC-related parameters (56). Similarly, the Medication Possession Ratio (MPR) generally indicates the percentage of days' supply received over a specified time. However, discrepancies in the MPR denominator definition can contribute to variations in research findings and complicate cross-study comparisons (59).

Digital databases are also useful in terms of researching primary medication non-adherence (PMN). PMN occurs when a patient fails to pick up a newly prescribed medication. A study by Bruthans et al. underscored the importance of considering age-related factors when addressing medication adherence issues. This research of electronic prescription database in the Czech Republic indicated that PMN varied significantly across age groups, with the highest rates observed in younger patients (18–39 years old) and the lowest in older patients (75 years and older). The study showed a PMN of 4.56 percent which is comparable with other studies on PMN (60–62). The approach and findings of the study contribute to a broader understanding of medication adherence, particularly in the context of electronic health records (60).

In clinical settings, it is vital to use self-report questionnaires for numerous reasons (e.g., for their being inexpensive, widely accepted, uncomplicated to use, non-invasive, and time-efficient). Importantly, the unique capability of self-reporting lies in its ability to both track medication use patterns and identify reasons for non-adherence. This underscores the necessity for an accessible tool that not only detects adherence issues in routine settings but also paves the way for effective adherence-improvement interventions. These interventions should be specifically targeted to the identified issues and personalized for the individual patient (63, 64). Therefore, focusing on patient-adjustable factors is essential in the assessment phase.

The extensive range of adherence measurements available in the existing literature complicates the process for healthcare providers in determining the most appropriate instrument for their clinical practice. In a secondary analysis of data by Kwan et al. (2020), a total of 121 unique instruments for measuring medication adherence were evaluated for their psychometric quality and evidence, following the COSMIN guidelines (65, 66). None of the instruments evaluated met the criteria for all nine key measurement properties. Cross-cultural validity was notably absent despite numerous translations. The study identified inadequately established psychometric properties for medication ad-

herence instruments, with limited evidence supporting their use. This underscores the need for a minimal set of standardized measurement properties (66). It is hence evident that a practical validated tool to measure medication adherence is needed. Arnet et al. developed and validated a novel questionnaire named 15-STARS (Screening Tool for Adherence to medicines). The objective was to create a self-report instrument specifically assessing medication non-adherence. This tool is designed to meet several criteria: quick to complete; suitable for ambulatory patients; relevant to the adherence implementation phase; capable of identifying personalized, changeable factors behind non-adherence; and incorporating a numerical assessment of adherence. The 15-STARS questionnaire demonstrated good acceptability, low rates of missing responses, and satisfactory validity and reliability with acceptable psychometric properties (64).

Interventions – the way forward

The effectiveness of interventions in healthcare is greatly enhanced by frequent patient interactions, particularly those focused on adherence. A study by Gregoriano et al. showed significant improvements in adherence among asthma and COPD patients due to patient-tailored support, which included audio reminders and feedback on the intake patterns of inhaled medication, as well as regular support calls for non-adherent patients. This method is more effective than the limited, predefined follow-up appointments often used in other studies. Furthermore, a randomized clinical trial by Sulaiman et al. confirmed these findings, demonstrating that repeated feedback significantly improved inhaler adherence (67). In a systematic review comparing interventions, Torres-Robles et al. highlighted that, over the past decade, diverse interventions demonstrated positive effects on medication adherence and clinical outcomes (68). Effective adherence interventions have been associated with positive results, including achieving viral suppression in HIV patients (69), lowering lipid levels and total cholesterol in individuals taking lipid-lowering medications (70), reducing HbA1c levels, decreasing hospitalizations, and lowering

all-cause mortality in patients with diabetes mellitus (71). The incorporation of technical components, involving gadgets, instruments, or systems that facilitate medication intake, can enhance medication adherence. These interventions are helpful for individuals with memory issues or busy social lives that may otherwise limit their ability to adhere to medication routines (68).

One of the valuable interventions in supporting patient adherence in medication management, particularly in primary care settings, is multidrug punch cards. These tools are designed to organize and dispense multiple medications, thereby enhancing adherence and safety. In their study, Boeni et al. demonstrated that multidrug punch cards led to high patient satisfaction and improved adherence. Particularly beneficial for older adults managing polypharmacy, these cards enhanced medication safety and ease of use, with their success being influenced by trust in healthcare professionals and individual patient experiences. The study encourages healthcare professionals to actively recommend these cards to patients with complex medication routines, highlighting their importance in improving patient outcomes in primary care (51). The use of medication charts in daily practice with a focus on 'patients', 'process', and 'terms and conditions' has been recognized by both physicians and pharmacists as beneficial. In a narrative systematic review by Dietrich et al., patients with a medication chart showed an increase in medication adherence from 86 % to 93 %, as measured by pill counting, compared to those without a medication chart. These charts are particularly valuable at transitions of care, such as at hospital discharge or when being moved to a different care facility. Medication charts typically list all of a patient's current medications, including prescription and over-the-counter drugs. They are designed to be handed over to the patient as a hardcopy and serve as an informative tool for both patients and healthcare providers, such as doctors, nurses, and pharmacists. For patients, one of their roles is that of an extra reminder tool. Healthcare providers find medication charts beneficial for enhancing record quality and achieving better interdisciplinary

cooperation. It is essential, particularly for patients with polypharmacy, that the data on the chart is accurate and up to date to maximize its benefits (72).

The findings of Marquis et al. reveal that approximately 9 % of polypharmacy patients experience ongoing swallowing difficulties, often leading to intentional non-adherence. These issues, related to specific medications rather than the number of tablets, underscore a lack of awareness among healthcare professionals. The study points out the importance of an intervention which systematically addresses swallowing difficulties in primary care to enhance medication management and patient care (73). Last but not least, healthcare professionals should be aware of the Hawthorne effect. The Hawthorne effect is defined as a phenomenon where individuals modify or improve an aspect of their behavior in response to their awareness of being observed or having their behavior assessed. This change is often influenced by the individual's beliefs about the researcher's expectations, as well as factors such as conformity and social desirability (74).

Healthcare systems and role of pharmacist

Fragmented healthcare systems create obstacles to medication adherence due to compromised healthcare coordination and limiting patient access to care. The limited availability of health information technology restricts a physician's access to patient information across different care settings, potentially compromising patient care. In an overburdened healthcare system, clinicians often have limited time with each patient, which may delay assessments of medication-taking behaviors. Considering the significant impact of medication adherence on patient well-being, healthcare systems need to adapt to prioritize its importance. Systemic changes should be implemented to ensure that adequate time is dedicated to discussing medication adherence. In response to time constraints, there may be a shift towards employing a team-based healthcare framework. This model involves the training of non-physician personnel to undertake tasks conventionally performed by physi-

ans. This delegation provides physicians with time to focus on understanding and addressing patient medication adherence patterns (45). Effective doctor-patient communication leads to a 19 % higher patient adherence rate, as evidenced by 106 studies with compelling statistical significance. Patients with poorly communicating doctors face a 47 % higher risk of non-adherence (75). By extending clinical services and embracing a patient-centered approach, the pharmacy profession holds a key role. It can enhance the coordination of the entire medication process by consulting patients on medication adherence. Hepler and Strand highlight the key term *covenant* which represents the connection between the patient and the pharmacist. This is the bond that cements the therapeutic relationship (76). The role in community pharmacies, particularly through direct patient counseling, has proven crucial for enhancing medication adherence. Such interactions not only educate patients about their treatments and conditions but also improve medication schedules, leading to improved adherence. Boeni et al. underline the observed evidence

on the significant impact that targeted counseling by pharmacists has on medication adherence and persistence. However, reports suggest that counseling practices in community pharmacies are limited. Patient counseling in community pharmacies often assumes a minor role, with a tendency towards nonmedical or product-centered communication rather than a patient-centered approach (77). In summary, pharmacists have significant opportunities to overcome conventional obstacles, utilizing their expertise to enhance patient understanding, adherence, and clinical outcomes. It can be accomplished by providing counseling and education while also enhancing their professional growth. The requirements are evident, pharmacists have a well-documented role, and a promising opportunity awaits (76).

Conclusion and perspectives

Therapeutic care is founded on respect for the patient's individuality and stands in clear contrast to paternalistic and authoritarian approaches. It is essential to rethink medication adherence, encouraging a shift

from viewing it as a strict enforcement by the practitioner's authority to seeing it as a joint effort involving everyone committed to resolving a specific issue. Non-adherence to medication negatively impacts health and increases healthcare costs. It is crucial for relevant parties to first acknowledge this issue's existence and properly understand its primary causes. Prioritizing medication adherence in policy discussions is crucial to raise awareness and implement effective solutions. Future efforts should focus on improving methods for measuring and screening medication adherence, with validated instruments, to better understand and address the nuances of this issue. Additionally, interventions such as multidrug punch cards and medication charts show their potential in enhancing adherence, particularly in polypharmacy. A collaborative, patient-centered approach in healthcare is vital, empowering pharmacists to play a more integral role. This approach, combined with effective adherence measurement and screening, holds the key to improve patient medication adherence.

REFERENCES

1. Jimmy B, Jose J. Patient Medication Adherence: Measures in Daily Practice. *Oman Med J*. 2011;26(3):155-159.
2. Vervloet M, Linn AJ, van Weert JCM, et al. The effectiveness of interventions using electronic reminders to improve adherence to chronic medication: A systematic review of the literature. *Journal of the American Medical Informatics Association*. 2012;19(5):696-704.
3. Baryakova TH, Pogostin BH, Langer R, et al. Overcoming barriers to patient adherence: the case for developing innovative drug delivery systems. *Nat Rev Drug Discov*. 2023;22(5):387-409.
4. Bosworth HB, Granger BB, Mendys P, et al. Medication adherence: A call for action. *Am Heart J*. 2011;162(3):412-424.
5. Arbuckle C, Tomaszewski D, Brown L, et al. Exploring the relationship of digital information sources and medication adherence. *Comput Biol Med*. 2019;109:303-310.
6. Partridge AH, Avorn J, Wang PS, et al. Adherence to Therapy With Oral Antineoplastic Agents, JNCI: Journal of the National Cancer Institute. 2002;94(9):652-661.
7. Khan R, Socha-Dietrich K. Investing in medication adherence improves health outcomes and health system efficiency: Adherence to medicines for diabetes, hypertension, and hyperlipidaemia. *OECD Health Working Papers*. 2018;(105).
8. Cutler RL, Fernandez-Llimos F, Frommer M, et al. Economic impact of medication non-adherence by disease groups: A systematic review. *BMJ Open*. 2018;8(1).
9. Valverde-Merino MI, Martinez-Martinez F, Garcia-Mochon L, et al. Cost-utility analysis of a medication adherence management service alongside a cluster randomized control trial in community pharmacy. *Patient Prefer Adherence*. 2021;15:2363-2376.
10. Blaschke TF, Osterberg L, Vrijens B, et al. Adherence to medications: Insights arising from studies on the unreliable link between prescribed and actual drug dosing histories. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2012;52:275-301.
11. Dietrich F, Polymeris AA, Albert V, et al. Intake reminders are effective in enhancing adherence to direct oral anticoagulants in stroke patients: a randomised cross-over trial (MAAESTRO study). *J Neurol*. 2023 Oct 13.
12. Raparelli V, PMCRGLDBS. Adherence to oral anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation. Focus on non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. *Thromb Haemost*. 2017;117(2):209-218.
13. Kim D, Yang PS, Jang E, et al. The optimal drug adherence to maximize the efficacy and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulant in real-world atrial fibrillation patients. *Europace*. 2020;22(4):547-557.
14. Solla-Ruiz I, Villanueva-Benito I, Paredes-Galán E, et al. Differences between patient-driven adherence to vitamin K antagonists and direct oral anticoagulants. Do few missed doses matter? ACO-MEMS Study. *Thromb Res*. 2019;179:20-27.
15. Fetzer BC, Mupenda B, Lusiana J, et al. Barriers to and facilitators of adherence to pediatric antiretroviral therapy in a sub-Saharan setting: Insights from a qualitative study. *AIDS Patient Care STDS*. 2011;25(10):611-621.
16. Kvarnström K, Westerholm A, Airaksinen M, et al. Factors contributing to medication adherence in patients with a chronic condition: A scoping review of qualitative research. *Pharmaceutics*. 2021;13(7).
17. Pushpangadan M, Feely M. Once a Day is Best: Evidence or Assumption? The Relationship Between Compliance and Dosage Frequency in Older People. *Drugs Aging*. 1998;13(3):223-227.
18. Joyce GF. Understanding Primary Nonadherence. *Am J Pharm Benefits*. 2010;2(2):111-118.
19. Kardas P, Lewek P, Matyjaszczyk M. Determinants of patient adherence: a review of systematic reviews. *Front Pharmacol*. 2013;4:91.
20. Demonceau J, Ruppert T, Kristanto P, et al. Identification and assessment of adherence-enhancing interventions in studies assessing medication adherence through electronically compiled drug dosing histories: A systematic literature review and meta-analysis. *Drugs*. 2013;73(6):545-562.
21. Gossec L, Tubach F, Dougados M, et al. Reporting of adherence to medication in recent randomized controlled trials of 6 chronic diseases: a systematic literature review. *Am J Med Sci*. 2007;334(4):248-254.
22. Lehmann A, Aslani P, Ahmed R, et al. Assessing medication adherence: Options to consider. *Int J Clin Pharm*. 2014;36(1):55-69.
23. Nadey Y, Khorasani P, Feizi A, et al. Causes of nonadherence to treatment in people with myocardial infarction: Content analysis. *J Educ Health Promot*. 2021;10(1).
24. Wilhelmsen NC, Eriksson T. Medication adherence interventions and outcomes: An overview of systematic reviews. *European Journal of Hospital Pharmacy*. 2019;26(4):187-192.
25. Mason M, Cho Y, Rayo J, et al. Technologies for Medication Adherence Monitoring and Technology Assessment Criteria: Narrative Review. *JMIR Mhealth Uhealth*. 2022;10(3).
26. Park LG, Howie-Esquivel J, Dracup K. A quantitative systematic review of the efficacy of mobile phone interventions to improve medication adherence. *J Adv Nurs*. 2014;70(9):1932-1953.
27. Farmer KC. Methods for measuring and monitoring medication regimen adherence in clinical trials and clinical practice. *Clin Ther*. 1999;21(6):1074-1090.
28. Basu S, Garg S, Sharma N, et al. Improving the assessment of medication adherence: Challenges and considerations with a focus on low-resource settings. *Tzu Chi Med J*. 2019;31(2):73-80.

29. Giardini A, Martin MT, Cahir C, et al. Toward appropriate criteria in medication adherence assessment in older persons: Position Paper. *Aging Clin Exp Res*. 2016;28(3):371-381.
30. Dima AL, Dedi D. Computation of adherence to medication and visualization of medication histories in R with AdhereR: Towards transparent and reproducible use of electronic healthcare data. *PLoS One*. 2017;12(4).
31. Ho PM, Bryson CL, Rumsfeld JS. Medication adherence: Its importance in cardiovascular outcomes. *Circulation*. 2009;119(23):3028-3035.
32. Kronish IM, Thorpe CT, Voils CI. Measuring the multiple domains of medication nonadherence: Findings from a Delphi survey of adherence experts. *Transl Behav Med*. 2021;11(1):104-113.
33. Ilardo ML, Speciale A. The community pharmacist: Perceived barriers and patient-centered care communication. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(2).
34. Dalton K, Byrne S. Role of the pharmacist in reducing healthcare costs: current insights. *Integr Pharm Res Pract*. 2017;6:37-46.
35. McLean G, Band R, Saunderson K, et al. Digital interventions to promote self-management in adults with hypertension systematic review and meta-analysis. *J Hypertens*. 2016;34(4):600-612.
36. Meddings J, Kerr EA, Heisler M, et al. Physician assessments of medication adherence and decisions to intensify medications for patients with uncontrolled blood pressure: Still no better than a coin toss. *BMC Health Serv Res*. 2012;12(1).
37. Weir MR, Maibach EW, Bakris GL, et al. Implications of a health lifestyle and medication analysis for improving hypertension control. *Arch Intern Med*. 2000;160(4):481-490.
38. Dietrich F, Zeller A, Haag M, et al. Communicating electronic adherence data to physicians – consensus-based development of a compact reporting form. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(19).
39. Lerner BH. From careless consumptives to recalcitrant patients: the historical construction of noncompliance. *Soc Sci Med*. 1997;45(9):1423-1431.
40. Rafi F, Fatemi NS, Danielson E, et al. Compliance to treatment in patients with chronic illness: A concept exploration. *Iran J Nurs Midwifery Res*. 2014;19(2):159-167.
41. Vrijens B, De Geest S, Hughes DA, et al. A new taxonomy for describing and defining adherence to medications. *Br J Clin Pharmacol*. 2012;73(5):691-705.
42. Sabaté E. World Health Organization. Adherence to Long-Term Therapies: Evidence for Action. World Health Organization; 2003.
43. De Geest S, Zullig LL, Dunbar-Jacob J, et al. ESPACOMP medication adherence reporting guideline (EMERGE). *Ann Intern Med*. 2018;169(1):30-35.
44. Martin LR, Williams SL, Haskard KB, et al. The challenge of patient adherence. *Ther Clin Risk Manag*. 2005;1(3):189-199.
45. Brown MT, Bussell JK. Medication adherence: WHO cares? *Mayo Clin Proc*. 2011;86(4):304-314.
46. Arnet I, Haefeli WE. Compliance: Fakten Perspektiven. *Managed Care*. 1998;3:27-31.
47. Penna R, Knowlton C. The need for pharmaceutical care. In: *Pharmaceutical Care*. Taylor & Francis; 1998:225-226.
48. Fallsberg M. Reflection on Medicines and Medication – a Qualitative Analysis among People on Long-Term Drug Regimens. Linköping University; 1991.
49. Rimer B, & GB. How Do Persuasive Health Messages Work? A Health Education Field Study. *Health Educ Q*. 1984;11(3):313-321.
50. Hatoum HT, HRA, & LBL. OBRA 90: Patient counseling-enhancing patient outcomes. *US pharmacist*. 1993;18(1):75-86.
51. Boeni F, Hersberger KE, Arnet I. Multidrug punch cards in primary care: A mixed methods study on patients' preferences and impact on adherence. *Front Pharmacol*. 2014;5(SEP).
52. Gurwitz JH, Field TS, Harrold LR, et al. Incidence and Preventability of Adverse Drug Events Among Older Persons in the Ambulatory Setting. *JAMA*. 2003;289(9):1107-1116.
53. 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.
54. Col N FJKP. The Role of Medication Noncompliance and Adverse Drug Reactions in Hospitalizations of the Elderly. *Arch Intern Med*. 1990;150(4):841-845.
55. Bae SG, Kam S, Park KS, et al. Factors related to intentional and unintentional medication nonadherence in elderly patients with hypertension in rural community. *Patient Prefer Adherence*. 2016;10:1979-1989.
56. Dalli LL, Kilkenny MF, Arnet I, et al. Towards better reporting of the proportion of days covered method in cardiovascular medication adherence: A scoping review and new tool TEN-SPIDERS. *Br J Clin Pharmacol*. 2022;88(10):4427-4442.
57. Wawruch M, Wimmer G, Murin J, et al. Non-adherence to statin treatment in older patients with peripheral arterial disease depending on persistence status. *Biomedicines*. 2020;8(10):1-12.
58. Wawruch M, Petrova M, Tesar T, et al. Factors associated with non-adherence to angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in older patients with peripheral arterial disease. *Front Pharmacol*. 2023;14.
59. Kozma C, Dickson, Phillips, Meletiche. Medication possession ratio: implications of using fixed and variable observation periods in assessing adherence with disease-modifying drugs in patients with multiple sclerosis. *Patient Prefer Adherence*. [Internet] 2013;509 [cited 2023 Dec 10].
60. Bruthans J, Berger J, Šoltés J, et al. Using the national electronic prescription system to determine the primary non-adherence to medication in the Czech Republic. *Front Pharmacol*. 2023;14.
61. Bauer AM, Schillinger D, Parker MM, et al. Health literacy and antidepressant medication adherence among adults with diabetes: The diabetes study of Northern California (DISTANCE). *J Gen Intern Med*. 2013;28(9):1181-1187.
62. Fernández A, Quan J, Moffet H, et al. Adherence to newly prescribed diabetes medications among insured Latino and white patients with diabetes. *JAMA Intern Med*. 2017;177(3):371-379.
63. Williams JLS, Walker RJ, Smalls BL, et al. Effective interventions to improve medication adherence in Type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetes Management*. 2014;4(1):29-48.
64. Arnet I, Sahn LJ, Gregório J, et al. Development and validation of the 15-STARs – A novel self-report pharmacy-based questionnaire to screen for medication non-adherence. *Res Social Adm Pharm*. 2023;S1551-7411(23)00487-4.
65. Mokkink LB, Prinsen C, Patrick D, et al. COSMIN methodology for systematic reviews of Patient-Reported Outcome Measures (PROMs) – user manual. [Internet] 2018. [cited 2023 Dec 10] Available at: https://cosmin.nl/wp-content/uploads/COSMIN-syst-review-for-PROMs-manual_version-1_feb-2018.pdf.
66. Arnet I, Caloz S, Eickhoff C, et al. Psychometric Quality of Questionnaires on Medication Adherence – a Secondary Analysis. Live paper presentation at the 27th Annual Conference of ESPACOMP. Budapest, 2. 12. 2023.
67. Gregoriano C, Dieterle T, Breitenstein AL, et al. Does a tailored intervention to promote adherence in patients with chronic lung disease affect exacerbations? A randomized controlled trial. *Respir Res*. 2019;20(1).
68. Torres-Robles A, Wiecek E, Tonin FS, et al. Comparison of interventions to improve long-term medication adherence across different clinical conditions: A systematic review with network meta-analysis. *Front Pharmacol*. 2018;9.
69. Mills EJ, Lester R, Thorlund K, et al. Interventions to promote adherence to antiretroviral therapy in Africa: A network meta-analysis. *Lancet HIV*. 2014;1(3):104-111.
70. Van Driel ML, Morledge MD, Ulep R, et al. Interventions to improve adherence to lipid-lowering medication. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016;2016(12).
71. Ho PM, Rumsfeld JS, Masoudi FA, et al. Effect of medication nonadherence on hospitalization and mortality among patients with diabetes mellitus. *Arch Intern Med*. 2006;166(17):1836-1841.
72. Dietrich FM, Hersberger KE, Arnet I. Benefits of medication charts provided at transitions of care: A narrative systematic review. *BMJ Open*. 2020;10(10).
73. Marquis J, Schneider MP, Payot V, et al. Swallowing difficulties with oral drugs among polypharmacy patients attending community pharmacies. *Int J Clin Pharm*. 2013;35(6):1130-1136.
74. Berkhout C, Berbra O, Favre J, et al. Defining and evaluating the Hawthorne effect in primary care, a systematic review and meta-analysis. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9.
75. Haskard Zolnerek KB, Dimatteo MR. Physician communication and patient adherence to treatment: A meta-analysis. *Med Care*. 2009;47(8):826-834.
76. Hepler CD, SLM. Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care. *Am J Pharm Ed*. 1990;53:75-155.
77. Boeni F, Arnet I, Hersberger KE. Adherence counseling during patient contacts in Swiss community pharmacies. *Patient Prefer Adherence*. 2015;9:597-605.
78. Cipolle RJ, SLM and MPC. *Pharmaceutical Care Practice*. Health Professions Division; 1998.

Hypertenzná choroba v kontexte adherencie a nonadherencie k liečbe

Iveta Ondriová, Terézia Fertalová, Lívia Hadašová

Katedra ošetrovateľstva FZOPU v Prešove

Artériová hypertenzia je najčastejšie sa vyskytujúce kardiovaskulárne ochorenie, predstavuje závažný rizikový faktor pre ďalšie kardiovaskulárne choroby. Liečba akéhokoľvek ochorenia sa nezaobíde bez adherencie samotného pacienta. Adherenciou pacient preukazuje schopnosť prispôbiť sa a dodržiavať jednotlivé nariadenia a požiadavky zo strany lekára, čím sa zvyšuje pravdepodobnosť dosiahnutia stanovených cieľov liečby a predchádza sa možným komplikáciám.

Kľúčové slová: hypertenzná choroba, liečba, adherencia, nonadherencia.

Hypertensive disease in the context of adherence and nonadherence to treatment

Arterial hypertension is the most frequently occurring cardiovascular disease, it represents a serious risk factor for other cardiovascular diseases. The treatment of any disease cannot be done without the adherence of the patient himself. Through adherence, the patient demonstrates the ability to adapt and comply with individual regulations and requirements from the doctor, which increases the probability of achieving the set treatment goals and prevents possible complications.

Key words: hypertensive disease, treatment, adherence, nonadherence.

Úvod

Artériová hypertenzia je chronické ochorenie, a preto si úspešnosť liečby a prevencia komplikácií vyžaduje aj dostatočnú spoluprácu a adherenciu pacientov. Pre manažment chronických ochorení je adherencia k farmakologickej a nefarmakologickej liečbe kľúčová. Viaceré štúdie potvrdzujú, že intervencie v tejto oblasti v podobe edukácie pacienta zlepšujú výsledky tak v redukcii očakávaných komplikácií, ako i odvrátiteľných úmrtí. Adherencia k liečebným opatreniam je jedným z významných faktorov, ktoré sa podieľajú na dosiahnutí cieľových hodnôt tlaku krvi. Zlá adherencia k terapii často vedie k poškodeniu cieľových orgánov a k zvýšeniu morbidity a mortality v dôsledku kardiovaskulárnych príčin. To zároveň vedie k zaťažovaniu zdravotného systému a zvýšeným nákladom na zdravotnú i sociálnu starostlivosť. Hodnotenie adherencie k terapeutickému režimu, ako aj jej ovplyvňujúcich činiteľov, je veľmi dôležité v každom klinickej praxi. Poznanie činiteľov, ktoré adherenciu podporujú alebo ju naopak

znižujú, je dôležité na vyvinutie a aplikovanie účinných intervencií, ktoré by prispeli k zlepšeniu dodržiavania terapeutického režimu pacientom a následne k zvýšeniu účinnosti liečby (1). Artériová hypertenzia je definovaná ako „...opakované zvýšenie systolického krvného tlaku (STK) na hodnoty ≥ 140 mmHg a diastolického krvného tlaku (DTK) na hodnoty ≥ 90 mmHg...“ (2). Z etiopatogenetického hľadiska rozlišujeme primárnu (esenciálnu) hypertenziu, ktorá postihuje asi 90% pacientov, a sekundárnu hypertenziu, ktorá predstavuje asi 10% všetkých foriem (1). Pri primárnej hypertenzii nepoznáme vyvolávajúcu príčinu, pri sekundárnej forme dochádza k zvýšeniu TK v súvislosti s určitým patologickým stavom. Odlíšenie týchto dvoch foriem hypertenzie je dôležité pre rozdielne spôsoby terapie (2). Esenciálna hypertenzia je multifaktoriálne ochorenie, na ktorého vzniku sa podieľajú genetické faktory, faktory vonkajšieho prostredia a poruchy endogénnych regulačných mechanizmov. Medzi faktory vonkajšieho prostredia patrí: nadmerný prísun soli a citlivosť

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial disclosures:

None.

Funding/Support:

None.

Cit. zkr: *Klin Farmakol Farm.* 2024;38(1):22-25

<https://doi.org/10.36290/far.2024.004>

Článok prijat redakci: 30. 10. 2023

Článok prijat k tisku: 23. 2. 2024

PhDr. Iveta Ondriová, PhD.

iondriova@centrum.cz

na prísun soli, nedostatok draslíka (K), horčíka (Mg) a vápnika (Ca), obezita, zvlášť abdominálna obezita, nadmerná konzumácia alkoholu, stresové situácie a socioekonomický stav. Pri poruchách endogénnych regulačných mechanizmov môže ísť o: centrálny a periférny nervový systém, vazodilatačné a vazokonstrikčné látky, endokrinné a exkretorické renálne funkcie, hemodynamické zmeny, cievnu stenu a endotel, elektrolytové transmembránové transportné mechanizmy, poruchy glukózovej tolerancie, diabetes mellitus a rezistenciu na inzulín (3). Zvýšenie TK v dôsledku iného ochorenia sa označuje ako sekundárna artériová hypertenzia. Je takou formou vysokého TK, pri ktorej je možné diagnostikovať a niekedy aj liečebne odstrániť konkrétnu vyvolávajúcu príčinu (4).

Klinický obraz hypertenzie je variabilný v závislosti od stupňa hypertenzie, príznakov orgánového poškodenia alebo prítomnosti manifestujúceho kardiovaskulárneho alebo renálneho ochorenia. Pacienti s hypertenziou nemusia mať žiadne subjektívne ťažkosti, môžu sa sťažovať na bolesti hlavy, únavu, potenie, namáhovú dýchavičnosť. Klinické príznaky môžu byť modifikované na základe prítomnosti orgánového poškodenia alebo komorbidít. Pri hypertenzii bývajú najčastejšie poškodené orgány ako srdce, cievy, mozog a obličky (5).

Diagnostika artériovej hypertenzie a meranie krvného tlaku

Podľa odporúčaní ESC/EHS pre manažment artériovej hypertenzie z roku 2018 by mali mať všetci dospelí pacienti zaznamenaný svoj TK vo svojej zdravotnej dokumentácii. U pacientov s vysokým normálnym TK by sa malo kontrolné meranie realizovať každý rok z dôvodu novej progresie vysokého normálneho TK k hypertenzii (9). V súčasnosti je možné potvrdiť hypertenziu aj pomocou ambulantného alebo domáceho monitoringu TK, čo jednak urýchľuje diagnostiku, ale zároveň pomáha vylúčiť prítomnosť hypertenzie bieleho pláštia (1).

Liečba hypertenzie

Základným cieľom liečby u všetkých pacientov s artériálnou hypertenziou je znížiť hodnoty TK pod 140/90 mmHg. Ak je liečba pacientmi dobre tolerovaná, tak cieľové hodnoty TK by sa u väčšiny pacientov mali pohybovať

okolo 130/80 mmHg alebo nižšie. U pacientov vo vekovej skupine pod 65 rokov sú cieľové hodnoty STK 120 – 129 mmHg a hodnoty DTK 70 – 79 mmHg. Tieto cieľové hodnoty platia aj pre pacientov s pridruženými ochoreniami, ako je diabetes mellitus, ICHS (ischemická choroba srdca) a po prekonaní CMP (cievna mozgová príhoda). Pacienti s chronickým ochorením obličiek majú cieľové hodnoty STK vyššie, v rozmedzí 130 – 139 mmHg. U starších pacientov (vo veku ≥ 65 rokov) by sa mal cieľový STK pohybovať v rozmedzí 130 – 139 mmHg, ak je dobre tolerovaný, a cieľový DTK < 80 mmHg, pričom STK by sa nemal znížiť na hodnotu < 120 mmHg. Pre osoby staršie ako 80 rokov sa odporúča rovnaký cieľový STK 130 – 139 mmHg, pri dobrej tolerancii a DTK 70 – 79 mmHg (6). Normalizáciou TK je možné minimalizovať riziko sekundárneho orgánového poškodenia, ktoré vzniká v dôsledku hypertenzie. Súčasťou správnej liečby hypertenzie je aj dôsledná liečba všetkých rizikových faktorov KV ochorení (3, 4). Liečba má byť dlhodobá a jej problémom je adherencia pacienta, ktorá sa postupne zhoršuje vplyvom užívania väčšieho množstva liekov (6).

Nefarmakologická liečba

Nefarmakologická liečba je súčasťou terapie všetkých pacientov s hypertenziou a jej princípy je potrebné vysvetliť každému pacientovi, u ktorého nameriame hodnotu TK $\geq 140/90$ mmHg (1). Na zníženie TK sa všetkým pacientom s hypertenziou odporúčajú nasledujúce režimové opatrenia: obmedzenie príjmu soli na 5 – 6 g denne, obmedzenie konzumácie alkoholu (20–30 g denne u mužov a 10 – 20 g u žien), konzumácia nízkoenergetickej stravy, zvýšenie denného príjmu ovocia a zeleniny (300 – 400 g), ryby konzumovať aspoň 2-krát týždenne, pravidelná fyzická aktivita 30 minút denne aspoň 5 – 7-krát v týždni (chôdza, plávanie, bicyklovanie), posilňovanie alebo dynamický rezistentný tréning (pohyb proti odporu, s využitím vlastnej váhy alebo na strojoch v posilňovni, pomocou elastických pruhov), redukcia telesnej hmotnosti na dosiahnutie BMI < 25 kg/m² a obvodu pásu < 102 cm u mužov a < 88 cm u žien, ukončenie fajčenia (7).

Farmakologická liečba

Farmakologická liečba hypertenzie v kombinácii s úpravou životného štýlu je indikovaná aj u pacientov s hypertenziou 1. stupňa a vyso-

kým kardiovaskulárnym rizikom. U pacientov s hypertenziou 1. stupňa a nižším kardiovaskulárnym rizikom sa odporúča najskôr zaviesť režimové opatrenia a farmakoterapiu začať až po 3 – 6 mesiacoch, ak nedôjde k úprave hodnôt TK vplyvom režimových opatrení (8, 9). Farmakologická liečba hypertenzie znižuje predovšetkým výskyt CMP, srdcového zlyhávania, v menšej miere aj výskyt ICHS, obličkového zlyhávania a fibrilácie predsiení, zároveň táto liečba znižuje kardiovaskulárne riziko a celkovú mortalitu. Farmakologickú liečbu hypertenzie je možné začať monoterapiou alebo kombináciou dvoch liekov v nízkych dávkach. Kombinovaná liečba je oveľa účinnejšia ako monoterapia a viac ovplyvňuje kardiovaskulárne riziko. Liečbu monoterapiou začíname výberom optimálneho antihypertenzíva. Ak monoterapia v bežných dávkach nie je účinná, je nevyhnutné pristúpiť ku kombinovanej liečbe. Kombinácie dvoch liekov z ľubovoľných skupín antihypertenzív sú v procese znižovania TK účinnejšie ako navyšovanie dávky jedného lieku. Kombinovanú liečbu ako liečbu prvej voľby je možné použiť u pacientov s vysokým vstupným TK, prípadne u pacientov s prítomnými mnohými rizikovými faktormi či orgánovým poškodením (10, 11). Kombinovaná liečba dvoma antihypertenzívami bola doposiaľ odporúčaná ako iniciálna farmakoterapia artériovej hypertenzie zvyčajne u osôb s hodnotami TK $\geq 160/100$ mmHg, teda v prípade stredne ťažkej alebo ťažkej arteriálnej hypertenzie. V súčasnosti je možné začať liečbu hypertenzie aj použitím fixnej kombinácie (spojenie účinných látok v jednej tablete) v závislosti od klinickej situácie. V klinickej praxi to znamená, že u pacienta s hodnotou TK 140 – 159/90 – 99 mmHg sa môžeme rozhodnúť, či na začiatku zvolíme monoterapiu, alebo hneď (fixnú) dvojkombináciu v nízkych dávkach. Existuje 5 základných skupín antihypertenzív: ACE-inhibítory, antagonisti receptorov AT₁ pre angiotenzín II – sartany, dlhodobopôsobiaci blokátory kalciových kanálov (CAA), diuretiká a betablokátory (BB). Okrem antihypertenzívneho účinku tieto skupiny liekov významne prispievajú k zníženiu kardiovaskulárneho rizika a cerebrovaskulárnej mortality. Pri voľbe vhodného lieku pre konkrétneho pacienta musíme brať do úvahy aj vlastnosti preparátov, klinické charakteristiky a komorbiditu u pacienta (12, 13).

Adherencia a nonadherencia

Liečba a monitorovanie chronických ochorení a zodpovednosť za ne by mala byť prvotne na pacientovi a jeho schopnosti dodržiavať terapeutické odporúčania.

Adherencia predstavuje schopnosť pacienta dodržiavať odporúčaný liečebný režim a odporúčania lekára, odráža nevyhnutnosť aktívneho zapojenia pacienta do procesu liečby, pri ktorom je pacient zároveň motivovaným spolupracovníkom, ktorý rozumie významu dodržiavania odporúčaní (6). Poznáme viacero faktorov, ktoré určujú adherenciu k liečbe (14). Hlavným predpokladom úspechu pri zlepšovaní pacientovej adherencie je porozumieť ochoreniu, jeho dôsledkom a princípom liečby ochorenia. Edukácia prináša lepšie výsledky, ak sú pri jej realizácii využité pomôcky (napr. tlakomer, edukačné listy, postery, audiovizuálne elektronické pomôcky – video, počítač, CD nosiče, internetové zdroje a uzavretý televízny okruh), ak je opakovaná a prispôbena danému pacientovi. Do edukácie je ideálne zapojiť aj ďalších členov zdravotníckeho tímu – nezastupiteľná je úloha sestry. Bez toho, aby pacient porozumel svojmu ochoreniu, jeho dôsledkom v prípade neliečenia a možnostiam liečby, je šanca na dobrú spoluprácu s ním minimálna (8).

Václavík (2017) uvádza, že na dosiahnutie spolupráce s pacientom je dôležité:

- vybudovať vzťah lekár – pacient založený na dôvere a komunikácii,
- zrozumiteľne vysvetliť pacientovi riziká ochorenia a zásady terapie,
- voliť jednoduché terapeutické schémy s dobrou znášanlivosťou a účinnosťou,
- jasne inštruovať pacienta o liečbe,
- informovať pacienta o úspechoch terapie aj o ekonomických aspektoch liečby,
- vyjadriť záujem o hodnotenie liečby pacientom,
- realizovať kontroly TK v domácich podmienkach.

Adherenciu k liečbe hypertenzie je možné zlepšiť intervenciami zo strany lekára, pacienta, farmakologickej liečby aj zo strany zdravotného systému (1).

Zo strany lekára je dôležité informovať pacienta o rizikách ochorenia a výho-

dách liečby, vysvetliť pacientovi liečebnú stratégiu, ktorej cieľom je dosiahnutie optimálnej kontroly TK, poskytnúť pacientovi informačné a edukačné materiály v tlačenej alebo elektronickej podobe, prípadne na webových stránkach, podporovať pacientovu sebadôveru, posúdiť a riešiť prekážky adherencie, spolupracovať s ďalšími zdravotníckymi pracovníkmi – zdravotné sestry, farmaceuti. Najdôležitejšou možnosťou zlepšenia adherencie je snaha o motiváciu chorého s vysvetlením žiaducich a nežiaducich účinkov liekov a poučenie o dôsledkoch nedodržiavania odporúčaní. Zároveň je potrebné zvoliť také postupy, ktoré bude pacient akceptovať (2, 3).

Zo strany pacienta je potrebné realizovať domáce meranie TK, využívať skupinovú terapiu, používanie pripomienok na užitie liekov, získať podporu zo strany rodiny, spoločnosti aj zdravotníckych pracovníkov, zabezpečiť dostupnosť liekov na pracovisku, realizovať self-manažment s využitím jednoduchých systémov vedenia (9).

Na úrovni farmakologickej liečby ide o zjednodušenie terapeutického režimu a uprednostnenie fixných kombinácií, pripomienky na vyzdvihnutie balení liekov (19). Jednoduchým nástrojom na zvýšenie adherencie je používanie už spomínaných fixných kombinácií. Preukázalo sa, že pacienti užívajúci fixnú kombináciu v jednej tablete majú o 21 % lepšiu adherenciu, ako pacienti, ktorí užívajú voľné kombinácie jednotlivých antihypertenzív. Fixné kombinácie zároveň podporujú aj perzistenciu k liečbe (15).

Z hľadiska zdravotného systému je nutné zaistiť rozvoj monitorovacích systémov, kontroly, telemonitoring domáceho TK, finančnú podporu na základe spolupráce medzi poskytovateľmi zdravotnej starostlivosti, úhradu liekov zo zdravotného poistenia, vývoj vnútroštátnych databáz spolu s údajmi o preskripcii liekov, dostupnosť liekov (9). Adherenciu pacientov s hypertenziou k liečbe zvyšuje aj funkčné rodinné zázemie alebo sociálna podpora pacienta (2). Rodinní príslušníci sú vítanou pomocou a sú neoddeliteľnou súčasťou dosiahnutia úspechu liečby. Už vo fáze edukácie zastávajú dôležitú motivačnú úlohu (3). Ak je pacient obklopený starostlivými členmi rodiny, ktorí preukážu ochotu prevziať

na seba časť zodpovednosti za dodržiavanie odporúčaní, tak je aj pravdepodobnosť adherencie pacienta k liečbe vyššia než v prípade, keď je pacient na všetko sám (16).

Význam adherencie v liečbe arteriálnej hypertenzie

Adherencia k medikamentóznej liečbe je dynamický proces meniaci sa v čase. Pozostáva z 3 hlavných fáz: **iniciácia, implementácia a ukončenie liečby**. Iniciačná fáza je čas trvajúci od predpísania lieku až po užitie prvej dávky. Implementácia dávkovacieho režimu je miera, do akej zodpovedá skutočné dávkovanie, užívanie liekov pacientom predpísanému režimu dávok. Za dobrú adherenciu sa považuje približne 80 % adherencia k predpísaným dávkam liekov u jedného pacienta. Poslednou fázou je ukončenie liečby, keď pacient vynechá liečebnú dávku a následne preruší liečbu. Tento parameter umožňuje hodnotiť **tzv. perzistenciu (trvácnosť, stálosť)**, t. j. časové obdobie medzi začatím liečby a poslednou dávkou bezprostredne pred prerušením liečby (17, 18). Adherencia k medikamentóznej aj nefarmakologickej terapii hypertenzie pozitívne vplýva na kvalitu života pacientov, zabraňuje vzniku KV príhod. Pacienti s vyššou mierou adherencie k liečbe majú kvalitu života v porovnaní s pacientmi s nízkou adherenciou. Existujú podstatné medzery v pravidelnom užívaní antihypertenzív, ktoré sú spojené aj s poznatkami pacientov o antihypertenzívach (19). Sudharsanan et al. (2021) realizovali štúdiu v meste Chennai v Indii, ktorá skúmala informovanosť pacientov s arteriálnou hypertenziou, dodržiavanie liečby a dôvody prerušenia liečby. Do štúdie bolo zapojených 833 dospelých vo veku nad 30 rokov s diagnostikovanou arteriálnou hypertenziou. Asi 28 % pacientov uviedlo, že neužívali medikáciu denne, pričom 18 % tvorili jedinci, ktorí terapiu prerušili. Ako hlavný dôvod nepravidielného užívania liekov uviedli návrat hodnôt TK do normálu. Iba 23 % pacientov si uvedomovalo, že najefektívnejším spôsobom liečby hypertenzie je pravidelné užívanie predpísanej medikácie. 43 % pacientov zastávalo názor, že antihypertenzíva by sa mali z času na čas vysadiť. Títo pacienti mali aj menšiu pravdepodobnosť pravidelného denného užívania farmák (20).

Nonadherencia a jej vplyv na liečbu arteriálnej hypertenzie

Nonadherencia predstavuje podľa WHO základný problém v oblasti znižovania účinnosti liečby, ktorý vedie aj k výraznému vzostupu nákladov. Celonárodný americký prieskum identifikoval prediktory nonadherencie k antihypertenzívnej liečbe, pričom najpodstatnejší z nich bol vek. Pacienti mladší ako 30 rokov mali až 12-krát väčšiu pravdepodobnosť prerušenia terapie ako pacienti vo veku nad 50 rokov. Avšak polovica 40 – 50-ročných pacientov s diagnostikovanou hypertenziou prestala užívať medikáciu v priebehu jedného roka od začatia liečby (21, 22). Podľa Shu-Mei et al. (2021), ktorí zisťovali vplyv behaviorálnych faktorov na nonadherenciu k terapii hypertenzie, sa predpokladá, že mladší pacienti sú náchylnejší na nonadherentné správanie pre vysokú pracovnú záťaž a nedostatočné počítovanie prítomnosti ochorenia. Horšiu adhérenciu ďalej vykazovali muži, osoby s nižším vzdelaním a socioekonomickým statusom. Self-manažment arteriálnej hypertenzie ponúka prístup k zdravotnej starostlivosti, v ktorom pacient zohráva ústrednú úlohu v oblasti

podpory zdravia, prevencie komplikácií a pri úspešnej kontrole ochorenia smerom k prijateľnému dodržiavaniu antihypertenzívnej liečby. Aby bol self-manažment hypertenzie úspešný, je potrebná zmena správania alebo životného štýlu. Nonadherencia k antihypertenzívnej liečbe vedie k nedostatočnej kontrole hodnôt TK a k výskytu následkov ochorenia. Shu-Mei et al. (2021) skúmali vo svojej štúdií behaviorálne faktory spojené s nonadherenciou k liečbe u pacientov s hypertenziou na južnom Taiwane. Táto práca skúmala súvislosť medzi špecifickým správaním pacienta súvisiacim s nedodržiavaním liečby a demografickými faktormi, životným štýlom a klinickými premennými u pacientov s hypertenziou. Hlavným behaviorálnym faktorom súvisiacim s nonadherenciou k užívaniu medikácie bolo to, že pacienti zabúdali užívať lieky. Medzi rizikové faktory nonadherentného správania zaradila spomínaná štúdia vek ≥ 65 rokov, mužské pohlavie, prítomnosť komorbíd, poruchy spánku a užívanie doplnkov stravy. Zistilo sa, že vek ≥ 65 rokov súvisí predovšetkým so zabúdaním užiť lieky. Z porúch spánku išlo najmä o nespavosť, ktorá výrazne zvýšila pravdepodobnosť

zniženia dávky liekov. Okrem toho sa zistilo, že užívanie výživových doplnkov viedlo k 4,82-násobnému zvýšeniu rizika prerušenia terapie v porovnaní s pacientmi, ktorí tieto výživové doplnky neužívali. Aby sa predišlo nonadherencii k antihypertenzívnej terapii, poskytovatelia zdravotnej starostlivosti by mali zlepšiť svoje komunikačné zručnosti, implementovať a individuálne prispôbiť vzdelávacie programy pre daného pacienta a vytvárať špecifické intervencie na podporu spolupodieľania sa pacientov na liečbe, najmä u mladých pacientov s komorbiditami (24).

Záver

Artériová hypertenzia patrí medzi kardiovaskulárne ochorenia, jej výskyt je celosvetovým problémom a postihuje čoraz viac osôb. Postihuje nielen starších, ale aj mladších ľudí. Vedie k závažným, niekedy až život ohrozujúcim komplikáciám, prípadne až k smrti (25). Ku komplikáciám dochádza najmä v dôsledku postihnutia jednotlivých životne dôležitých orgánov, ako je srdce, mozog, obličky. Bez adhérence pacienta k liečbe nie je možné dosiahnuť liečebný úspech.

LITERATÚRA

- Novotná Z, Hudáková A, Šimová Z, et al. Nursing in internal medicine II. 1st ed. Bačků Petrovac: Srpsko razvojno udruženje; 2017:191 s.
- Bulava A. Kardiologie pro nelékařské zdravotnické obory. 1. vyd. Praha: Grada Publishing; 2017:345 s.
- Miklošovičová E, Kristová J. Komplexná ošetrovateľská starostlivosť o pacienta s hypertenziou. Ošetrovateľský obzor [online]. 2005;2:85-89. [cited 2023 Mar 11]. Available from: <https://www.osetrovatelsky.herba.sk/index.php/rok-2005/60-ose-trovatelsky-obzor-3-2005/207-ose-trovatelsky-obzor-3-2005>.
- Gašpar L, et al. Artériová hypertenzia – rizikový faktor kardiovaskulárnych komplikácií. Vaskulárna medicína [online]. 2013;5(1):7-10. [cited 2022 Oct 15]. Available from: <https://www.solen.sk/storage/file/article/ccad0d90b4299984a5da5961d4d50345.pdf>.
- Souček M, Svačina P, et al. Vnitřní lékařství v kostce. 1. vyd. Praha: Grada Publishing; 2019:469 s.
- Sovová E, Sedlářová J, et al. Kardiologie pro obor ošetrovateľství. 2. vyd. Praha: Grada Publishing; 2014:264 s.
- Sudharsanan N, Ali MK, Mconnell M. Hypertension knowledge and treatment initiation, adherence, and discontinuation among adults in Chennai, India: a cross-sectional study. BMJ Open [online]. 2021;11(1). [cited 2023 Mar 11]. Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2020-040252>.
- Cífková R. Adherence a léčba hypertenze. Kapitoly z kardiologie pro praktické lékaře [online]. 2018;10(2). [cited 2023 Jan 25]. Available from: <https://www.tribune.cz/archiv/adherence-a-lecba-hypertenze/>.
- Václavík J. Obtížně léčitelná hypertenze. 2. vyd. Praha: Mladá fronta; 2017:180 s.
- Vrablík M, Brunerová L. Efektivní komunikace lékaře s pacientem je klíčem k úspěchu. Medicína pro praxi [online]. 2021;18(2):98-103 [cited 2023 Mar 06]. Available from: <https://www.medicinapropraxi.cz/pdfs/med/2021/02/03.pdf>.
- Widimský J, et al. Hypertenze. 5. vyd. Praha: Maxdorf; 2019:536 s.
- Vrablík M. Adherence a možnosti jejího ovlivnění. Medicína pro praxi [online]. 2013;10(11-12):369-371. [cited 2022 Nov 30]. Available from: <https://www.medicinapropraxi.cz/pdfs/med/2013/11/03.pdf>.
- Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). European Heart Journal [online]. 2018;39(33):3021-3104. [cited 2022 Nov 30]. Available from: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>.
- Hudecová K, Mydlářová V. Farmakoterapie arterieller hypertenzie vo vybraných klinických situáciách. Kardiol. 2022;5:17-21.
- Jochmanová L, Kimplová T, et al. Psychologie zdraví – biologické, psychosociální, digitální a spirituální aspekty. 1. vyd. Praha: Grada Publishing; 2022:552 s.
- Fathi A, et al. Odvrátiteľné riziká chorôb obehovej sústavy, edukácia sestrou. 1. vyd. Štrba: Infodoktor, o. z.; 2020:287 s.
- Vrijens B, De Geest S, Hughes DA; ABC Project Team. A new taxonomy for describing and defining adherence to medications. Br J Clin Pharmacol. 2012;73(5):691-705. doi: 10.1111/j.1365-2125.2012.04167.x. PMID: 22486599; PMCID: PMC3403197.
- Burnier M, Egan BM. Adherence in Hypertension. Circ Res. 2019;124(7):1124-1140. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313220. PMID: 30920917.
- Uchmanowicz B, Elicher ES, et al. Factors influencing adherence to treatment in older adults with hypertension. Clinical Interventions in Aging [online]. 018 Nov 28:13: 2425-2441. doi: 10.2147/CIA.S182881. eCollection 2018. [cited 2022 Nov 30].
- Sudharsanan N, Ali MK, Mconnell M. Hypertension knowledge and treatment initiation, adherence, and discontinuation among adults in Chennai, India: a cross-sectional study. BMJ Open [online]. 2021;11(1). [cit. 2023 Mar11]. Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2020-040252>.
- Macgregor GA, Stowsser M. Rýchle fakty: Hypertenzia. 1. vyd. Bratislava: Dr. Josef Raabe Slovensko; 2017:96 s.
- Slabá Š. Adherence k léčbě z pohledu psychologa. Athero Review [online]. 2017;2:21-24 [cited 2023 Mar 11]. Available from: <https://www.prolekare.cz/casopisy/athero-review/2017-1/adherence-k-lecbe-z-pohledu-psychologa-60301/download?hl=cs>.
- Ludka O. Motivace pacienta k celoživotnímu užívání léků u arteriální hypertenze. Medicína pro praxi [online]. 2017;14:11-14. [cited 2023 Mar 09]. Available from: <https://www.medicinapropraxi.cz/pdfs/med/2017/01/03.pdf>.
- Shu-Mei C, I-Cheng L, Yi-Chun C, et al. Behavioral factors associated with medication nonadherence in patients with hypertension. In: International Journal of Environmental Research and Public Health [online]. 2021;18(18):9614. [cited 2023 Mar 11]. Available from: <https://doi.org/10.3390/ijerph18189614>.
- Nussbaumerová B. Možnosti kombináční farmakoterapie arteriální hypertenze a dyslipidemie v ovlivnění kardiovaskulárního rizika. Medicína pro praxi [online]. 2018;15:258-260. [cited 2022 Nov 30]. Available from: <https://www.inter-nedicina.cz/pdfs/int/2019/01/07.pdf>.

Adherence k léčbě u chronických plicních chorob se zaměřením na CHOPN

Martin Poruba

Ústav farmakologie, Lékařská fakulta, Univerzita Palackého v Olomouci

Mezi nejvýznamnější chronické choroby bezpochyby z hlediska dopadu na mortalitu pacientů patří chronická obstrukční plicní nemoc. Pro snížení morbidity i mortality má důležité místo vhodně zvolená a následně správně užívaná farmakoterapie. Avšak obecným problémem chronických chorob je nízká adherence k léčbě, a zvláště v případě uživatelsky náročných lékových forem může být schopnost pacientů užívat léčiva správným způsobem výrazně snížena. Tento přehledový článek shrnuje poznatky ze studií zaměřujících se na možnosti ověření adherence k léčbě a také studie, které měly za cíl ověřit adherenci především u CHOPN.

Klíčová slova: adherence, CHOPN, inhalační technika.

Adherence to therapy in chronic pulmonary diseases with a focus on COPD

Chronic obstructive pulmonary disease is one of the most significant causes of morbidity and mortality worldwide. Proper use of medicine is the mainstay in COPD pharmacotherapy. According to the studies, there is a lack of adherence to therapy for chronic diseases. One of the relevant reasons for poor adherence and treatment failure could be difficulty in drug administration. This review is focused on published literature on methods of checking adherence and also studies focused on adherence and proper handling of COPD medication.

Key words: adherence, COPD, inhalation technic.

Úvod

Chronické choroby patří celosvětově k významným příčinám morbidity a mortality. Mezi desítku nejvýznamnějších z hlediska mortality a komplikací patří bezpochyby chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN). Dle statistik ve Spojených Státech v důsledku onemocnění CHOPN ročně umírá více než 120 000 pacientů. Celosvětově před rokem 2020 byla CHOPN třetí nejčastější příčinou úmrtí. Statistická data v České republice (ČR) stále ukazují vysoké počty pacientů s diagnózou CHOPN, tak také těch, kteří v důsledku své nemoci vyžadují nutnost hospitalizace či umírají. Vzhledem k nepříznivým prognózám o nárůstu počtu pacientů je nesmírně důležité, aby léčba byla efektivní, což významně záleží také na schopnosti

a ochotnosti pacientů dodržovat předepsaný léčebný režim (1, 2).

Chronická obstrukční plicní nemoc

Chronická obstrukční plicní nemoc je závažné chronické onemocnění dýchacích cest charakterizované jejich obstrukcí. Jedná se o nevléčitelné onemocnění, které dle epidemiologických dat postihuje zhruba 8% české populace, avšak odhady odborníků bývají vyšší, protože někteří pacienti teprve čekají na svou diagnózu. V roce 2021 bylo v ČR evidováno 182 000 osob s CHOPN, z nichž 16 000 je každoročně hospitalizováno a více než 3 000 jich ročně zemře (3). Díky stárnoucí populaci, která je vystavena rizikovým faktorům CHOPN, je v budoucnu nejenom v ČR, ale

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial disclosures:

None.

Funding/Support:

Publikace vznikla za podpory grantu IGA_LF_2024_006.

Cit. zkr: *Klin Farmakol Farm.* 2024;38(1):26-30

<https://doi.org/10.36290/far.2024.003>

Článek přijat redakcí: 1. 9. 2023

Článek přijat k tisku: 17. 10. 2023

PharmDr. Martin Poruba, Ph.D.

martin.poruba@upol.cz

i celosvětově očekávaný výrazný nárůst počtu nemocných. Vysoká roční incidence nových případů a vysoká mortalita není jediným problémem onemocnění. Dalším problémem CHOPN je vysoká ekonomická nákladovost léčby, která v případě neúspěšnosti může být významně navyšována (2).

Mezi významné rizikové faktory patří zejména kouření, a to i pasivní, expozice prašným částicím a chemikáliím. Dlouhodobé dráždění dýchacích cest vede k typickým obstrukčním projevům nemoci, které jsou pouze z části reverzibilní. Bronchiální obstrukce je rovněž příčinou typických projevů nemoci jako dušnost, která se nejprve objevuje zejména během námahy. V těžších stádiích nemoci dušnost pacienty doprovází i během běžných denních aktivit a také v klidu. Z dalších klinických projevů může být přítomen kašel, nadměrná tvorba sputa, pískoty, případně také únava (2).

V léčbě CHOPN se uplatňují léčiva volená dle konkrétního fenotypu onemocnění a dále se u pacientů uplatňuje paušální inhalační bronchodilatační léčba, která je indikována u všech pacientů bez ohledu na fenotyp. Inhalační bronchodilatancia se dělí do dvou skupin: inhalační parasimpatolytika či anticholinergika, a inhalační β_2 sympatomimetika. Společným rysem inhalační bronchodilatační léčby je inhalační cesta podání, která je výhodná z hlediska maximalizace topického účinku a minimalizace systémové expozice. A právě tento způsob aplikace může přinášet do farmakoterapie určitá rizika, neboť se jedná o podání, při kterém může docházet ve velké míře k chybovosti. Jedná se o jeden z faktorů, který se může podílet na selhání předepsané léčby.

Adherence, compliance a perzistence

Pojmy compliance, adherence či perzistence používáme k popisu přístupu pacienta k léčbě. V minulosti byl hojně využíván pojem compliance, který vyjadřuje schopnost pacienta dodržovat předepsaný léčebný režim zejména ve vztahu k užívané dávce léčiva a jejího načasování. Adherenci rozumíme více proaktivní přístup pacienta. Pacient se aktivně zajímá, chápe podstatu nemoci a chápe důležitost léčby. Je předpokládáno, že zejména řádně edukovaný pacient je schopen

nejlépe dodržovat předepsaný léčebný režim. Perzistence vyjadřuje schopnost dodržovat léčebný režim po stanovenou dobu, která u chronických onemocnění bývá obvykle doživotní. Výše uvedené pojmy se často používají nejednotně a některé studie mohou uvedené pojmy, i přes zjevné rozdíly, zaměňovat. Nejběžněji se lze setkat s pojmem adherence, který je někdy považován za nadřazený pojmu compliance. Je-li správná adherence považována za prostředek dosažení léčebných cílů, může se non-adherence podílet na selhání léčby. Mezi non-adherenci řadíme zejména nedodržení nefarmakologických opatření, užívání nesprávné dávky léčiva a jeho nesprávný způsob užívání.

Mezi užívání nesprávné dávky léčiva řadíme jednoznačné odmítnutí léčby, které je časté zejména v psychiatrii. Dále vynechání jedné či několika dávek léčiva, někdy označované jako tzv. lékové prázdniny, poddávkování, předávkování a také předčasné ukončení léčby, které bývá spíše označováno jako non-perzistence (4).

Metody ověření adherence k léčbě

Vlastní zjišťování adherence pacientů v klinické praxi v rámci klinických studií je nesmírně náročný úkol. V podstatě neexistuje jednotná univerzální metoda, která by jednoduchým způsobem odhalila, v jaké míře pacienti dodržují léčebný režim. Obecně se metody dají rozdělit na metody přímé a metody nepřímé.

Přímé metody spočívají v měření koncentrace účinné látky nebo metabolitů obvykle v tělesných tekutinách, ale pro sledování dlouhodobé adherence mohou posloužit také vlasy (5). Stanovení koncentrací léčiva v plazmě a případně v moči přináší nevýhody ve formě nutnosti nákladného vybavení laboratoří. Stává se standardem používání metod spojených se separačními metodami kapalinové chromatografie s hmotnostní detekcí (LC/MS). Avšak tyto přímé metody kladou velký důraz na správnou interpretaci, protože měřitelné koncentrace léčiva nemusí nutně vypovídat o dlouhodobém dodržování léčebného režimu. Tyto metody mohou být podle současných přístupů k interpretaci relativně snadno oklamatelné užitím léčiva před

plánovanou kontrolou u lékaře, tzv. *white coat compliance*, ale také určitou variabilitou ve farmakokinetice léčiva. Tento problém se snažil vyřešit kolektiv autorů z Goethe University pomocí porovnání naměřených koncentrací s koncentracemi očekávanými, tzv. *dose-related concentration* přístup (6). Nevýhodou tohoto přístupu je nutnost znalosti obvyklých rozmezí koncentrací léčiv a samozřejmě lze i tuto metodu oklamat užitím léčiva v období před odběrem krve. Metody založené na jednoduchém změření koncentrace léčiva lze použít pouze v případě, že koncentrace v ustáleném stavu je výrazně vyšší než koncentrace, které lze dosáhnout po jednorázovém podání léčiva. Jedním z možných přístupů, jak tento problém eliminovat, je metoda vyvinutá norskými autory, kteří pro ověření adherence využívají plazmatické koncentrace jak parentní látky, tak také metabolitů. Za non-adherentní pacienty jsou považováni zejména ti, kteří mají nedostatečné koncentrace právě metabolitů (7). Recentně byla publikována retrospektivní observační studie u pacientů s chronickou léčbou spironolaktonem. U pacientů byly měřeny koncentrace parentní látky spironolaktonu, tak také koncentrace aktivního metabolitu kanrenonu. Pomocí znalosti hmotnosti pacienta, dávky, koncentrace parentní látky a metabolitu se autorům podařilo vytvořit nomogram, pomocí kterého lze predikovat koncentrace kanrenonu v rovnovážném stavu (8).

Mezi nepřímé metody patří zejména metody zaměřené na ověření vyzvednutí léčiva v lékárně, ověření počtu zbylého léčiva v balení, různá dotazníková šetření či vlastní zhodnocení míry užívání pacientem. Výhodou těchto metod je neinvazivita, relativní jednoduchost a dostupnost, ale velkým problémem je snadná oklamatelnost. To, že v lékovém záznamu se objevuje informace o vyzvednutí léčiva v lékárně, nevypovídá nic o tom, zda pacient léky reálně užívá. Také pokud pacient přinese do ordinace svého ošetřujícího lékaře poloprázdnou krabičku, nic nevypovídá o tom, že léky skutečně správně užil. Totéž platí v případě užívání inhalátorů. Je-li částečně využíván, nelze s určitostí tvrdit, že dávka byla správně užita. Právě v případě léčby pomocí přípravků s nejednoduchým způsobem užití existuje i velké riziko neúmyslné non-adhe-

rence. Přestože pacient lék užívá pravidelně ve správnou denní dobu, nesprávný způsob jeho užití zásadně snižuje účinnost léčby.

Další možností nepřímého stanovení je pomocí vhodně zvolených otázek či případně standardizovaných dotazníků. Výsledky dotazníků samozřejmě mohou být zkresleny a zatíženy nadhodnocením vlastní compliance/adherence pacienta. Systematické review zahrnující 58 studií publikovaných v letech 1948 až 2010 shrnuje, že pro pacienty je jednodušší obecně hlásit adherenci, než vzpomínat a hlásit vynechané dávky léčiva (9). Standardem ke zjišťování adherence patří *Morisky Medication Adherence Scale* (MMAS), který vznikl na základě výsledků dizertační práce dr. Morisky. Cílem různých verzí tohoto dotazníku je pomocí vhodně formulovaných otázek zjistit, zda pacienti občas zapomenou užít své léky, zda občas svou dávku vynechají, nebo mají obavy z možných nežádoucích účinků léčby (10).

Faktory ovlivňující adherenci

DiMatteo publikoval v roce 2004 studii, která hodnotila adherenci k léčbě v rámci publikovaných studií v letech 1948 až 1998, ve svých výsledcích shrnuje průměrnou adherenci k léčbě 76,2%, tedy přibližně jedna čtvrtina pacientů je non-adherentních. Autor také poukazuje na skutečnost, že je zde velká variabilita v rámci porovnávaných studií. Malé studie obvykle reportují méně non-adherentních pacientů oproti studiím velkým. Velké rozdíly v adherenci lze nalézt u různých onemocnění. Výše zmíněná studie reportuje nejvyšší míru adherence u HIV infikovaných pacientů (88,3%), dále pacienty s revmatologickým onemocněním (81,2%), gastrointestinálními chorobami (80,4%). Naopak nejnižší míra adherence k léčbě byla zjištěna u pacientů léčených pro plicní choroby (68,8%), diabetes (67,5%) a poruchy spánku (65,5%) (11).

Důvodů proč pacienti bývají non-adherentní je celá řada. Patří zde socioekonomické faktory, tedy faktory, které ovlivňují zejména ekonomickou dostupnost léčby, její nákladovost pro pacienta a samozřejmě i podpora či nepodpora okolí. Faktory zdravotnického systému ovlivňují zejména dostupnost lékařské péče ve smyslu četnosti kontrol v ordinaci, doby strávené v čekárně či vyhrazeného času lékaře pro pacienta. Mezi faktory pacienta

řadíme schopnost pochopení důležitosti léčby, pacientova očekávání či nedůvěra, a také zapomnětlivost. Faktory léčby a choroby zahrnují zejména nutnost dlouhodobého až doživotního podávání léčiva. Je známo, že s přibývajícím délkou léčby klesá schopnost správně dodržovat léčebný režim. Část pacientů se již předem obává nežádoucích účinků, případně se u nich nežádoucí účinek objeví v průběhu léčby, což také nepříznivě ovlivňuje adherenci k léčbě (12).

Adherence u CHOPN

V léčbě CHOPN má adherence pacienta k léčbě zásadní význam. Jedná se zpravidla o léčbu doživotní, která z charakteru onemocnění musí zahrnovat také zvládnutí správné inhalační techniky, což přináší mnohá úskalí. Nízká adherence k léčbě je považována za jeden z nejzávažnějších problémů nejenom současného zdravotnictví. Vlivem její nízké úrovně nelze dosáhnout požadovaných terapeutických cílů a mnohdy může dojít díky nízké až žádné terapeutické odpovědi ke zbytečné eskalaci léčby s navýšením výdajů za zdravotní péči (13).

Na neúspěchu léčby pacientů s chronickou obstrukční plicní nemocí se mohou podílet jak užití nesprávné dávky léčiva, zahrnující opomenutí dávky, odmítnutí léčby, předčasné ukončení léčby, tak také nesprávný způsob užívání. V rámci správného způsobu užívání je rozhodující umění správné inhalační techniky.

Mezi limitující faktory plné adherence v léčbě CHOPN patří dokonalé zvládnutí inhalační techniky. Multicentrická prospektivní observační studie adherence k inhalační technice zahrnující 546 pacientů probíhající v rámci České multicentrické výzkumné databáze CHOPN shrnuje problematiku správného

použití inhalátorů. Posloupnost jednotlivých kroků při používání inhalátorů je uvedena v tabulce 1. V rámci této studie autoři měli za cíl vyvinout jednoduchou univerzální metodu použití přístrojů a také ověřit adherenci k použité inhalační technice u pacientů s CHOPN. Prostředkem ke zjištění bylo využito pozorování techniky zdravotní sestrou pod přímým dohledem lékaře. V rámci aerosolových dávkovačů (pMDI) byly do porovnání zařazeny systémy typu tradičních aerosolových dávkovačů, EASI-BREATHE, a RESPIMAT. Do skupiny práškových inhalátorů (DPI) byly zařazeny inhalátory typu HANDIHALER, AEROLIZER (Spinhaler)/BREEZHALER, DISKUS, TURBUHALER (Twisthaler), ELLIPTA a GENUAIR. Výsledky ukazují, že optimální zvládnutí všech pěti kroků bylo zjištěno u 30% účastníků studie. Klinicky významným výsledkem je, že při aplikaci pMDI či DPI nebyla pozorována rozdílná frekvence chyb. Největším úskalím správné aplikační techniky je dle studie krok č. 3, tedy správné rozdýchání a maximální výdech mimo inhalátor. Účastníci často vydechovali nedostatečně či přímo do inhalátoru, což vede k následnému nedostatečnému nádechu přes inhalátor. V kroku č. 3 se chybovost pohybovala od 9,5% pacientů (GENUIR) do 47,5% (TURBUHALER). Závěrem sami autoři poukazují na skutečnost, že limitujícím faktorem této studie je pozorování a subjektivní hodnocení hodnotitelů i v krocích č. 3 a 4. Podobně také zdůrazňují, že ne každá chyba nutně vede ke snížení účinnosti léčiva (14).

Prospektivní observační studie maltských autorů publikovaná v roce 2017 zjišťovala pomocí dotazníkového šetření a následně přímým pozorováním lékařem či studentem posledního ročníku medicíny schopnost účastníků studie zvládnout správnou 12kro-

Tab. 1. Stručný přehled 5 kroků při používání inhalátorů. Převzato a upraveno (14)

	Tlakové aerosolové dávkovače (pMDI)	Inhalátory pro práškovou formu (DPI)
Krok 1	Příprava inhalačního systému	Příprava inhalačního systému
Krok 2	Manipulace s inhalačním systémem před aplikací, např. protřepání	Manipulace s inhalačním systémem před aplikací, pootočení inhalátoru, vložení tobolky etc.
Krok 3	Rozdýchání a maximální výdech mimo inhalátor	Rozdýchání a maximální výdech mimo inhalátor
Krok 4	Pomalý, plynulý dostatečně dlouhý nádech spolu s aktivací aerosolového dávkovačového systému	Silný, co nejrychlejší nádech
Krok 5	Vyjmout inhalátor z úst, zadržet dech na několik sekund a poté pomalu vydechnout mimo inhalátor	Vyjmout inhalátor z úst, zadržet dech na několik sekund, vydechnou a poté zopakovat nádech přes inhalátor

kovou inhalační techniku aerosolového dávkovače. Do studie bylo zařazeno celkem 208 pacientů, z nichž 79 % bylo pravidelně léčeno pro astma a 21 % pro CHOPN. Účastníci byli pomocí dotazníku přímo dotazováni lékařem či dvěma studenty posledního ročníku medicíny a následně demonstrovali svou inhalační techniku pod odborným dohledem. Pro techniku aplikace aerosolového dávkovače byl převzat 12krokový postup z doporučení American Thoracic Society z roku 2014 (15). Ačkoliv byli pacienti již dlouhodobě léčeni a pod pravidelnou kontrolou pneumologa či praktického lékaře, pouze 23 % ze zařazených pacientů mělo inhalační techniku bezchybnou a pouze 32,2 % nedělalo žádnou kritickou chybu. Mezi nejčastější tři chyby, a také kritické chyby patřil krok důkladného protřepání aerosolového dávkovače aspoň po dobu 5 sekund (34,6%), kompletní výdech mimo inhalátor (46,2%) a zadržení dechu na konci nádechu alespoň po dobu 10 sekund (40,9%). Autoři studie rovněž hodnotili, kolik jednotlivých kroků jsou pacienti schopni udělat správně. Medián počtu úspěšných kroků z 12krokového postupu správné inhalační techniky byl 10 správných kroků a 3 správné kritické kroky (16).

Prospektivní studie srbských autorů publikovaná v roce 2016 sledovala správnou inhalační techniku u 312 pacientů s astmatem (74%) či CHOPN (24%). Studie byla multicentrická a zahrnovala pouze dospělé pacienty léčené pomocí inhalátoru pro práškovou formu typu TURBUHALER. Pacienti byli během tří měsíčních návštěv u lékaře školeni v inhalační technice, která zahrnovala celkem 7 kroků a následně byla hodnocena správnost provedených kroků. Studie ukázala, že většina pacientů byla v inhalační technice školená iniciálně pneumologem a většina pacientů měla techniku správnou. Nicméně během druhé a třetí návštěvy byla jejich technika významně zlepšena. Absolutní počty i procenta pacientů, kteří se během tří návštěv u lékaře zlepšili shrnuje tabulka č. 2. Během druhé a třetí návštěvy u lékaře autoři zaznamenali významný nárůst počtu pacientů, kteří měli své onemocnění pod kontrolou, a také zlepšení skóre kvality života. Výsledky autorů této studie jasně ukazují na důležitost tréninkových programů na zlepšení inhalační techniky, kontroly nemoci a následně také skóre kvality života (17).

Správný trénink a evaluaci správné inhalační techniky mohou z podstaty svého povolání poskytnout také farmaceuti, kteří v rámci výdejní činnosti mají povinnost pacienta edukovat ohledně správného použití léčiv, včetně inhalačních. A právě farmaceuti byli vybráni jako trenéři inhalační techniky a také její kontroly v rámci studie na pacientech s astma bronchiale. V rámci této studie nebyli zařazeni pacienti s CHOPN, nicméně použité inhalátory se nelišily. Autoři použili metodu jak dotazníku, v tomto případě kombinaci standardizovaného ACQ (Asthma Control Questionnaire) a MMAS-8 (Morisky Medication Adherence Scale) dotazníku, tak také vysvětlení a zkontrolování inhalační techniky farmaceuty ze zapojených lékáren. Pacienti byli upozorněni na chyby, které provedli, dostali personalizované instrukce k používání inhalátorů a po měsíci byla zopakována kontrola techniky inhalace. Výsledky této studie publikované roku 2011, do níž byly zapojeny vybrané lékárny po celé Francii, a kterou celkem podstoupilo 727 pacientů, shrnují, že před tréninkem v lékárně pouze 24,1% zapojených pacientů neudělalo žádnou chybu a pouze 30% neudělalo chybu kritickou. Mezi kritické chyby byly považovány ty, které ve významné míře ovlivňují správné doručení léčiva na místo účinku, jako například zapomenutí sundání krytu z inhalátoru, či inhalace nosem místo ústy. Po tréninku v lékárně a kontrole za měsíc již mělo správnou techniku 79% pacientů oproti původním 24%. Autoři studie shrnují,

že farmaceuti v lékárnách mají ideální pozici ke školení a vedení pacientů ke správné inhalační technice, protože jsou právě oni posledním článkem, který jim vydává jejich léky a také mají možnost své pacienty vidět častěji než předepisující lékař (18).

Pokračování evaluace adherence a správnosti použití inhalovaných léčiv v rámci České multicentrické výzkumné databáze CHOPN bylo publikováno v roce 2022. V tomto kroku byla pomocí validovaného dotazníku MMAS-4 hodnocena adherence pacientů k léčbě. Každá otázka byla ohodnocena 0 až 1 bodem. Výsledek byl vypočítán na základě součtu bodů z jednotlivých otázek. Výsledek 0 bodu odpovídá vysoké adherenci k léčbě, výsledek 4 odpovídá nízké adherenci. Pro minimalizaci chybovosti v odpovědích byl dotazník vyplněn zdravotní sestrou podle odpovědí pacienta. Z celkových 546 účastníků studie jich plnou adherenci k léčbě hlásilo 360 (66,3%), 1 bod získalo 77 (14,2%) participantů, 2 body 43 (7,9%), 3 body 35 (6,4%) a 4 body nasbíralo 28 (5,2%) účastníků studie. Z výsledků vyplývá, že MMAS-4 skóre pozitivně korelovalo se symptomy deprese a také s celkovým počtem exacerbací. Negativní korelace byla zjištěna u vzdělání, počtem používaných inhalátorů a intenzitou symptomů horních dýchacích cest. Na nižší adherenci se podílel také socioekonomický status, zejména ve smyslu bydlení o samotě a také komorbidit pacientů jako anémie, deprese, vředová choroba nebo maligní onemocnění. Pacienti, kteří si

Tab. 2. Posloupnost jednotlivých kroků použití inhalátoru typu TURBUHALER použitých ve studii autorů Dudvarski a kol. Hvězdičkou jsou označeny kroky, u nichž došlo k významnému zlepšení během návštěv 2 a 3 oproti první návštěvě lékaře (17)

		Počet pacientů, kteří DPI používají správně, n (%)			P-hodnota
		1. návštěva	2. návštěva	3. návštěva	
Krok 1	Odstranění krytu inhalátoru	307 (98,4)	283 (99,3)	303 (100)	0,066
Krok 2	Držení správné svislé polohy inhalátoru*	270 (86,5)	264 (92,6)	296 (97,7)	<0,001
Krok 3	Otočení červenou otočnou rukojetí doprava nadoraz a následně doleva. Je potřeba slyšet kliknutí*	247 (79,4)	266 (93,3)	291 (96)	<0,001
Krok 4	Kompletní výdech mimo inhalátor*	235 (75,3)	252 (88,4)	288 (95)	<0,001
Krok 5	Vložení inhalátoru mezi zuby, následováno rychlým plným nádechem*	269 (86,2)	275 (96,5)	297 (98)	<0,001
Krok 6	Vyjmutí inhalátoru z úst, zadržení dechu na 10 sekund a výdech*	244 (78,2)	267 (93,7)	293 (96,7)	<0,001
Krok 7	Našroubovat zpět kryt inhalátoru	306 (98,1)	282 (98,9)	301 (99,3)	0,236

nezapomínali vyplachovat ústa po užití inhalátorů s obsahem inhalačních glukokortikoidů obecně hlásili optimální adherenci. Na základě analýzy výsledků celkové adherence a adherence k inhalační technice autoři zjistili, že zde není korelace. Pouze 128 (24,6 %) účastníků bylo plně adherentních k léčbě CHOPN i plně zvládali bezchybnou inhalační techniku. Dle autorů absence korelace nemusí být překvapením, neboť správné použití inhalátoru závisí nejen na zručnosti pacienta, ale roli mohou hrát i jiné faktory (19).

Diskuze a závěr

Z výše uvedených studií jasně vyplývá, že adherence k léčbě u chronických plicních chorob, a zejména u CHOPN, stále zdaleka nedosahuje optimální úrovně. Tento nedostatek adherence je komplexním problémem, na který mají značný vliv ovlivnitelné i neovliv-

nitelné faktory. Je nezbytné, aby zdravotníci v oblasti péče o pacienty s CHOPN věnovali zvýšenou pozornost těmto faktorům, abychom mohli dosáhnout lepších výsledků v léčbě této závažné choroby. Mezi faktory ovlivnitelnými lékaři a farmaceuty patří především edukace a trénink správné inhalační techniky. Je nepopíratelné, že pacient, který dokonale ovládá techniku inhalace, má mnohem vyšší šanci na úspěšnou léčbu. Proto je nezbytné, aby lékaři, farmaceuti či případně zdravotní sestry poskytovali pacientům komplexní výcvik a pravidelné kontroly techniky inhalace, aby se minimalizovaly chyby a nedostatečný účinek léčiva. Důležitým krokem ke zlepšení adherence je také komunikace s pacientem. Pacienti musí plně chápat důležitost své léčby a její vliv na jejich zdravotní stav. Lékaři by měli pacientům podrobně vysvětlit, proč je léčba nezbytná, jaká rizika by mohla nastat v přípa-

dě nedodržování léčebného plánu, a jakým způsobem mohou léčbu integrovat do svého každodenního života. Tato komunikace by měla být aktivní a vstřícná, aby pacienti měli prostor sdělit své obavy a pochybnosti ohledně léčby. Kromě toho je důležité pravidelně monitorovat adherenci pacientů pomocí vhodně formulovaných otázek, které mohou odhalit potenciální problémy nebo obavy týkající se léčby. Tím lze identifikovat pacienty, kteří by mohli potřebovat další podporu nebo motivaci k dodržování léčebného plánu. Celkově lze říci, že zlepšení adherence k léčbě CHOPN vyžaduje komplexní a multidisciplinární přístup. Zdravotníci, lékaři, farmaceuti a zdravotní sestry mají klíčovou roli při poskytování edukace, tréninku a podpory pacientům s CHOPN. Pouze díky této integrované péči můžeme dosáhnout lepších výsledků v léčbě této chronické choroby a zlepšit kvalitu života pacientů trpících CHOPN.

LITERATURA

- Ahmad FB, Anderson RN. The Leading Causes of Death in the US for 2020. *JAMA*. 2021;325(18):1829-1830.
- Pauk N. Léčba CHOPN. *Klin Farmakol Farm*. 2018;32(4):15-20
- Implementační manuál pro program časného záchytu chronické obstrukční plicní nemoci v rizikové populaci: plán realizace a metodika. ÚZIS 2022. Available from <https://nsc.uzis.cz/zdraveplice/res/file/dokumenty/implementacni-manual-plan-realizace-a-metodika.pdf>.
- Vytřísalová M. Adherence k medikamentózní léčbě – známa neznámá. *Remedia* 2009; 20.
- Gandhi M, Murnane PM, Bacchetti P, et al. Hair levels of preexposure prophylaxis drugs measure adherence and are associated with renal decline among men/transwomen. *AIDS*. 2017;31(16):2245-2251.
- Ritscher S, Hoyer M, Wunder C, et al. Evaluation of the dose-related concentration approach in therapeutic drug monitoring of diuretics and β -blockers - drug classes with low adherence in antihypertensive therapy. *Sci Rep*. 2019;9(1):15652.
- Kristiansen O, Vethe NT, Fagerland MW, et al. A novel direct method to determine adherence to atorvastatin therapy in patients with coronary heart disease. *Br J Clin Pharmacol*. 2019;85(12):2878-2885.
- Pilkova A, Sima M, Hartinger JM, et al. Novel approach to adherence assessment based on parent drug and metabolite pharmacokinetics: pilot study with spironolactone. *Bio-med Pap*. 2022;10.5507/bp.2022.048.
- Garfield S, Clifford S, Eliasson L, et al. Suitability of measures of self-reported medication adherence for routine clinical use: a systematic review. *BMC Med Res Methodol*. 2011;11:149.
- Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care*. 1986;24(1):67-74.
- DiMatteo MR. Variations in patients' adherence to medical recommendations: a quantitative review of 50 years of research. *Med Care*. 2004;42(3):200-209.
- George M, Topaz M, Rand C, et al. Inhaled corticosteroid beliefs, complementary and alternative medicine, and uncontrolled asthma in urban minority adults. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(6):1252-1259.
- Bender BG. Nonadherence in chronic obstructive pulmonary disease patients: what do we know and what should we do next? *Curr Opin Pulm Med*. 2014;20(2):132-137.
- Vytrisalova M, Hendrychova T, Tuskova T, et al. Breathing Out Completely Before Inhalation: The Most Problematic Step in Application Technique in Patients With Non-Mild Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Front Pharmacol*. 2019;10:241.
- American Thoracic Society. Using Your Metered Dose Inhaler, Patient Information series. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;190:5-6.
- Bartolo K, Balzan M, Schembri EL, et al. Predictors of correct technique in patients using pressurized metered dose inhalers. *BMC Pulm Med*. 2017;17(1):47.
- Dudvarski IA, Zugic V, Zvezdin B, et al. Influence of inhaler technique on asthma and COPD control: a multicenter experience. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016;11:2509-2517.
- Giraud V, Allaert FA, Roche N. Inhaler technique and asthma: feasibility and acceptability of training by pharmacists. *Respir Med*. 2011;105(12):1815-1822.
- Hendrychova T, Svoboda M, Maly J, et al. Self-Reported Overall Adherence and Correct Inhalation Technique Discordance in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Population. *Front Pharmacol*. 2022;13:862070.

Efektivní intervence ke zvýšení adherence k inhalační terapii pacientů s bronchiálním astmatem

Karolína Nálevková¹, Tereza Hendrychová¹, Vladimír Koblížek², Vratislav Sedlák², Josef Malý¹

¹Katedra sociální a klinické farmacie, Farmaceutická fakulta UK v Hradci Králové

²Plicní klinika, Fakultní nemocnice Hradec Králové

Bronchiální astma, řadící se mezi chronická plicní onemocnění, zásadním způsobem ovlivňuje každodenní život pacienta. Adherence k léčbě a správná inhalační technika jsou nezbytnou součástí pro dosažení cílů terapie. Cílem článku je podání přehledu publikovaných prací hodnotících vliv farmaceutem vedené intervence na adherenci k léčbě nebo inhalační techniku u dospělých pacientů s bronchiálním astmatem. Rešeršní literatury v databázích PubMed a Scopus bylo identifikováno celkem 23 studií. Z jejich analýzy vyplynulo, že intervence farmaceuta v jakékoliv podobě měla pozitivní vliv na oba výše uvedené sledované jevy i na výsledky terapie bronchiálního astmatu a může významnou měrou přispívat ke zlepšení kvality života pacientů.

Klíčová slova: bronchiální astma, adherence k léčbě, inhalační technika, farmaceut, intervence.

Effective interventions to increase adherence to inhaled therapy in patients with bronchial asthma – a review article

Bronchial asthma, a chronic pulmonary disease, has a major impact on the patient's daily life. Medication adherence and correct inhalation technique are essential to achieve the goals of therapy. The aim of this paper is to provide a review of published literature evaluating the effect of pharmacist-led interventions on medication adherence or inhalation technique in adult patients with bronchial asthma. A total of 23 studies were identified by a literature search of PubMed and Scopus databases. The analysis of the selected studies suggested that pharmacist-led intervention in any form had a positive impact on both above mentioned observed phenomena and clinical outcomes of bronchial asthma therapy and can significantly contribute to improvement of patients' quality of life.

Key words: bronchial asthma, medication adherence, inhalation technique, pharmacist, intervention.

Úvod

Bronchiálním astmatem trpí celosvětově více než 250 milionů lidí a incidence onemocnění stále roste. Symptomy onemocnění mohou mít výrazný vliv na každodenní život daného jedince. Vhodně nastavený léčebný plán, adherence pacienta k léčbě a správná inhalační technika tak mohou výrazně zlep-

šit klinické výsledky, potažmo kvalitu života pacienta (1).

Význam adherence k léčbě stále roste a je třeba se jí nepřetržitě věnovat, jelikož zásadním způsobem ovlivňuje výsledky terapie. V případě bronchiálního astmatu vede non-adherence k léčbě k nedostatečné kontrole onemocnění, která se projevuje např. zvýše-

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

None.

Conflict of interest and financial disclosures:

None.

Funding/Support:

None.

Cit. zkr: *Klin Farmakol Farm.* 2024;38(1):31-37

<https://doi.org/10.36290/far.2024.005>

Článek přijat redakcí: 23. 10. 2023

Článek přijat k tisku: 6. 11. 2023

doc. PharmDr. Josef Malý, Ph.D.

malyj@faf.cuni.cz

nou frekvencí a závažností exacerbací. Kromě negativních dopadů na klinické výsledky také zvyšuje zátěž zdravotního systému včetně nárůstu ekonomických nákladů (2).

Adherence k léčbě je nejčastěji definována jako rozsah, ve kterém se pacientovo chování prolíná s doporučeními zdravotníka, což zahrnuje nejen užívání léčiv dle předepsaného schématu (dávkování, frekvence), ale i změny životního stylu (3). Většina léčiv v pneumologii je podávána inhalačně a způsob jejich užívání, tedy správná inhalační technika, se jeví jako podstatná součást adherence k léčbě. Inhalační technika má zároveň významný vliv na účinnost léčby, a to nezávisle na předepsaném lékovém schématu (4). Dle Global Initiative for Asthma (GINA) jsou adherence k léčbě a inhalační technika dva samostatné na sobě nezávislé pojmy, přičemž nedodržování kteréhokoliv z nich je rizikovým faktorem nedostatečné kontroly bronchiálního astmatu (5).

Správná znalost všech kroků inhalační techniky ale není problémem pouze u pacientů. I u zdravotnických pracovníků byly opakovaně zaznamenány nedostatečné znalosti týkající se inhalátorů a inhalační techniky (6). K tomu přispívá i velké a stále se zvyšující množství dostupných inhalátorů. Byť jsou rozdělovány na dvě hlavní skupiny – aerosolové a práškové inhalátory, ve kterých je hlavní princip inhalační techniky stejný, jednotlivé kroky se mezi nimi mohou lišit (7).

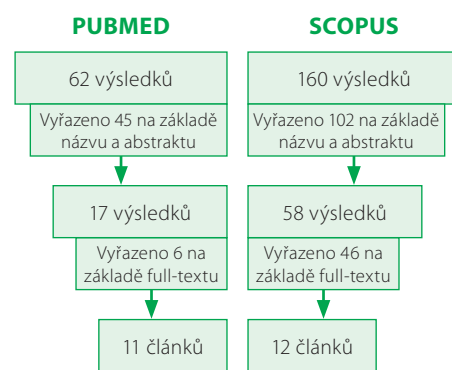
Cílem předkládaného článku bylo zpracovat přehled dostupné literatury zaměřené na

farmaceutem vedené intervence orientované na adherenci k léčbě a inhalační techniku u pacientů s bronchiálním astmatem a zjistit jejich dopad.

Metodika

Do přehledu literatury byly zařazeny anglicky psané primární práce zahrnující dospělé pacienty s bronchiálním astmatem (≥ 18 let) publikované v databázích PubMed a Scopus do února 2023, které byly zaměřeny na intervence farmaceuta související s adherencí pacientů k léčbě nebo s inhalační technikou. Pro vyhledávání v databázi PubMed byly využity MeSH (Medical Subject Headings) termíny: asthma, treatment adherence and compliance, pharmacists. U databáze Scopus pak termíny: asthma, adherence, compliance, pharmacist, intervention. Získané primární práce byly nejprve hodnoceny dle názvu a abstraktu a následně dle plného textu. Z přehledu byly vyřazeny přehledy, systematické přehledy, metaanalýzy, abstrakta nebo dopisy editorům (Obr. 1). Zároveň bylo z výsledků vyhledávání v databázi Scopus vyloučeno 15 článků duplicitně nalezených v obou využívaných databázích. Proběhla analýza jednotlivých studií zaměřená na provedené intervence včetně jejich četnosti v průběhu studie, způsoby evaluace adherence k léčbě a inhalační techniky a hodnocení dopadu dílčí intervence. Intervence vedené farmaceutem byly dále klasifikovány a rozděleny na verbální, vizuální a tištěné (Tab. 1). Provedená analýza se zaměřovala i na další vybrané parametry

Obr. 1. Metodické schéma výběrů studií



uváděné v jednotlivých pracích, jež mohly být ovlivněny intervencí (kontrola bronchiálního astmatu, kvalita života, plicní funkce, znalosti ohledně bronchiálního astmatu, deprese, úzkost a stres).

Výsledky

V rámci předkládaného přehledu splňovalo požadovaná vstupní kritéria celkem 23 prací. V šestnácti případech se jednalo o randomizované kontrolované studie, zatímco zbývajících sedm zahrnutých prací mělo charakter observačních intervenčních studií (Tab. 2a).

V sedmnácti z hodnocených publikovaných prací se objevuje intervence, kterou vedl lékárník, zatímco v pěti studiích se na intervencích podílel klinický farmaceut, ve dvou případech to nebylo specifikováno. Většina prací zahrnovala cílenou edukační aktivitu představovanou seminářem nebo workshopem, jejichž obsahem byly specifické informace týkající se bronchiálního astmatu, adherence k léčbě a inhalační techniky (Tab. 2a).

Tab. 1. Přehled intervencí dle formy a typu

Forma intervence	Typ intervence	Obsah	Četnost
Verbální	Edukace ohledně adherence k léčbě	Vysvětlen význam adherence k léčbě, důsledků non-adherence k léčbě, společná identifikace překážek pro adekvátní adherenci k léčbě, návrh řešení	18x
	Edukace ohledně bronchiálního astmatu	Vysvětlena podstata onemocnění, symptomy, patofyziologické změny, progresse onemocnění, komplikace	16x
	Edukace ohledně terapie	Vysvětlena podstata farmakologické léčby – mechanismus účinku, nežádoucí účinky, rozdíl mezi akutní a chronickou medikací, strategie léčby bronchiálního astmatu	16x
	Edukace ohledně inhalační techniky	Teoreticky vysvětlena správnost inhalační techniky – příprava dávky, samotná inhalace, úkony po inhalaci; uchovávání, čištění a likvidace inhalátoru	12x
	Telefonická podpora	Podpora užívání medikace, zvládnání symptomů, připomenutí informací o bronchiálním astmatu, adherenci k léčbě, zodpovězeny individuální dotazy pacienta	3x
	Motivační rozhovor	Motivace k dosahování stanovených cílů, psychická podpora	2x
Vizuální	Demonstrace správné inhalační techniky	Názorná ukázka správné inhalační techniky, nácvik pacientem	8x
	Edukační videa	Vzdělávací videa se správnou inhalační technikou	1x
Tištěné	Individuální plán léčby	Plán poskytující informace a instrukce jak zvládnout bronchiální astma – léčba, spouštěče, řešení akutních exacerbací	11x
	Brožura	Informace ohledně bronchiálního astmatu – symptomy, spouštěče, komplikace, správná inhalační technika, možnosti léčby, mechanismus účinku léčiv, nežádoucí účinky léčiv, strategie léčby	9x

Tab. 2a. Přehled vybraných studií a dalších sledovaných parametrů

Auťori; rok	Země	Děĺka studie*	Design studie	Velikost populace	Farmaceut	Cílená edukace farmaceuta	Typ intervence	Četnost intervence
Paoletti G et al.; 2020 (10)	Itálie	2	O/K	316/242	KF	ano	edukace ohledně adherence k léčbě, demonstrace správné inhalační techniky, edukační videa, brožura	1x
Giraud V et al.; 2011 (26)	Francie	4	O	727/503	L	ano	demonstrace správné inhalační techniky, brožura	1x
Torres-Robles A et al.; 2022 (25)	Španělsko	6	RCT/K	385/333	L	ano	edukace ohledně adherence k léčbě, individuální plán léčby, motivační rozhovor	5x
Khdour MR et al.; 2020 (8)	Palestina	12	RCT/K	217/200	KF	ano	edukace ohledně b. astmatu, adherence k léčbě, terapie, inhalační techniky, demonstrace správné inhalační techniky, individuální plán léčby, motivační rozhovor, telefonická podpora, brožura	2x
Wong LY et al.; 2017 (27)	Malajsie	16	RCT/K	171/157	L	ano	edukace ohledně b. astmatu, adherence k léčbě, terapie, demonstrace správné inhalační techniky, individuální plán léčby, telefonická podpora, brožura	4x (1x tel.)
Mehuys E et al.; 2008 (23)	Belgie	6	RCT/K	201/150	L	ano	edukace ohledně b. astmatu, adherence k léčbě, terapie, inhalační techniky	3x
Wang KY et al.; 2010 (24)	Tchaj-wan	7	RCT/K	104/91	KF	ano	edukace ohledně b. astmatu, terapie, inhalační techniky, individuální plán léčby	3x
Rodrigues et al.; 2021 (28)	Portugalsko	6	RCT/K	74/31	L	ano	edukace ohledně b. astmatu, adherence k léčbě, terapie, inhalační techniky, brožura	3x
Weinberger M et al.; 2002 (29)	USA	12	RCT/K	660/533	L	ano	edukace ohledně terapie, individuální plán léčby, telefonická podpora, brožura	2x
Armour CL et al.; 2013 (9)	Austrálie	10	RCT	570/398	L	ano	edukace ohledně b. astmatu, adherence k léčbě, terapie, inhalační techniky, demonstrace správné inhalační techniky, individuální plán léčby	2x sk. tří návštěv/3x sk. čtyř návštěv
Stiegler KA et al.; 2003 (30)	USA	6	O	17/17	F	ne	edukace ohledně b. astmatu, adherence k léčbě, terapie, demonstrace správné inhalační techniky	2x
Armour C et al.; 2007 (31)	Austrálie	9	RCT/K	396/351	L	ano	edukace ohledně b. astmatu, adherence k léčbě, terapie, inhalační techniky, individuální plán léčby	2x (3x dle potřeb pacienta)
García-Cárdenas V et al.; 2013 (32)	Španělsko	6	RCT/K	373/336	L	ano	edukace ohledně b. astmatu, adherence k léčbě, inhalační techniky, demonstrace správné inhalační techniky, brožura	3x (5x dle potřeb pacienta)
Smith L et al.; 2007 (33)	Austrálie	14	O/K	109/91	L	ano	edukace ohledně b. astmatu, adherence k léčbě, terapie, individuální plán léčby, brožura	5x
Manfrin A et al.; 2017 (18)	Itálie	11	RCT	1263/816	L	ano	edukace ohledně b. astmatu, adherence k léčbě, terapie	1x
Abdelhamid E et al.; 2008 (34)	Súdán	12	RCT/K	100/78	KF	ano	edukace ohledně b. astmatu, terapie, inhalační techniky	11x
Kuipers E et al.; 2017 (35)	Nizozemsko	11	RCT/K	80/68	L	ano	edukace ohledně b. astmatu, adherence k léčbě, terapie, inhalační techniky	1x
Serhal S et al.; 2021 (36)	Austrálie	12	RCT/K	381/254	L	ano	edukace ohledně b. astmatu, adherence k léčbě, terapie, inhalační techniky	3x (1x tel.)
Al-Qudah RA et al.; 2018 (37)	Jordánsko	6	RCT/K	59/59	KF	ne	edukace ohledně adherence k léčbě, individuální plán léčby	1x
Alnawayseh T et al.; 2020 (38)	Jordánsko	6	O	110/100	KF	ne	edukace ohledně b. astmatu, adherence k léčbě, inhalační techniky	1x
Young HN et al.; 2012 (39)	USA	6	RCT/K	98/83	L	ano	edukace ohledně terapie, individuální plán léčby	3x (tel.)
Nonhlanhla NP et al.; 2017 (19)	Afrika	11	O	67/15	KF	ne	edukace ohledně b. astmatu, adherence k léčbě, terapie, inhalační techniky, demonstrace správné inhalační techniky, individuální plán léčby	5x
Sari CP et al.; 2017 (40)	Indonésie	5	O/K	106/100	F	ne	edukace ohledně adherence k léčbě, brožura	2x

K – kontrolní skupina, O – observační studie, RCT – randomizovaná kontrolovaná studie, * – délka studie uvedena v měsících, velikost populace uvedena v poměru baseline/final, KF – klinický farmaceut, L – lékárník, F – farmaceut, b. astmatu – bronchiálního astmatu, tel. – telefonicky, sk. – skupina

Nejfrekventovanější formou intervence se ukázala být edukace pacienta zdravotníkem v oblasti adherence k léčbě. Přehled intervencí dle způsobu jejich provedení a obsahu uvádí tabulka 1. Edukace byla rovněž zaměřena na instrukce ohledně správné inhalační techniky.

V některých případech bylo pacientům pouze verbálně vysvětleno správné provedení inhalační techniky a zacházení s inhalátorem (např. uchovávání, čištění, likvidace), kdežto v jiných byla zahrnuta i demonstrace správné inhalační techniky s placebo inhalátorem. Ve

studii Khdour MR et al. byla inhalační technika předvedena i zdravotníkem a pacient ji musel následně zopakovat (8), ve studii Armour CL et al. dokonce několikrát po sobě pro lepší zapamatování (9) (Tab. 1, Tab. 2a). V devíti studiích pacienti obdrželi i tištěnou brožuru

shrnující informace, které byly náplní intervence. Pouze ve studii Paoletti G et al. byla intervence doplněna edukačními videi (10) (Tab. 1, Tab. 2a).

S výjimkou tří studií došlo ve všech případech po intervenci farmaceuta k signifikantní-

mu zlepšení adherence k léčbě nebo inhalační techniky (Tab. 2b).

Proběhlé intervence byly primárně cílené na adherenci k léčbě nebo inhalační techniku. Pro hodnocení dopadu intervencí na adherenci k léčbě byl nejčastěji pou-

žíván standardizovaný dotazník Morisky Medication Adherence Scale (MMAS) buď ve formě čtyř (ve třech studiích jeho modifikovaná verze označovaná nejčastěji jako Morisky-Green-Levine Medication Adherence Questionnaire/Scale [MGL-MAQ/S]), nebo os-

Tab. 2b. Přehled vybraných studií a dalších sledovaných parametrů

Autoři; rok	Způsoby měření dopadu intervence	Četnost měření dopadu intervence	Další vybrané měřené parametry	Výsledky – adherence k léčbě/ inhalační technika	Výsledky – ostatní parametry
Paoletti G et al.; 2020 (10)	TAI	1x	ACT, FEV, PEF	↑ AkL (SG)	↑ ACT, FEV, PEF (SG)
Giraud V et al.; 2011 (26)	MMAS4, specifický check-list	1x	ACQ-6	↑ AkL/IHT (SG)	↑ ACQ (SG)
Torres-Robles A et al.; 2022 (25)	MGL-MAQ	5x	ACQ-5	↑ AkL (SG)	↑ ACQ na čtvrté a páté kontrole (SG)
Khdour MR et al.; 2020 (8)	MGL-MAQ, specifický check-list	2x	ACT, FEV	↑ AkL/IHT (SG)	↑ ACT (SG); žádná změna FEV
Wong LY et al.; 2017 (27)	MALMAS, specifický check-list	3x	ACT, PEF	↑ AkL/IHT (SG)	↑ ACT (SG); žádná změna PEF
Mehuys E et al.; 2008 (23)	dle preskripce, specifický check-list	3x	ACT, AQLQ, Knowledge of Asthma and Asthma Medication questionnaire	↑ AkL/IHT (SG)	žádná změna ACT, AQLQ, znalostech ohledně b. astmatu
Wang KY et al.; 2010 (24)	MMAS4	2x	AQLQ, AGKQA-C	↑ AkL (SG)	↑ AGKQA-C (SG); žádná změna AQLQ
Rodrigues at et al.; 2021 (28)	specifický check-list	2x	ACT	↑ IHT (SG)	žádná změna ACT
Weinberger M et al.; 2002 (29)	Adherence k léčbě hodnocena dle otázky, MMAS4	2x	HRQOL	↑ AkL (SG)	↑ HRQOL (SG)
Armour CL et al.; 2013 (9)	BMQ, specifické check-listy	2x/3x	ACQ, IAQLQ, PCAQ, CQ	↑ AkL/IHT (SG)	↑ ACQ, IAQLQ, PCAQ, CQ (SG)
Stiegler KA et al.; 2003 (30)	dle preskripce	1x		↑ AkL (SG)	
Armour C et al.; 2007 (31)	BMQ, specifické check-listy	1x	AQLQ, CQ, PCAQ, FEV	↑ AkL/IHT (SG)	↑ AQLQ, CQ, PCAQ (SG); žádná změna FEV
García-Cárdenas V et al.; 2013 (32)	MGL-MAQ, BMQ, specifický check-list	2x	ACQ	↑ AkL/IHT (SG)	↑ ACQ (SG)
Smith L et al.; 2007 (33)	MARS	2x	ACQ, AQLQ, DASS, KASE-AQ	↑ AkL (NSG)	↑ ACQ, AQLQ, DASS, KASE-AQ (SG)
Manfrin A et al.; 2017 (18)	MMAS8	3x	ACT	↑ AkL (SG)	↑ ACT (SG)
Abdelhamid E et al.; 2008 (34)	specifický check-list	11x	PEF	↑ IHT (SG)	žádná změna PEF
Kuipers E et al.; 2017 (35)	MARSS	13x CARAT/ 1x MARS	CARAT	↑ AkL (NSG)	žádná změna CARAT
Serhal S et al.; 2021 (36)	dle preskripce, specifický check-list	2x	ACQ, IAQLQ, RCAT	↑ AkL/IHT (NSG)	↑ ACQ, IAQLQ, RCAT (SG)
Al-Qudah RA et al.; 2018 (37)	MMAS8	1x		↑ AkL (SG)	
Alnawayseh T et al.; 2020 (38)	MMAS8, specifický check-list	1x	ATAQ	↑ AkL/IHT (SG)	↑ ATAQ (SG)
Young HN et al.; 2012 (39)	MMAS	1x	ACT, PAM	↑ AkL (SG)	↑ ACT, PAM (SG)
Nonhlanhla NP et al.; 2017 (19)	specifický check-list	5x	ACT, PEF	↑ IHT (SG)	↑ ACT (SG); žádná změna PEF
Sari CP et al.; 2017 (40)	MMAS	2x	ACT	↑ AkL (SG)	↑ ACT (SG)

ACQ – Asthma Control Questionnaire, ACT – Asthma Control Test, AGKQA-C – česká verze Asthma General Knowledge Questionnaire for Adults, AQLQ – Asthma Quality of Life Questionnaire, ATAQ – Asthma Therapy Assessment Questionnaire, b. astmatu – bronchiálního astmatu, BMQ – Beliefs about Medicines Questionnaire, CARAT – Control of Allergic Rhinitis and Asthma Test, CQ – Consumer Asthma Knowledge Questionnaire, DASS – The Depression, Anxiety, Stress Scale, FEV – force expiratory volume, HRQOL – Health Related Quality of Life, IAQLQ – Impact of Asthma on Quality of Life Questionnaire, KASE-AQ – Knowledge, Attitude, and Self-Efficacy Asthma Questionnaire, MALMAS – Malaysian Medication Adherence Scale, MARS – Medication Adherence Report Scale, MGL MAQ – Morisky-Green-Levine Medication Adherence Questionnaire, MMAS – Morisky Medication Adherence Scale Questionnaire, PAM – Patient Activation Measure, PCAQ – Perceived Control of Asthma Questionnaire, PEF – peak expiratory flow, RCAT – Rhinitis Control Assessment Test, TAI – Test of Adherence to Inhalers, ↑ – zlepšení, AkL – adherence k léčbě, IHT – inhalační technika, (SG) – signifikantní, (NSG) – nesignifikantní

mi otázek (11, 12). Dále byly použity dotazníky Medication Adherence Report Scale (MARS) (13) nebo Test of Adherence to Inhalers (TAI) (14) (Tab. 2b). Inhalační technika byla hodnocena v jednotlivých studiích dle specificky navržených kontrolních listů buď pro konkrétní typ inhalátoru (např. turbuhaler), nebo skupinu inhalátorů (např. tlakové inhalátory).

Kromě hlavních dvou sledovaných parametrů jsou v tabulce uvedeny i další, jež mohly intervence ovlivnit – nejčastěji se jednalo o kontrolu bronchiálního astmatu měřenou pomocí buď Asthma Control Test (ACT) (15), nebo za pomoci Asthma Control Questionnaire (ACQ) (16) a jednou s využitím Perceived Control of Asthma Questionnaire (PCAQ) (17). Kromě dvou studií ze šestnácti, ve kterých byla hodnocena kontrola bronchiálního astmatu, došlo vždy k jejímu signifikantnímu zlepšení (Tab. 2b). V devíti studiích ze šestnácti došlo k signifikantně lepší kontrole bronchiálního astmatu vůči kontrolní skupině, zatímco v pěti pracích nebyl vůči kontrolní skupině zaznamenán statisticky významný rozdíl. Ve studii Manfrin A et al. nebyla pro porovnání použita kontrolní skupina, ale skupina pacientů, která obdržela intervenci o tři měsíce později než první skupina, přičemž signifikantní zlepšení nastalo v obou skupinách (18). V jedné studii, která hodnotila kontrolu bronchiálního astmatu, nebyla žádná kontrolní skupina (19).

V analyzovaných pracích byla často hodnocena také kvalita života pacientů po intervenci, kdy tento parametr měřený pomocí Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ) (20), Impact of Asthma on Quality of Life Questionnaire (IAQLQ) (21) nebo Health-related Quality Of Life (HRQOL) (22) dotazníku se až na dvě studie (23, 24) vždy signifikantně zlepšil (Tab. 2b).

Zároveň byla v primárních pracích sledována i udržitelnost dopadu intervencí na pacienty, a to několikanásobným hodnocením. Z vybraných studií byl měřen dopad intervencí nejčastěji u studie Torres-Robles A, et al. (25) a Nonhlanhla NP, et al. (19), a to přesně pětkrát, kdy byla i pětkrát v průběhu studie (tj. šest měsíců, respektive jedenáct měsíců) provedena samotná intervence.

Diskuze

Provedená analýza popisuje význam intervencí farmaceuta v oblasti adherence

k léčbě a inhalační techniky u dospělých pacientů s bronchiálním astmatem. Výsledky zahrnutých a analyzovaných 23 studií prokázaly, že intervence vedené farmaceutem mají významný pozitivní dopad na tyto parametry. Zlepšení adherence k léčbě a inhalační techniky vedlo k následnému zlepšení kontroly bronchiálního astmatu, což je v souladu s jinými recentními pracemi (41). Plně kontrolované bronchiální astma je klíčový cíl léčby, jelikož minimalizuje riziko exacerbací a zlepšuje kvalitu života pacientů (5). Tohoto závěru bylo dosaženo bez ohledu na velikost studované populace, specializaci/zaměření farmaceuta, jeho cílenou edukaci před zahájením studie či typ intervence. V porovnání s dostupnými metaanalýzami nebo systematickými přehledy se předkládaná práce odlišuje např. ve výběru analyzovaných prací (bez ohledu na design či specializaci farmaceuta), v zařazení pouze dospělých pacientů s bronchiálním astmatem nebo analýze dopadů intervencí farmaceuta cílených na adherenci k léčbě a na inhalační techniku (41–47). I tak jsou prezentované závěry v souladu s výše citovanými metaanalýzami a systematickými přehledy.

Důležitým důvodem pro takto pozitivní výsledky může být skutečnost, že lékárník je v danou chvíli v kontaktu s pacientem i léčivým přípravkem zároveň, díky čemuž má jedinečnou možnost pro efektivní ovlivnění přístupu pacienta k léčbě včetně cílené edukace např. ohledně zacházení s konkrétním inhalačním systémem. Příležitost edukovat pacienta přináší i individuální konzultace v lékárně, kdy má farmaceut více prostoru a možností pro realizaci vhodné intervence. Mohou tak být eliminovány faktory jako nedostatek času nebo nevhodné prostředí na nácvik inhalační techniky či na řešení individuálních překážek v adherenci k léčbě, které mohou vyvstat při výdeji v lékárně. Klinický farmaceut má příležitost intervenci provádět během patientských návštěv ambulancí klinického farmaceuta nebo při hospitalizaci pacienta, což mu poskytuje více času i vhodnější prostředí pro provedení edukace i praktického nácviku inhalační techniky. Existují samozřejmě i jiné možnosti intervencí pro podporu adherence k léčbě a inhalační techniky. Moderní technologie zasahují už téměř do všech odvětví a farmacie není výjimkou. E-learning, interaktivní edukační

aplikace s videi a upomínkami, i s možností různých individuálních úprav dle potřeb pacienta, už také nejsou ojedinělé (48). I tak lze předpokládat, že žádné video nebo e-learning nemohou plnohodnotně nahradit individuální edukaci u všech pacientů včetně nácvičku s placebo inhalátorem pod přímým dohledem odborníka, což se jeví jako optimální forma předání instrukcí (49). Výsledky studií zaměřujících se na eHealth vykázaly kontroverzní závěry, existují práce dokládající statisticky významný benefit, ale i studie s nesignifikantním, popřípadě smíšeným dopadem (50).

Při analýze dopadu intervencí napříč studii byl zaznamenán velký problém v nejednotnosti objektivního hodnocení inhalační techniky pacientů s bronchiálním astmatem. Prozatím není validován žádný univerzální nástroj pro hodnocení inhalační techniky, a tak všechny výše zmíněné studie, které se na tuto problematiku zaměřovaly, využívaly naprosto odlišné specifické kontrolní listy pro jednotlivé typy inhalátorů vytvořené speciálně pro daný výzkum. Oproti tomu adherence k léčbě u pacientů s bronchiálním astmatem byla hodnocena pomocí dostupných, validovaných a široce používaných nástrojů pro tuto problematiku. Některé práce hodnotily pouze jeden typ inhalátoru, jiné celou skupinu inhalátorů. Už samotné hodnocení inhalační techniky je velice problematické, jelikož se většinou jedná pouze o subjektivní vizuální hodnocení manipulace pacienta s inhalačním systémem. I přes snahu jej pomocí různě složitých hodnotících listů objektivizovat, je vzájemné porovnání výsledků jednotlivých studií obtížné, až nemožné. V některých pracích navíc nejsou metody hodnocení inhalační techniky ani dostatečně specifikovány. Možným řešením by byl univerzální nástroj pro hodnocení inhalační techniky u všech aktuálně na trhu dostupných inhalátorů, např. Five Steps Assessment (51).

I přes rozdílnost metod použitých pro hodnocení inhalační techniky došlo téměř vždy k jejímu signifikantnímu zlepšení. Nicméně, v analyzovaných studiích se často objevoval i fenomén, kdy ke zlepšení adherence k léčbě docházelo i u kontrolní skupiny, která ale dostávala běžnou péči, což mohlo vést ke zkreslení výsledků. Tento jev lze vysvětlit pomocí termínu „*healthy adherer effect*“,

kdy chování pacienta ovlivňuje výsledky zkoumaných jevů (52). Patrně se může jednat o psychologický efekt u pacienta vyvolaný už pouhým zařazením do studie zkoumající dané onemocnění. Pacient si pravděpodobně uvědomuje závažnost a význam choroby a její léčby a zároveň pociťuje zájem zdravotníků o její výzkum. To potvrzuje fakt, že pouhá pozornost zdravotníků věnovaná pacientovi má už sama o sobě pozitivní dopad na jeho chování. I přes to, že docházelo ke zlepšování sledovaných parametrů v kontrolní skupině, byly výsledky ve skupině intervenční zpravidla signifikantně lepší, což jednoznačně potvrzuje význam intervence pro pacienta (42).

Aby pozitivní dopad na zdraví pacienta byl co největší, je nezbytné se snažit o co nejdélejší udržitelnost provedené intervence v čase. Bronchiální astma je chronické onemocnění vyžadující často celoživotní léčbu, což potřebu dlouhodobé udržitelnosti intervencí ještě zvyšuje. U námi analyzovaných prací byla udržitelnost intervencí hodnocena maximálně po jednotky měsíců. Press et al. dokládá zhoršení inhalační techniky v čase (53). Zároveň jsou pro pokles adherence k léčbě v čase rizikovými faktory např. vzrůstající věk pacientů nebo některé komorbidity (54, 55). Proto by bylo u většiny pacientů relevantní intervence opakovat, např. při každém výdeji antiastmatik pacientovi v lékárně (56). Navíc lze obecně říci, že pouze psané instrukce (např. brožura) jsou v porovnání s verbálními instrukcemi a demonstracemi méně účinné (57, 58).

V analyzovaných pracích se objevuje nejednotnost v terminologii adherence k léčbě a inhalační techniky. Dochází tak k určité diskrpanci mezi definicemi. WHO adherenci

k léčbě uvádí jako rozsah, ve kterém se pacientovo chování prolíná s doporučeními zdravotníka, což zahrnuje nejen užívání dle předepsaného schématu, ale i změny životního stylu (3). Inhalační technika je proces užívání inhalačních léčiv, jeví se proto jako důležitá součást adherence k léčbě. GINA tyto dva faktory popisuje jako dva na sobě nezávislé pojmy, kdy nedodržování kteréhokoliv z nich je bráno jako rizikový faktor nedostatečné kontroly bronchiálního astmatu (5). Na druhou stranu European Society for Patient Adherence, Compliance and Persistence (ESPACOMP) adherenci k léčbě definuje jako proces, během něhož pacienti užívají svá léčiva podle předepsaného režimu a zároveň vymezuje tři základní kroky, kterými musí pacient projít, aby byl považován za adherentního k léčbě – zahájení léčby (iniciace), zavedení léčby (implementace) a setrvání na léčbě (perzistence) (59, 60). Užívání inhalačních léčiv se tak dle této definice také jeví jako součást adherence k léčbě a mělo by tak být pravděpodobně hodnoceno současně s ní. Nicméně, ani v jedné definici není jasné hledisko pro implementaci inhalační techniky pod pojem adherence k léčbě. Zároveň je třeba vzpomenout, že validované a používané dotazníky pro hodnocení adherence k léčbě v sobě neobsahují část zaměřenou konkrétně na správnou inhalační techniku.

Hlavním limitem pro vypracování předloženého přehledu literatury se ukázalo nejednotné hodnocení inhalační techniky. Dosud neexistuje univerzální validovaný nástroj pro její evaluaci u všech dosud na trhu dostupných inhalátorů, a tak si každý výzkumný tým vytváří svůj model hodnocení. Jednotlivé přístupy pak nelze vzá-

jemně porovnat. Limitem může být i samotná volba termínů pro vyhledávání v databázích, která mohla mít za důsledek nezařazení studií, které by jinak splňovaly vstupní kritéria.

Provedená analýza poukazuje na význam provádění jakékoliv formy intervence cílené na podporu adherence k léčbě či zlepšení inhalační techniky v klinické praxi. Dále je představena důležitá role farmaceuta v rámci multidisciplinárního týmu pečujícího o pacienty s bronchiálním astmatem s doloženým vlivem na klinické parametry a kvalitu života. Zapojení farmaceuta může mimo jiné posílit včasnou detekci, prevenci a řešení problémů s adherencí k léčbě nebo inhalační technikou.

Závěr

Vzhledem k výsledkům shrnutým v tomto přehledu literatury lze konstatovat, že farmaceutem vedené intervence zaměřené na adherenci k léčbě a inhalační techniku mají pozitivní vliv na terapii bronchiálního astmatu a mohou hrát důležitou roli ve zlepšení kvality života pacientů s tímto onemocněním. Vzhledem k významu adherence k léčbě a inhalační techniky pro efektivní léčbu bronchiálního astmatu je další výzkum v oblasti farmaceutem vedených intervencí důležitý. Potenciál je spatřován zejména v hledání optimálních forem intervencí (např. rozsah, obsah, způsob předávání informací pacientovi, načasování, četnost opakování) s ohledem na reálné možnosti farmaceutů v různých typech zdravotnických zařízení.

*Zapojení PharmDr. Karolíny Nálevkové
bylo podpořeno grantem Univerzity Karlovy
(SVV 260 665).*

LITERATURA

1. WHO. Asthma. [Internet]. 2023. [cited 2023 May 17]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/asthma>.
2. Engelkes M, Janssens HM, de Jongste JC, et al. Medication adherence and the risk of severe asthma exacerbations: a systematic review. *Eur Respir J*. 2015;45(2):396-407.
3. WHO. Adherence to long-term therapies: evidence for action. [Internet]. 2003. [cited 2023 Aug 16]. Available from: Adh.200x260/0 (who.int).
4. Usmani OS, Lavorini F, Marshall J, et al. Critical inhaler errors in asthma and COPD: a systematic review of impact on health outcomes. *Respir Res*. 2018;19(1):10.
5. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2022. [Internet]. 2022. GINA. [cited 2023 Aug 16]. Available from: GINA Main Report 2022 Front Cover (ginasthma.org).

6. Plaza V, Giner J, Rodrigo GJ, et al. Errors in the use of inhalers by health care professionals: A systematic review. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(3):987-995.
7. Usmani OS. Choosing the right inhaler for your asthma or COPD patient. *Ther Clin Risk Manag*. 2019;15:461-472.
8. Khdour MR, Elyan SO, Hallak HO, et al. Pharmaceutical care for adult asthma patients: A controlled intervention one-year follow-up study. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2020; 126(4):332-340.
9. Armour CL, Reddel HK, LeMay KS, et al. Feasibility and effectiveness of an evidence-based asthma service in Australian community pharmacies: a pragmatic cluster randomized trial. *J Asthma*. 2013;50(3):302-309.
10. Paoletti G, Keber E, Heffler E, et al. Effect of an educational intervention delivered by pharmacists on adherence to treatment, disease control and lung function in patients with

- asthma. *Respir Med*. 2020;174:106199.
11. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care*. 1986;24(1):67-74.
12. Morisky DE, Ang A, Krousel-Wood M, et al. Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2008;10(5):348-354. („retracted article“)
13. Horne R, Weinman J. Self-regulation and self-management in asthma: exploring the role of illness perceptions and treatment beliefs in explaining non-adherence to preventer medication. *Psychology & Health*. 2002;17(1):17-32.
14. Plaza V, Fernández-Rodríguez C, Melero C. Validation of the „Test of the Adherence to Inhalers“ (TAI) for Asthma and COPD Patients. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. 2016;29(2):142-152.

15. Nathan RA, Sorkness CA, Kosinski M, et al. Development of the asthma control test: a survey for assessing asthma control. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;113(1):59-65.
16. Juniper EF, O'Byrne PM, Guyatt GH, et al. Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. *Eur Respir J.* 1999;14(4):902-907.
17. Katz PP, Yelin EH, Smith S, et al. Perceived control of asthma: development and validation of a questionnaire. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;155(2):577-582.
18. Manfrin A, Tinelli M, Thomas T, et al. A cluster randomised control trial to evaluate the effectiveness and cost-effectiveness of the Italian medicines use review (I-MUR) for asthma patients. *BMC Health Serv Res.* 2017;17(1):300.
19. Nonhlanhla NP, Schellack N, Gous A. What difference can pharmacist-driven management of adult patients with chronic persistent asthma make at a tertiary Academic Hospital in Gauteng, South Africa? *Eur J Clin Pharm.* 2017;19(2):112-124.
20. Juniper EF, Buist AS, Cox FM, et al. Validation of a standardized version of the Asthma Quality of Life Questionnaire. *Chest.* 1999;115(5):1265-1270.
21. Marks GB, Dunn SM, Woolcock AJ. A scale for the measurement of quality of life in adults with asthma. *J Clin Epidemiol.* 1992;45(5):461-472.
22. Cohen RD. Validation of health-related quality of life instruments. *Hepatology.* 1999;29(6):75-85.
23. Mehuys E, Van Bortel L, De Bolle L, et al. Effectiveness of pharmacist intervention for asthma control improvement. *Eur Respir J.* 2008;31(4):790-799.
24. Wang KY, Chian CF, Lai HR, et al. Clinical pharmacist counseling improves outcomes for Taiwanese asthma patients. *Pharm World Sci.* 2010;32(6):721-729.
25. Torres-Robles A, Benrimoj SJ, Gastelurrutia MA, et al. Effectiveness of a medication adherence management intervention in a community pharmacy setting: a cluster randomised controlled trial. *BMJ Qual Saf.* 2022;31(2):105-115.
26. Giraud V, Allaert FA, Roche N. Inhaler technique and asthma: feasibility and acceptability of training by pharmacists. *Respir Med.* 2011;105(12):1815-1822.
27. Wong LY, Chua SS, Husin AR, et al. A pharmacy management service for adults with asthma: a cluster randomised controlled trial. *Fam Pract.* 2017;34(5):564-573.
28. Rodrigues AT, Romano S, Romão M, et al. Effectiveness of a pharmacist-led intervention on inhalation technique for asthma and COPD patients: The INSPIRA pilot cluster-randomized controlled trial. *Respir Med.* 2021;185:106507.
29. Weinberger M, Murray MD, Marrero DG, et al. Effectiveness of pharmacist care for patients with reactive airways disease: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2002;288(13):1594-1602.
30. Stiegler KA, Yunker NS, Crouch MA. Effect of pharmacist counseling in patients hospitalized with acute exacerbation of asthma. *Am J Health Syst Pharm.* 2003;60(5):473-476.
31. Armour C, Bosnic-Anticevich S, Brillant M et al. Pharmacy Asthma Care Program (PACP) improves outcomes for patients in the community. *Thorax.* 2007;62(6):496-502.
32. Garcia-Cardenas V, Sabater-Hernandez D, Kenny P, et al. Effect of a pharmacist intervention on asthma control. A cluster randomised trial. *Resp Med.* 2013;107(9):1346-1355.
33. Smith L, Bosnic-Anticevich SZ, Mitchell B, et al. Treating asthma with a self-management model of illness behaviour in an Australian community pharmacy setting. *Soc Sci Med.* 2007;64(7):1501-1511.
34. Abdelhamid E, Awad A, Gismallah A. Evaluation of a hospital pharmacy-based pharmaceutical care services for asthma patients. *Pharm Pract (Granada).* 2008;6(1):25-32.
35. Kuipers E, Wensing M, de Smet P, et al. Self-management research of asthma and good drug use (SMARAGD study): a pilot trial. *Int J Clin Pharm.* 2017;39(4):888-896.
36. Serhal S, Saini B, Bosnic-Anticevich S, et al. A Targeted Approach to Improve Asthma Control Using Community Pharmacists. *Front Pharmacol.* 2021;12:798263.
37. Al-Qudah RA, Bulatova RB, Obeidat NM, et al. Impact of home medication management review on medication adherence among Jordanian patients. *J Pharm Health Serv Res.* 2018;9(3):227-235.
38. Alnawayseh T, Naddaf A, Taybeh E. The impact of the clinical pharmacist on the use of inhalers among asthmatic patients in Alkarak region in the South of Jordan. *J Pharm Health Serv Res.* 2020;11(2):167-172.
39. Young HN, Havican SN, Griesbach S, et al. Patient and pharmacist telephonic encounters (PARTE) in an underserved rural patient population with asthma: results of a pilot study. *Telemed J E Health.* 2012;18(6):427-433.
40. Sari CP, Hakim L, Putu ID. Role of pharmacist in counseling asthma to improve patient adherence in Yogyakarta. *Asian J Pharm Clin Res.* 2017;10(14):16-20.
41. Mahdavi H, Esmaily H. Impact of educational intervention by community pharmacists on asthma clinical outcomes, quality of life and medication adherence: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Pharm Ther.* 2021;46(5):1254-1262.
42. Mes MA, Katzer CB, Chan AHY, et al. Pharmacists and medication adherence in asthma: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J.* 2018;52(2):1800485.
43. Dokbua S, Dilokthornsakul P, Chaiyakunapruk N, et al. Effects of an Asthma Self-Management Support Service Provided by Community Pharmacists: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Manag Care Spec Pharm.* 2018;24(11):1184-1196.
44. Garcia-Cardenas V, Armour C, Benrimoj SJ, et al. Pharmacists' interventions on clinical asthma outcomes: a systematic review. *Eur Respir J.* 2016;47(4):1134-1143.
45. Klijn SL, Hilgismann M, Evers SMAA, et al. Effectiveness and success factors of educational inhaler technique interventions in asthma & COPD patients: a systematic review. *NPJ Prim Care Respir Med.* 2017;27(1):24.
46. Milosavljevic A, Aspden T, Harrison J. Community pharmacist-led interventions and their impact on patients' medication adherence and other health outcomes: a systematic review. *Int J Pharm Pract.* 2018;26(5):387-397.
47. Jia X, Zhou S, Luo D, et al. Effect of pharmacist-led interventions on medication adherence and inhalation technique in adult patients with asthma or COPD: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Pharm Ther.* 2020;45(5):904-917.
48. Jeminiwa R, Hohmann L, Qian J, et al. Impact of eHealth on medication adherence among patients with asthma: A systematic review and meta-analysis. *Respir Med.* 2019;149:59-68.
49. Shah RF, Gupta RM. Video instruction is more effective than written instruction in improving inhaler technique. *Pulm Pharmacol Ther.* 2017;46:16-19.
50. Schulte MHJ, Aardoom JJ, Loheide-Niesmann L, et al. Effectiveness of eHealth Interventions in Improving Medication Adherence for Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease or Asthma: Systematic Review. *J Med Internet Res.* 2021;23(7):e29475.
51. Vytrisalova M, Hendrychova T, Tuskova T, et al. Breathing Out Completely Before Inhalation: The Most Problematic Step in Application Technique in Patients With Non-Mild Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Front Pharmacol.* 2019;10:241.
52. Ladova K, Vlcek J, Vytrisalova M, et al. Healthy adherer effect – the pitfall in the interpretation of the effect of medication adherence on health outcomes. *J Eval Clin Pract.* 2014;20(2):111-116.
53. Press VG, Arora VM, Trella KC, et al. Effectiveness of Interventions to Teach Metered-Dose and Diskus Inhaler Techniques. A Randomized Trial. *Ann Am Thorac Soc.* 2016;13(6):816-824.
54. Howell G. Nonadherence to medical therapy in asthma: risk factors, barriers, and strategies for improving. *J Asthma.* 2008;45(9):723-729.
55. Krigsman K, Nilsson JL, Ring L. Adherence to multiple drug therapies: refill adherence to concomitant use of diabetes and asthma/COPD medication. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2007;16(10):1120-1128.
56. Hämmerlein A, Müller U, Schulz M. Pharmacist-led intervention study to improve inhalation technique in asthma and COPD patients. *J Eval Clin Pract.* 2011;17(1):61-70.
57. Cochrane MG, Bala MV, Downs KE, et al. Inhaled corticosteroids for asthma therapy: patient compliance, devices, and inhalation technique. *Chest.* 2000;117(2):542-550.
58. Lavorini F, Magnan A, Dubus JC, et al. Effect of incorrect use of dry powder inhalers on management of patients with asthma and COPD. *Respir Med.* 2008;102(4):593-604.
59. Mala-Ladova K, Voriskova E, Kostalova B, et al. Terminologie adherence k léčbě – prvotní konsenzuální překlad pomocí Delphi metody. *Vnitr Lek.* 2022;68(2):22-28.
60. Vrijens B, Dima AL, Van Ganse E, et al. What we mean when we talk about adherence in respiratory medicine. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2016;4(5):802-812.

Farmakologický profil mavakamtenu v léčbě hypertrofické obstrukční kardiomyopatie

Marek Lapka

Ústav farmakologie, 3. lékařské fakulty Univerzity Karlovy, Praha

Mavakamten je selektivní, alosterický a reverzibilní inhibitor srdečního myozinu. Tímto způsobem moduluje počet myozinových hlavic, které mohou vstupovat do stavu vzniku kontrakce, a tím snižuje pravděpodobnost tvorby systolických a reziduálních diastolických příčných můstků při kontrakci. Látka je aktuálně schválená a indikovaná k léčbě symptomatické hypertrofické obstrukční kardiomyopatie (oHCM) (*New York Heart Association*, NYHA, třída II–III) u dospělých pacientů. Aktuálně probíhá velká klinická studie, která se pokusí doplnit dlouhodobá data o bezpečnosti a účinnosti mavakamtenu ve zmíněné indikaci.

Klíčová slova: mavakamten, inhibitor srdečního myozinu, kardiaka, hypertrofická kardiomyopatie.

Pharmacological profile of mavacamten in the treatment of hypertrophic obstructive cardiomyopathy

Mavacamten is a selective, allosteric and reversible inhibitor of cardiac myosin. In this way, it modulates the number of myosin heads that enter the state of onset of contraction, thereby reduce the likelihood of the formation of systolic and residual diastolic cross bridges during contraction. The molecule is currently approved and indicated for the treatment of symptomatic hypertrophic obstructive cardiomyopathy (oHCM) (New York Heart Association, NYHA, class II-III) in adult patients. A large clinical study is currently underway, which will attempt to supplement the long-term data on the safety and efficacy of mavacamten in the mentioned indication.

Key words: mavacamten, cardiac myosin inhibitor, cardiac, hypertrophic cardiomyopathy.

Úvod

Hypertrofická kardiomyopatie (HCM) je geneticky podmíněné onemocnění, které běžně vede k obstrukci výtokového traktu levé komory (LVOT), jež může způsobit diskomfort na hrudi, dušnost, únavu a synkopy. Jedná se o jeden z nejčastějších druhů kardiomyopatií a jednu z nejméně frekventovaných příčin náhlého úmrtí u mladých jedinců (1). Onemocnění je typické hypertrofií myokardu s absencí dilatace levé komory a zároveň jsou vyloučeny ostatní potenciální patologie (2, 3).

I když může být onemocnění asymptomatické, choroba je charakterizována postupnou

progresí dušnosti při námaze a zhoršující se kvalitou života v prostředí dynamické obstrukce LVOT. Obstrukční HCM vzniká v důsledku myofibrilární poruchy vedoucí k hypertrofii septa a abnormálnímu subvalvulárnímu mitrálnímu aparátu vedoucímu k systolickému přednímu pohybu jednoho nebo obou mitrálních cípů (1). Prognóza HCM je proměnlivá, u malé podskupiny pacientů se vyskytuje symptomatické srdeční selhání a náhlá srdeční smrt (4).

Nejčastější příčinou hypertrofické kardiomyopatie tkví v mutaci genů kódujících sarkomerické složky kardiomyocytů. Mutace postihují geny pro kontraktilní myofilamenty

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial disclosures:

None.

Funding/Support:

None.

Cit. zkr: *Klin Farmakol Farm.* 2024;38(1):38–45

<https://doi.org/10.36290/far.2024.006>

Článek přijat redakcí: 31. 1. 2024

Článek přijat k tisku: 29. 2. 2024

PharmDr. Marek Lapka, Ph.D.

marek.lapka@lf3.cuni.cz

sarkolemy kardiomyocytů, konkrétně těžkého řetězce beta myozinu a myozin vázajícího proteinu C. Onemocnění má tzv. vysokou penetranci, a tedy i častý familiární výskyt. Bohužel je genetická etiologie komplikována faktem, že identifikovaná mutace bývá detekována u necelé poloviny testované populace. Dosud je známo několik set genů asociovaných s touto kardiomyopatií. Navíc hypertrofická kardiomyopatie se může vyskytovat i u metabolických a neuromuskulárních poruch jako souběžné onemocnění, jako je Fabryho nemoc, Friedreichova ataxie, Danonova nemoc, ale i další (5).

Spouštěčem onemocnění může být extrémní fyzická námaha nebo prudká změna hladin iontů. Hypertrofickou kardiomyopatií často provází diastolická dysfunkce a ve většině případů i hyperdynamická funkce levé komory s její neporušenou systolickou funkcí. Obstrukce je detekovatelná zhruba v 70 % případů a hraje tak významnou roli v rozvoji srdečního selhání a prognóze pacientů. Bývá také přítomna diastolická dysfunkce levé komory, která může být u některých pacientů podkladem rozvoje srdečního selhání se zachovalou ejekční frakcí levé komory (6).

Klinický obraz je velice rozmanitý, zahrnuje asymptomatické případy až po pacienty s maligní arytmií nebo náhlou srdeční smrtí a může se objevit kdykoliv během života jedince. Jak již bylo uvedeno výše, pacienti si mohou stěžovat na bolesti na hrudi nebo jeho diskomfort, námáhavou dušnost, palpitace, synkopální nebo presynkopální stavy a spoustu dalších. Velká část pacientů má dobrou prognózu a je bez rozvoje vážných patologií (5–7).

V rámci režimových opatření je nutno odstranit extrémní fyzickou aktivitu a výkonnostní sporty. Také je doporučováno dodržování zásad zdravého životního stylu, abstinence kouření a alkoholových či drogových excesů, které by mohly ovlivnit rovnováhu elektrolytů a potencionálně vyvolat maligní arytmií. U asymptomatických pacientů nemusí být medikamentózní terapie vůbec nutná (5).

U symptomatických pacientů, u nichž je pozorován významný dopad na kvalitu jejich života, představují dosavadní terapeutické možnosti betablokátory, blokátory kalciových kanálů (verapamil), případně antiarytmika (di-

sopyramid) či diuretika nebo ACE inhibitory. V nedávné době však v klinických studiích prokázal inhibitor srdečního myozinu mavakamten signifikantní zmírnění symptomů, jež u pacientů vedlo až k možnosti odložení invazivní léčby (6, 7).

Mavakamten je selektivní, alosterický a reverzibilní inhibitor srdečního myozinu. Látka moduluje počet myozinových hlavic, které mohou vstupovat do stavu vzniku kontrakce, tím snižuje (nebo u HCM normalizuje) pravděpodobnost tvorby systolických a reziduálních diastolických příčných můstků při kontrakci a také posouvá veškerý myozin do energeticky úsporného, superrelaxovaného stavu, který je však možné ihned aktivovat. Nadměrná tvorba příčných můstků a dysregulace superrelaxovaného stavu myozinu jsou mechanistickými znaky HCM, které mohou vést k hyperkontraktilitě, poruše relaxace, nadměrné spotřebě energie a napětí stěny myokardu. U pacientů s HCM inhibice srdečního myozinu pomocí mavakamtenu normalizuje kontraktilitu, snižuje dynamickou obstrukci LVOT a zlepšuje plnicí tlaky srdce (8).

Mavakamten řadíme do farmakoterapeutické skupiny Kardiaka, jiná kardiaka, ATC kód: C01EB24. Schválený léčivý přípravek je k dispozici ve formě tvrdých tobolek, slouží k perorálnímu podání obsahující mavakamten v dávkách 2,5 mg, 5 mg, 10 mg a 15 mg.

Mavakamten je oficiálně schválen a indikován k léčbě symptomatické hypertrofické obstrukční kardiomyopatie (oHCM) (*New York Heart Association*, NYHA, třída II–III) u dospělých pacientů.

Tento článek se pokusí detailně shrnout dosavadní poznatky o použití mavakamtenu ve schválené indikaci.

Mechanismus působení

Zásadní pozici v patofyziologii HCM hraje hyperkontraktilita a porucha relaxace myokardu, jejichž příčinou je nadbytečná tvorba systolických a reziduálních diastolických příčných můstků při kontrakci vyplývající z poruchy aktivace a inaktivace myozinu. Za fyziologických stavů zůstává v neaktivním stavu 40–50 % myozinových hlavic, zatímco u HCM je to pouze 15–20 % (9).

Jak již bylo zmíněno v úvodu, mavakamten (dříve znám jako MYK-461) je malá molekula,

kteřá selektivně a reverzibilně inhibuje beta-kardiální myozin-ATPázu, čímž moduluje počet kontraktibilních myozinových hlavic, a tím snižuje pravděpodobnost systolického a diastolického křížového můstku. Jedná se *de facto* o prvního zástupce léčiv zvaných inhibitory myozin-ATPázy. Působením mavakamtenu se myozin dostává do energeticky úsporného, super-relaxovaného stavu, který je zároveň možné okamžitě aktivovat a projevuje se snížením obstrukce LVOT. Na počátku terapie dochází k reverzibilnímu poklesu ejekční frakce levé komory závislému na dávce. Doporučuje se zvýšená opatrnost při zahájení léčby z důvodu rizika srdečního selhání a lék není doporučen u pacientů s EF LK < 55 %. V průběhu terapie je doporučeno na 4 týdny léčivo vysadit, pokud EF LK poklesne pod 50 (10).

Preklinické studie mavakamtenu

V *in vivo* studii zabránilo podávání mavakamtenu 1) rozvoji hypertrofie u myši s HCM, u kterých se ještě nevyvinulo ztlouštění myokardu, a 2) zvrátilo hypertrofii u myši s HCM s prokázanými hypertrofickými srdečními změnami v důsledku snížení exprese profibrotických a prohypertrofických genů. Histopatologické studie potvrdily, že mavakamten zabránil rozvoji myokardiální fibrózy a poruchy kardiomyocytů. Některé z těchto změn však zůstaly ireverzibilní, jak potvrdila histopatologie potvrzující přetrvávající fibrózu myokardu a poruchu kardiomyocytů (11).

Histopatologie neléčených srdcí myši s HCM ukázala nerovnoměrnou fibrózu v celém myokardu podobně jako lze vidět v srdeční tkáni pacientů s HCM. Na druhou stranu myši s HCM léčené mavakamtenem měly fibrózu minimální (11). Mavakamten vedl k na dávce závislému snížení maximálního napětí a frakčnímu zkrácení v izolovaném modelu srdečního svalového vlákna (12) a vedl k regresi tloušťky stěny levé komory u myši s HCM (11).

Celkově tyto *in vivo* studie naznačují, že mavakamten má potenciál vyvolat regresi hypertrofie a může zabránit rozvoji srdeční hypertrofie a fibrózy a naznačují, že mavakamten může vykazovat podobný účinek u lidí (13).

Další preklinické nálezy získané na základě konvenčních studií bezpečnosti, toxicity po

opakovaném podávání, genotoxicity a kancerogenního potenciálu neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Toxikologické nálezy souvisely s nepříznivým snížením srdeční funkce, které odpovídá nadměrné primární farmakologii u zdravých zvířat. Tyto účinky se projevíly při klinicky relevantních expozicích (8).

Reprodukční toxicita a fertilita

Ve studiích reprodukční toxicity nebyly při žádné testované dávce prokázány účinky mavakamtenu na páření a fertilitu samců a samic potkanů, ani na životaschopnost a fertilitu potomků matek. Plazmatické expozice (AUC) mavakamtenu při nejvyšších testovaných dávkách však byly nižší než u lidí při maximální doporučené dávce u člověka (MRHD – *maximum recommended human dose*) (8).

Embryofetální a postnatální vývoj

Mavakamten nepříznivě ovlivňoval embryofetální vývoj u potkanů a králíků. Při perorálním podávání mavakamtenu březím potkanům v období organogeneze bylo při klinicky relevantních expozicích pozorováno snížení průměrné tělesné hmotnosti plodu, zvýšení postimplantačních ztrát a fetálních malformací (viscerálních a kosterních). Viscerální malformace zahrnovaly malformace srdce u plodů, včetně jednoho *situs inversus totalis*, zatímco malformace skeletu se projevily především zvýšeným výskytem srostlých segmentů sterna (sternebrae). Při perorálním podávání mavakamtenu březím králíkům v období organogeneze byly zaznamenány viscerální a kosterní abnormality, které spočívaly v malformacích velkých cév (dilatace kmene plicnice a/nebo aortálního oblouku), rozštěpu patra a vyšší incidenci sternebrae. Hladiny mateřské AUC při dávce bez účinku na vývoj embrya a plodu byly u obou druhů nižší než u lidí při MRHD. Ve studii prenatalního a postnatálního vývoje nemělo podávání mavakamtenu březím potkanům od 6. dne březosti do 20. dne laktace/po vrhu nežádoucí účinky na matky ani potomky, kteří byli denně vystaveni působení mavakamtenu od doby před narozením (*in utero*) přes období laktace. Expozice matek byla nižší než MRHD. Nejsou k dispozici údaje o vylučování mavakamtenu do mateřského mléka u zvířat (8).

Farmakokinetika (FK)

Mavakamten vykazuje rychlou absorpci následovanou adekvátní distribucí s dosažením maximální plazmatické koncentrace v průměru za 1 hodinu a dlouhou eliminační fázi. Průměrný poločas eliminace se odhaduje na osm dní. Mavakamten má perorální biologickou dostupnost kolem 85 % a nebyl zjištěn žádný efekt současného podávání s jídlem. Vazba mavakamtenu na plazmatické bílkoviny je přibližně 97 %. Mavakamten je primárně metabolizován CYP2C19 a v menší míře CYP3A4. Více než 80 % léčiva se vylučuje ledvinami a zbytek gastrointestinálním traktem (14).

Absorpce

Mavakamten se snadno vstřebává s mediánem t_{max} 1 hodina (rozmezí: 0,5 až 3 hodiny) po perorálním podání s přibližně 85% odhadovanou perorální biologickou dostupností. Po podávání mavakamtenu 1x denně (2 mg až 48 mg) je zvýšení expozice mavakamtenu obecně úměrné dávce. Po jednorázové dávce 15 mg mavakamtenu je c_{max} o 47 % vyšší a AUC_{inf} o 241 % vyšší u pomalých metabolizátorů CYP2C19 v porovnání s normálními metabolizátory. Průměrný poločas je u pomalých metabolizátorů CYP2C19 delší než u normálních metabolizátorů (23 dní oproti 6 až 9 dnům). FK variabilita mezi jednotlivými subjekty je střední, s variačním koeficientem expozice přibližně 30–50 % u c_{max} a AUC (8).

Vliv jídla

Vysoce kalorické jídlo s vysokým obsahem tuku vedlo ke zpoždění absorpce, což vedlo k mediánu t_{max} 4 hodiny (rozmezí: 0,5 až 8 hodin) ve stavu nasycení v porovnání s 1 hodinou ve stavu nalačno. Podávání s jídlem vedlo k 12% poklesu AUC_{0-inf} , tento pokles však není považován za klinicky významný. Mavakamten lze podávat s jídlem nebo bez jídla. Mavakamten je titrován na základě klinické odpovědi (8).

Distribuce

Vazba mavakamtenu na plazmatické bílkoviny je v klinických studiích 97–98 %. Poměr koncentrace v krvi a plazmě je 0,79. Zdánlivý distribuční objem (Vd/F) byl v rozsahu 114–206 L. Specifické studie k posouzení

distribuce mavakamtenu nebyly u člověka provedeny, nicméně údaje odpovídají vysokému distribučnímu objemu. Na základě údajů od 10 mužských subjektů, kterým byla podávána dávka po dobu až 28 dnů, bylo množství mavakamtenu distribuované do spermatu považováno za nízké (8).

Biotransformace/metabolismus

Mavakamten je rozsáhle metabolizován, především skrze CYP2C19 (74 %), CYP3A4 (18 %) a CYP2C9 (7,6 %), což bylo zjištěno na základě *in vitro* fenotypizace. Očekává se, že metabolismus bude probíhat všemi dráhami, a to primárně prostřednictvím CYP2C19 u středně rychlých, normálních, rychlých a ultrarychlých metabolizátorů CYP2C19. V lidské plazmě byly zjištěny tři metabolity. Expozice nejhojnějšího metabolitu MYK-1078 v plazmě byla menší než 4 % expozice mavakamtenu a expozice dalším dvěma metabolitům byla menší než 3 % expozice mavakamtenu, což naznačuje, že tyto metabolity měly minimální nebo žádný vliv na celkovou aktivitu mavakamtenu. U pomalých metabolizátorů CYP2C19 je mavakamten metabolizován především cytochromem CYP3A4. U pomalých metabolizátorů CYP2C19 nejsou k dispozici žádné údaje o profilu metabolitů (8).

Vliv mavakamtenu na jiné enzymy CYP

Na základě preklinických údajů není mavakamten při dávce do 5 mg u pomalých metabolizátorů CYP2C19 a při dávce do 15 mg u středně rychlých až ultrarychlých metabolizátorů CYP2C19 inhibitorem CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2D6, 2C9, 2C19 nebo 3A4 v klinicky relevantních koncentracích (8).

Vliv mavakamtenu na transportéry

Údaje *in vitro* naznačují, že mavakamten není v terapeutických koncentracích inhibitorem hlavních efluxních transportérů (P-gp, BCRP, BSEP, MATE1 nebo MATE2-K), ani hlavních uptake transportérů (polypeptidy transportující organické anionty [OATP], transportéry organických kationtů [OCT] nebo transportéry organických aniontů [OAT]) při dávce do 5 mg u pomalých metabolizátorů CYP2C19 a při dávce do 15 mg u středně rychlých až ultrarychlých metabolizátorů CYP2C19 (8).

První a jediný INHIBITOR SRDEČNÍHO MYOSINU^{1,2}

CAMZYOS[®]
(mavacamten)^{2,5, 5, 10, 15mg}
capsules

Pro léčbu symptomatické
obstrukční hypertrofické
kardiomyopatie (oHCM)
u pacientů s NYHA II a III^{1,2}

2x více pacientů léčených
mavakamtenem dosáhlo
primárního složeného cíle
v porovnání s placebem
(37 % vs 17 %)^{1,2}

>4 násobné snížení obstrukce
LVOT u pacientů léčených
mavakamtenem v porovnání
s placebem (-47 mmHg
vs -10 mmHg)^{1,2}

65 % pacientů léčených
mavakamtenem se zlepšilo
o ≥ 1 NYHA třídu v porovnání
s 31 % pacientů s placebem^{1,2}

LVOT – výtokový trakt levé komory;
NYHA – New York Heart Association.

ZKRÁCENÉ INFORMACE O LÉČIVÉM PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky.

Název léčivého přípravku: Camzyos 2,5 mg tvrdé tobolky, Camzyos 5 mg tvrdé tobolky, Camzyos 10 mg tvrdé tobolky, Camzyos 15 mg tvrdé tobolky.

Složení: Jedna tvrdá tobolka obsahuje mavacamten 2,5 mg nebo 5 mg nebo 10 mg nebo 15 mg. **Indikace:** Camzyos je indikován k léčbě symptomatické hypertrofické obstrukční kardiomyopatie (oHCM) (NYHA, třída II-III) u dospělých pacientů. **Dávkování a způsob podání:** Před zahájením léčby je třeba pomocí echokardiografie vyšetřit ejekční frakci levé komory (LVEF). Léčbu nelze zahájit, pokud je LVEF < 55 %. Ženy ve fertilním věku musí mít před zahájením léčby negativní těhotenský test. Přiměřená dávka se stanovuje na základě genotypizace na určení fenotypu cytochromu P450 (CYP) 2C19 (CYP2C19). Pacienti s fenotypem pomalého metabolizátora CYP2C19 mají zvýšené expozice mavakamtenem (až 3násobně), což může vést ke zvýšenému riziku systolické dysfunkce v porovnání s normálními metabolizátory. Pokud k zahájení léčby dojde před určením fenotypu CYP2C19, mají pacienti dodržovat pokyny pro dávkování pro pomalé metabolizátory, dokud nebude určen fenotyp CYP2C19. Rozsah dávek je 2,5 mg až 15 mg. Bioekvivalence mezi jednotlivými silami nebyla potvrzena v bioekvivalenční studii u lidí; proto je zakázáno použít víc tobolek pro dosažení předepsané dávky a má se použít jedna tobolka s náležitou silou dávky. Podrobné informace o dávkování viz SPC. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. Těhotenství. Souběžná léčba silnými inhibitory CYP3A4 u pacientů s fenotypem pomalého metabolizátora CYP2C19 a s neurčeným fenotypem CYP2C19. Souběžná léčba kombinací silného inhibitoru CYP2C19 a silného inhibitoru CYP3A4. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Mavacamten snižuje LVEF a může způsobit srdeční selhání v důsledku systolické dysfunkce definované jako symptomatická LVEF < 50 %. U pacientů se závažným interkurentním onemocněním, jako je infekce nebo arytmie (včetně fibrilace síní nebo jiné nekontrolované tachyarytmie), nebo těch, kteří podstupují velkou operaci srdce, může být vyšší riziko systolické dysfunkce a progresu do srdečního selhání. Před zahájením léčby je třeba změřit LVEF a poté ji pečlivě sledovat. Přerušování léčby může být nezbytné k zajištění, že LVEF zůstane ≥ 50 %. Zahájení léčby nebo zvýšení dávky silného nebo středně silného inhibitoru CYP3A4 nebo jakéhokoli inhibitoru CYP2C19 může zvýšit riziko srdečního selhání v důsledku systolické dysfunkce. Podrobné informace viz SPC. **Interakce s jinými léčivými přípravky:** Jeli u pacienta užívajícího mavacamten zahájena léčba novým negativně inotropním léčivem, nebo je zvýšena dávka negativně inotropního léčiva, je třeba zajistit pečlivý lékařský dohled s monitorováním LVEF, dokud není dosaženo stabilního dávkování a klinické odpovědi. U středně rychlých, normálních, rychlých a ultrarychlých metabolizátorů CYP2C19 je mavacamten primárně metabolizován cytochromem CYP2C19 a v menší míře cytochromem CYP3A4. U pomalých metabolizátorů CYP2C19 je metabolizován především cytochromem CYP3A4. Inhibitory/induktory CYP2C19 a inhibitory/induktory CYP3A4 tak mohou ovlivnit clearance mavakamtenem a zvýšit/snížit jeho plazmatickou koncentraci v závislosti na fenotypu CYP2C19. Podrobné informace viz SPC. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Ženy ve fertilním věku musí mít před zahájením léčby negativní těhotenský test a musejí používat účinnou antikoncepci během léčby a po dobu 6 měsíců po jejím ukončení. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu. **Nežádoucí účinky:** Nejčastější nežádoucí účinky jsou závratě, dušnost, systolická dysfunkce a synkopa. Pro další informace viz SPC. **Velikost balení:** 14, 28 nebo 98 tvrdých tobolek. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, Dublin, Irsko. **Registrační čísla:** EU/1/23/1716/001-008. **Poslední revize textu:** 08/2023.

Před předepsáním si přečtěte úplný souhrn údajů o přípravku (SPC). Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Léčivý přípravek není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky (EMA) <http://ema.europa.eu> nebo jsou dostupné u zástupce držitele rozhodnutí o registraci v ČR: Bristol-Myers Squibb spol. s r.o., Budějovická 778/3, 140 00 Praha 4, www.bms.com/cz.

Reference: 1. Souhrn údajů o přípravku CAMZYOS. 2023. 2. Olivotto I, Oreziak A, Barriaes-Villa R, a kol. Mavacamten for treatment of symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy (EXPLORERHCM): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2020;396(10253):759-769.

Eliminace

Mavakamten je z plazmy odstraňován především metabolismem prostřednictvím enzymů cytochromu P450. Terminální poločas je 6 až 9 dní u normálních metabolizátorů CYP2C19 a 23 dní u pomalých metabolizátorů CYP2C19. Odhaduje se, že poločas je 6 dní u ultrarychlých metabolizátorů CYP2C19, 8 dní u rychlých metabolizátorů CYP2C19 a 10 dní u středně rychlých metabolizátorů CYP2C19 (8).

Kakumulaci léčiva u normálních metabolizátorů CYP2C19 dochází s akumulačním podílem přibližně 2násobným u c_{max} a přibližně 7násobným u AUC. Akumulace závisí na typu metabolismu pro CYP2C19, přičemž největší akumulace byla pozorována u pomalých metabolizátorů CYP2C19. V ustáleném stavu je poměr maximální a minimální plazmatické koncentrace při dávkování jednou denně přibližně 1,5. Po jednorázové dávce 25 mg mavakamtenu značeného ^{14}C u normálních metabolizátorů CYP2C19 bylo ve stolici zjištěno 7 % a v moči 85 % celkové radioaktivity. Nezměněná účinná látka ve stolici činila přibližně 1 % podané dávky a v moči přibližně 3 % podané dávky (8).

Linearita/nelinearita

Expozice mavakamtenu se u dávky 2 mg až 48 mg zvyšovala přibližně úměrně a očekává se, že povede ke zvyšování expozice úměrné k dávce v celém terapeutickém rozsahu 2,5 mg až 5 mg u pomalých metabolizátorů CYP2C19 a 2,5 mg až 15 mg u středně rychlých až ultrarychlých metabolizátorů CYP2C19 (8).

Zvláštní populace

Při použití populačního FK modelování na základě věku, pohlaví, rasy nebo etnického původu nebyly pozorovány žádné klinicky významné rozdíly ve FK mavakamtenu.

Porucha funkce jater

FK studie s jednou dávkou byla provedena u pacientů s lehkou (třída A podle Childa a Pugh) nebo středně těžkou (třída B podle Childa a Pugh) poruchou funkce jater a u kontrolní skupiny s normální funkcí jater. Expozice mavakamtenu (AUC) se u pacientů s lehkou poruchou funkce jater zvýšila 3,2krát a u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater 1,8krát v porovnání s pacienty s normální

funkcí jater. Funkce jater neměla žádný vliv na c_{max} , což odpovídá tomu, že se nezměnila rychlost absorpce ani distribuční objem. Množství mavakamtenu vyloučeného močí ve všech 3 studovaných skupinách bylo 3 %. U pacientů se těžkou poruchou funkce jater (třída C podle Childa a Pugh) nebyla provedena specializovaná FK studie (8).

Porucha funkce ledvin

Přibližně 3 % dávky mavakamtenu se vylučují močí jako mateřská látka. Populační FK analýza, která zahrnovala eGFR do 29,5 ml/min/1,73 m², neprokázala žádnou korelaci mezi funkcí ledvin a expozicí. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) nebyla provedena specializovaná FK studie (8).

Klinické zkušenosti

Tato sekce prezentuje pouze klíčové klinické studie hodnotící bezpečnost a účinnost mavakamtenu u pacientů se zmíněnou indikací.

PIONEER-HCM

Prvotní data o bezpečnosti a účinnosti mavakamtenu byly získány ze studie PIONEER-HCM, nezaslepené, nerandomizované studie fáze II u 21 pacientů (z celkových 25) se symptomatickou HCM a obstrukcí LVOT. Primárním cílem bylo snížení gradientu LVOT po námaze a pacienti byli sledováni po dobu 12 týdnů. V rameni A vysadili účastníci ostatní terapii alespoň 14 dní před nasazením mavakamtenu, v rameni B nadále užívali svou obvyklou léčbu (stabilní dávka betablokátorů).

Počáteční denní dávka mavakamtenu byla v rameni A 10 či 15 mg (podle hmotnosti). V rameni B byla léčba zahájena 2 mg denně, s možnou titrací ve 4. týdnu. Po 12 týdnech léčby se v rameni A gradient LVOT snížil po maximální zátěži o 90 mmHg ($p = 0,008$ oproti výchozí hodnotě), zatímco v rameni B došlo ke snížení o 25 mmHg ($p = 0,02$ oproti výchozí hodnotě). Bylo také dosaženo zvýšení parciálního tlaku kyslíku v žilní venózní krvi (pVO_2), snížení klidového LVOT i hodnoty po Valsalvově manévru a zlepšení skóre NYHA. 20 pacientů setrvalo na léčbě po dobu 12 týdnů, 1 účastník z ramene A vysadil léčbu z důvodu recidivy fibrilace síní vyžadující hospitalizaci. Fibrilace síní se projevila celkem

u 5 nemocných a přechodné snížení EF LK bylo zaznamenáno u 3.

Užívání mavakamtenu bylo spojeno se zlepšením funkčního stavu pacientů, jak bylo prokázáno průměrným snížením o 0,9 (kohorta A) a 1,0 (kohorta B) skóre NYHA. *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire* (KCCQ) také prokázal zlepšení, z průměrného skóre 65,0 na 14,4 v kohortě A a z 61,0 na 16,0 v kohortě B. Studie PIONEER-HCM prokázala slibné zlepšení gradientu LVOT a klinických příznaků u pacientů s HCM a položila základy pro následné klinické studie fáze III (14).

PIONEER-OLE

Studie PIONEER-OLE (rozšířená studie u dospělých se symptomatickou obstrukční hypertrofickou kardiomyopatií dříve zařazenou do *PIONEER-HCM*) byla navržena tak, aby zhodnotila dlouhodobou bezpečnost a klinické příznaky u pacientů, kteří dokončili předchozí studii. Po *wash-outu* medikace byl pacientům nasazen mavakamten v dávce 5 mg/den a po 6 týdnech mohly být dávky zvýšeny na 10 nebo 15 mg. Hodnoceny byly LVEF, gradient LVOT, třída NYHA, N-terminální prohormon natriuretického peptidu B (NT-pro BNP), koncentrace aktivního léčiva a nežádoucí účinky.

Ve 48. týdnu bylo užívání mavakamtenu spojeno se zlepšením gradientu LVOT o 14,0 mmHg a 22,4 mmHg. Zlepšení diastolické funkce bylo objektivně zachyceno snížením indexu objemu levé síně o 9,8 ml/m² a snížením laterálního E/e' o 3,4 bodu. Došlo také ke statisticky významnému snížení tloušťky mezikomorového septa o 1,5 mm, což představilo první důkaz regrese hypertrofie u lidí u pacientů s HCM léčených mavakamtenem. Ejekční frakce zůstala normální, s průměrnými hodnotami 67,6 % a bez snížení na < 50 % v průběhu studie. Bylo také pozorováno průměrné snížení hladin NT-pro BNP o 472 pg/ml. Bylo také publikováno zlepšení KCCQ.

Pokud jde o toxicitu, mavakamten byl obecně dobře tolerován, přičemž všechny nežádoucí účinky byly popsány jako mírné až středně závažné a samy odezněly. U pacientů užívajících mavakamten nebyly zaznamenány žádné závažné nebo srdeční příhody. Přestože výsledky této rozšířené studie byly

slibné, hlavními limitacemi byla malá velikost vzorku (n = 12 na konci studie) a nerandomizovaný design (15).

EXPLORER-HCM

Pivotní, randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná, multicentrická studie fáze III zkoumala účinek mavakamtenu u 251 symptomatických pacientů s HCM s obstrukcí LVOT ve 13 zemích světa. Účastníci byli randomizováni v poměru 1:1 k léčbě mavakamtenem v dávce 2,5–15 mg denně (n = 123) nebo placebem (n = 128), a to po dobu 30 týdnů.

Terapie mavakamtenem vedla ke zmírnění obstrukce LVOT, zvýšení zátěžové kapacity a zlepšení funkční klasifikace dle NYHA o > 1 třídu. V rameni s mavakamtenem bylo pozorováno zvýšení pVO₂ o ≥ 1,5 ml/kg/min a zlepšení NYHA o ≥ 1 třídu nebo zvýšení pVO₂ o > 3,0 ml/kg/min bez zhoršení NYHA u 37 % pacientů oproti 17 % v placebovém rameni (p = 0,0005) po 30 týdnech léčby. KCCQ vykázalo vyšší skóre u pacientů užívajících mavakamten. Dotazník u hypertrofické kardiomyopatie (*Hypertrophic Cardiomyopathy Symptoms Questionnaire Shortness-of-Breath*) po 30 týdnech léčby ukázal také snížené skóre u pacientů, kterým byl podáván mavakamten, což ukazuje, že mavakamten zmírnil frekvenci a závažnost dušnosti. Kromě toho bylo u pacientů léčených mavakamtenem pozorováno hluboké snížení NT-pro BNP, a to až o 80 %.

Z hlediska bezpečnosti a tolerance se u pacientů, kterým byl podáván mavakamten, vyskytly podobné nežádoucí účinky jako u pacientů ve skupině s placebem. Vyšší frekvence byla reportována u závratí a synkop, které však pravděpodobně neměly arytmiický charakter. Jeden účastník v rameni s placebem zemřel na náhlou smrt během studie. Celkově se u 7 pacientů v rameni s mavakamtenem a u 2 pacientů v rameni s placebem rozvinulo snížení LVEF pod 50 %. U všech 7 pacientů se LVEF stabilizovala po ukončení podávání mavakamtenu. Šest pacientů, tři z každé skupiny, podstoupilo dočasné přerušování léčby, protože splnili předem definovaná kritéria pro změny QT intervalu. Nedošlo k žádnému dočasnému přerušování kvůli plazmatickým koncentracím mavakamtenu > 1 000 ng/ml (9).

VALOR-HCM

Další zajímavé výsledky přinesla multicentrická, randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie fáze III VALOR-HCM, která po dobu 16 týdnů srovnávala působení mavakamtenu (v dávce 2,5–15 mg denně u 56 pacientů) s placebem (n = 56), dohromady tedy u 112 pacientů doporučených k redukční ablacii septa (SRT). Na konci studie byla v rameni s mavakamtenem SRT stále vhodná pro 18 % pacientů, zatímco v placebovém rameni to bylo 77 % (p < 0,0001). U pacientů také bylo pozorováno snížení pozátěžového gradientu LVOT o 37 mmHg a zlepšení NYHA o ≥ 1 třídu u 41 % pacientů. U 2 pacientů léčených mavakamtenem bylo hlášeno snížení EF LK na < 50 %, z něhož se po vysazení léčiva na dobu 4 týdnů zotavili. Pacienti na mavakamtenu měli obecně vyšší skóre KCCQ-23, v průměru 80 versus 67 u placeba. Co se týče nežádoucích účinků, ve skupině s mavakamtenem nebyla zjištěna žádná ventrikulární tachykardie ve srovnání s 9,1 % ve skupině s placebem. Mírné nežádoucí účinky byly vyšší u pacientů užívajících mavakamten proti placebu. U žádného pacienta nebyly zaznamenány žádné závažné nežádoucí účinky kromě 2 pacientů zmíněných výše (16).

Údaje o dlouhodobější účinnosti a bezpečnosti: MAVALTE

MAVALTE je aktuálně probíhající, dávkově zaslepená rozšířená studie (dlouhodobá bezpečnostní rozšířená studie mavakamtenu u dospělých), která je provedena u pacientů, kteří dokončili buď MAVERICK-HCM, *proof-of-concept* studii u neobstrukční HCM (studie fáze 2 mavakamtenu u dospělých se symptomatickou neobstrukční hypertrofickou kardiomyopatií), nebo zmíněnou EXPLORER-HCM. Tato studie byla navržena tak, aby vyhodnotila dlouhodobá data u pacientů s HCM užívajících mavakamten, včetně frekvence a závažnosti nežádoucích a závažných nežádoucích příhod během 5 let, a prokázal dlouhodobý benefit mavakamtenu u HCM. Je na místě opět zdůraznit, že hlavní zkoušející a další personál jsou zaslepeni vůči dávání mavakamtenu, nicméně jsou si vědomi aktivní léčby. Aktuálně byly zveřejněny pouze průběžné výsledky z MAVALTE a pravděpo-

dobně určí klinické použití mavakamtenu v budoucí praxi (17).

Zařazení do současné palety léčiv

Mavakamten je v současné době registrovaný ve formě perorálních tobolek o různé síle (2,5 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg) a schválený k léčbě symptomatické obstrukční HCM u dospělých pacientů s NYHA třídy II–III. Bioekvivalence mezi jednotlivými silami nebyla potvrzena v bioekvivalenční studii u lidí; proto je zakázáno použít víc tobolek pro dosažení předepsané dávky a má se použít jedna tableta s náležitou silou dávky. Je zde nutno podotknout, že většina účastníků výše zmíněných studií užívala zároveň s mavakamtenem obvyklou terapii HCM.

Hlavní princip při dosavadní léčbě HCM byl tradičně zaměřen na zmírnění symptomů. K dispozici jsou pokyny pro postupný přístup k možnostem farmakologické a invazivní léčby. Současné farmakologické doporučení preferují jako počáteční léčbu negativní chronotropní léky (ne vazodilatační betablokátory a nedihydropyridinové blokátory kalciového kanálu).

Pro počáteční léčbu pacientů s obstrukční HCM jsou betablokátory a blokátory kalciových kanálů účinné a bezpečnější než jiné léčebné intervence. Tento přístup však vychází z výsledků retrospektivních studií. Neexistují dosud žádné studie, které by přímo porovnávaly betablokátory nebo blokátory kalciových kanálů s jinými terapiemi nebo mezi sebou navzájem (18). Malé studie zaznamenaly příznivé účinky betablokátorů. Většina důkazů podporujících užívání betablokátorů u pacientů s HCM je odvozena od jeho příznivého účinku na zmírnění velikosti gradientu LVOT při cvičení, což bylo prokázáno v malé studii (19). Použití nedihydropyridinových blokátorů kalciových kanálů k léčbě obstrukční HCM je založeno na zkušenostech, pravděpodobném mechanismu účinku a malých studiích provedených před více než 30 lety (20, 21). U pacientů s obstrukční HCM mohou nedihydropyridinové blokátory kalciových kanálů snižovat obstrukci a spotřebu kyslíku myokardem prostřednictvím snížení srdeční frekvence a inotropie a prostřednictvím zlepšení srdeční mikrovaskulární funkce. Zkušenosti s jinými blokátory kalciových kanálů u obstrukční HCM jsou však omezené.

V současné době již existují doporučené postupy pro optimální použití mavakamtenu v klinické praxi, i když se zatím zdá, že betablokátoři a blokátory kalciových kanálů budou i nadále stát jako první volba léčby u většiny pacientů s HCM, přinejmenším dokud nebudou k dispozici dlouhodobější údaje. Dlouhodobé studie bezpečnosti však mohou v budoucnu snížit požadavky na klinické monitorování pacientů při medikaci a mohou tak umožnit implementaci v širším měřítku. Dlouhodobé studie budou navíc informovat o otázkách, zda mavakamten mění dlouhodobé klinické výsledky a ovlivňuje rozvoj hypertrofických a fibrotických změn v postiženém myokardu. Pokud studie potvrdí tyto hypotézy, mohl by se mavakamten v blízké budoucnosti stát preferovanou léčebnou možností první volby pro symptomatickou HCM (22). Oficiální doporučení z roku 2023 staví mavakamten do úrovně IIa v kombinaci s betablokátořem nebo inhibitorem kalciového kanálu (23).

Limitace použití mavakamtenu

Přestože se mavakamten dosud ukazuje jako vysoce účinný lék pro symptomatickou HCM, existují určité potíže s jeho použitím v klinické praxi. Velikým omezením jeho použití v praxi je, že by neměl být používán u pacientů s LVEF < 55 %, což mnoho pacientů s déle trvající kardiomyopatií vyřazuje. Navíc je jeho použití kontraindikováno u těhotných pacientek a pacientů užívajících léky, o kterých je známo, že interagují s CYP2C19 a CYP3A4 isoformami. Dále pravidelná echokardiografická vyšetření

Tab. 1. Nežádoucí účinky

Třída orgánových systémů	Nežádoucí účinky	Frekvence
Poruchy nervového systému	Závrať	Velmi časté
	Synkopa	Časté
Srdeční poruchy	Systolická dysfunkce ^a	Časté
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Dušnost	Velmi časté

^aDefinováno jako LVEF < 50 % s příznaky nebo bez nich

pro hodnocení ejekční frakce jsou zde v rámci optimálního monitoringu zásadní, což však zvyšuje celkové náklady systému zdravotní péče a v některých případech i pacienta.

Nežádoucí účinky

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky u mavakamtenu jsou závratě (17%), dušnost (12%), systolická dysfunkce (5%) a synkopa (5%).

Nežádoucí účinky hlášené u pacientů léčených mavakamtenem ve dvou studiích fáze 3 jsou uvedeny v tabulce 1. Celkem 179 pacientů dostávalo denní dávku 2,5 mg, 5 mg, 10 mg nebo 15 mg mavakamtenu. Medián délky léčby pacientů, kteří dostávali mavakamten, byl 30,1 týdnů (rozmezí: 1,6 až 40,3 týdne).

Systolická dysfunkce

V klinických studiích fáze 3 došlo u 5% (9/179) pacientů ve skupině s mavakamtenem během léčby k reverzibilnímu snížení LVEF na < 50% (medián 45%: rozmezí 35–49%). U 56% (5/9) těchto pacientů bylo snížení pozorováno bez dalších klinických projevů. U všech pacientů léčených mavakamtenem došlo po přerušení podávání mavakamtenu k úpravě LVEF a všichni léčbu ve studii dokončili.

Dušnost

V klinických studiích fáze 3 byla dušnost hlášena u 12,3% pacientů léčených mavakamtenem v porovnání s 8,7% pacientů užívajících placebo. Ve studii EXPLORER-HCM byla většina (67%) příhod dušnosti hlášena po přerušení léčby mavakamtenem, s mediánem doby do nástupu 2 týdny (rozmezí 0,1–4,9) po poslední dávce.

Závěrem

Do dnešní doby je léčba HCM omezena pouze na několik farmakologických látek, které nebyly studovány s optimální vědeckou náročností na důkazy. S dostupností mavakamtenu, nového inhibitoru myozinu zaměřeného na základní příčinu mnoha symptomů souvisejících s HCM, se léčba této choroby stává účinnější. V klinické praxi je zároveň potřeba mít na paměti současné limitace léčby – a to především pečlivý monitoring pacienta a s ním spojenou titraci dávky mavakamtenu, dále pak hodnocení možných lékových interakcí. Dosavadní data nicméně naznačují, že mavakamten může změnit trajektorii léčby onemocnění a stát se v budoucnosti lékem první volby pro pacienty s HCM.

LITERATURA

- Mann DL, Zipes DP, Libby P, et al. Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. Tenth edition. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders; 2015.
- Geske JB, Ommen SR, Gersh BJ. Hypertrophic Cardiomyopathy: Clinical Update. JACC Heart Fail. 2018;6(5):364-375.
- Staněk V. Kardiologie v praxi. Asclepius. Praha. 2014;376.
- Sparrow AJ, Watkins H, Daniels MJ, et al. Mavacamten rescues increased myofilament calcium sensitivity and dysregulation of Ca2+ flux caused by thin filament hypertrophic cardiomyopathy mutations. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2020;318(3):H715-722.
- Kuusisto J, Sipola P, Jääskeläinen P, et al. Current perspectives in hypertrophic cardiomyopathy with the focus on patients in the Finnish population: a review. Ann Med. 2016;48(7):496-508.
- Veselka J, Anavekar NS, Charron P. Hypertrophic obstructive cardiomyopathy. Lancet. 2017;389(10075):1253-1267.
- Marian AJ, Braunwald E. Hypertrophic Cardiomyopathy: Genetics, Pathogenesis, Clinical Manifestations, Diagnosis, and Therapy. Circ Res. 2017;121(7):749-770.
- Mediately [on-line]. [cited 2024 Jan 24]. CAMZYOS SMG

- Tvrda tobolka. Available from: <https://mediately.co/cz>.
- Olivotto I, Orezziak A, Barriales-Villa R, et al. Mavacamten for treatment of symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy (EXPLORER-HCM): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. The Lancet. 2020;396(10253):759-769.
- Quintana E, Bajona P, Myers PO. Mavacamten for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. Lancet. 2021;397(10272):369.
- Green EM, Wakimoto H, Anderson RL, et al. A small-molecule inhibitor of sarcomere contractility suppresses hypertrophic cardiomyopathy in mice. Science. 2016;351(6273):617-621.
- Leonardi RA, Kransdorf EP, Simel DL, et al. Meta-analyses of septal reduction therapies for obstructive hypertrophic cardiomyopathy: comparative rates of overall mortality and sudden cardiac death after treatment. Circ Cardiovasc Interv. 2010;3(2):97-104.
- Reyes KRL, Bilgili G, Rader F. Mavacamten: A First-in-class Oral Modulator of Cardiac Myosin for the Treatment of Symptomatic Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy. Heart Int. 2022;16(2):91-98.
- Heitner SB, Jacoby D, Lester SJ, et al. Mavacamten Tre-

- atment for Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy: A Clinical Trial. Ann Intern Med. 2019;170(11):741-748.
- Siontis KC, Abreau S, Attia ZI, et al. Patient-Level Artificial Intelligence-Enhanced Electrocardiography in Hypertrophic Cardiomyopathy: Longitudinal Treatment and Clinical Biomarker Correlations. JACC Adv. 2023;2(8):100582.
- Desai MY, Wolski K, Owens A, et al. Study design and rationale of VALOR-HCM: evaluation of mavacamten in adults with symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy who are eligible for septal reduction therapy. Am Heart J. 2021;239:80-89.
- Bristol-Myers Squibb. A Long-Term Safety Extension Study of Mavacamten (MYK-461) in Adults With Hypertrophic Cardiomyopathy Who Have Completed the MAVERICK-HCM (MYK-461-006) or EXPLORER-HCM (MYK-461-005) Trials (MAVA-LTE) [on-line]. clinicaltrials.gov; 2023 Feb [cited 2024 Jan 1]. Report No.: NCT03723655. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03723655>.
- Gilligan DM, Chan WL, Joshi J, et al. A double-blind, placebo-controlled crossover trial of nadolol and verapamil in mild and moderately symptomatic hypertrophic cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol. 1993;21(7):1672-1679.

19. Nistri S, Olivotto I, Maron MS, et al. β Blockers for prevention of exercise-induced left ventricular outflow tract obstruction in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2012 Sep;110(5):715-719.
20. Anderson DM, Raff GL, Ports TA, et al. Hypertrophic obstructive cardiomyopathy. Effects of acute and chronic verapamil treatment on left ventricular systolic and diastolic function. *Br Heart J.* 1984;51(5):523-529.
21. Bonow RO, Dilsizian V, Rosing DR, et al. Verapamil-induced improvement in left ventricular diastolic filling and increased exercise tolerance in patients with hypertrophic cardiomyopathy: short- and long-term effects. *Circulation.* 1985;72(4):853-864.
22. Kimmelstiel C, Zisa DC, Kuttub JS, et al. Guideline-Based Referral for Septal Reduction Therapy in Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy Is Associated With Excellent Clinical Outcomes. *Circ Cardiovasc Interv.* 2019;12(7):e007673.
23. Arbelo E, Protonotarios A, Gimeno JR, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies. *Eur Heart J.* 2023;44(37):3503-3626.

Zkrácenou informací o přípravku naleznete zde:
https://www.bms.com/assets/bms/cz/en/documents/CAMZYOS_ZIP.pdf

3500-CZ-2400021

