

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI
FARMACIE
„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI
ȘCOALA DOCTORALĂ
DOMENIUL FARMACIE**

Aderența la tratamentul antihipertensiv în România

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Conducător de doctorat:

PROF. UNIV. DR. NEGREȘ SIMONA

Student-doctorand:

MARINECI CRISTINA DANIELA

2020

CUPRINSUL TEZEI DE DOCTORAT

Lista cu lucrări științifice publicate	1
Lista cu abrevieri și simboluri	1
Introducere	1
I. Partea generală	1
1. Aderența la medicație	1
1.1. Definiție.....	1
1.2. Terminologie curentă	1
1.3. Înțelegerea conceptului de aderență la medicație	4
1.3.1. Teorii ale învățării sociale sau teorii social cognitive (<i>Social learning (cognitive) theory</i>).....	4
1.3.2. Teoria locului controlului (<i>Locus of control theory</i>)	5
1.3.3. Teoria auto-eficacității (<i>Self-Efficacy theory</i>).....	5
1.3.4. Teorii ale continuumului (<i>Continuum theories</i>)	7
1.3.5. Teoria acțiunii justificate (<i>theory of reasoned action</i>) și teoria planificării comportamentale (<i>Theory of planned behavior</i>)	7
1.3.6. Teoria motivației pentru protecție (<i>Protection motivation theory</i>).....	8
1.3.7. Modelul convingerilor despre sănătate (<i>Health belief model</i>).....	9
1.3.8. Modelul bolii autocontrolate (<i>Self-regulatory model of illness</i>).....	10
1.3.9. Teorii stadiale (<i>Stage theories</i>)	11
1.3.10. Modelul transteoretic (<i>Transtheoretical model</i>)	11
1.3.11. Modelul adoptării de precauții (<i>Precaution adoption process model</i>)	13
1.4. Cuantificarea aderenței la medicație	13
1.5. Tipuri de non-aderență la medicație.....	15
1.5.1. Non-aderența neintenționată și non-aderența intenționată.....	15
1.5.2. Non-aderența primară și non-aderența secundară.....	16
1.5.3. Non-aderența parțială (compliance parțială)	17
1.5.4. Persistența scăzută	17
1.6. Factori care determină aderența la medicație	18
1.6.1. Factori care țin de pacient.....	18

1.6.2. Factori care țin de boală.....	21
1.6.3. Factori care țin de medicament.....	22
1.6.4. Factori care țin de furnizorii de sănătate – medic, farmacist, asistente etc.....	23
1.7. Studii care au investigat factorii determinanți ai aderenței	25
1.8. Importanța clinică a aderenței la medicație	25
2. Determinarea aderenței la medicație	28
2.1. De ce e importantă investigarea aderenței	28
2.2. De ce este dificilă investigarea aderenței	28
2.3. Estimarea persistenței.....	29
2.4. Metode de investigare a aderenței la medicație.....	30
2.4.1. Metode subiective și metode obiective.....	30
2.4.2. Metode directe	31
2.4.3. Metode indirecte	32
2.5. Compararea diferitelor metode de investigare a aderenței.....	41
3. Cum poate fi crescută aderența la medicație.....	45
3.1. Tipuri de intervenții pentru creșterea aderenței la medicație	46
3.2. Studii care evaluează intervențiile de creștere a aderenței	48
3.3. Rolul farmacistului în creșterea aderenței la medicație și îmbunătățirea rezultatelor farmacoterapiei antihipertensive	51
II. Contribuții personale.....	53
4. Ipoteze de lucru. Obiective generale. Structura cercetării.....	53
4.1. Ipoteze de lucru	53
4.2. Obiectivele generale ale cercetării	53
4.3. Structura cercetării	53
5. Cercetarea tendinței de utilizare a medicamentelor antihipertensive în farmacii de comunitate din București.....	56
5.1. Introducere	56
5.2. Material și metodă.....	57
5.3. Rezultate.....	58
5.3.1. Comparatie 2007-2017 privind utilizarea claselor de medicamente antihipertensive.....	60

5.3.2. Comparație 2007-2017 a folosirii DCI-urilor antihipertensive	61
5.3.3. Comparație 2007-2017 a tipurilor de terapii medicamentoase antihipertensive	62
5.3.4. Tratamentul antihipertensiv după numărul medicamentelor folosite	65
5.3.5. Folosirea combinațiilor fixe de antihipertensive	72
5.3.6. Probleme de terapie medicamentoasă întâlnite cu posibil efect de scădere a aderenței	73
5.3.7. Pacienți non-aderenți care nu au ridicat integral medicamentele prescrise	75
5.4. Discuții	76
5.4.1. Utilizarea diferitelor clase de antihipertensive	77
5.4.2. Cele mai utilizate DCI-uri antihipertensive	80
5.4.3. Monoterapie versus terapii combinate	81
5.4.4. Probleme de terapie medicamentoasă. Influența regimului medicamentos complex asupra aderenței	82
5.4.5. Pacienți care nu au ridicat integral prescripțiile	83
5.4.6. Limitări ale studiului	83
5.5. Concluzii	83

6. Cercetarea aderenței la medicație a pacienților hipertensivi din România cu ajutorul chestionarului Morisky-Green-Levine

6.1. Introducere	85
6.2. Material și metodă	86
6.2.1. Design	86
6.2.2. Grupul de studiu	86
6.2.3. Intervenția - colectarea datelor	87
6.2.4. Metodologia statistică de interpretare	87
6.2.5. Etica	87
6.3. Rezultate	88
6.3.1. Caracterizarea eșantionului	89
6.3.2. Cum sunt acordate informațiile despre medicamente de către farmacist	100
6.3.3. Cum răspund pacienții la chestionarul de aderență	102
6.3.4. Scorului de aderență MGL	105
6.3.5. Vârsta și aderența la medicație	105
6.3.6. Sexul și aderența la medicație	113
6.3.7. Nivelul de școlarizare și aderența la medicație	114
6.3.8. Numărul afecțiunilor și aderența la medicație	116
6.3.9. Regimul medicamentos și aderența la medicație	117
6.3.10. Suplimentele alimentare și aderența la medicație	118
6.3.11. Administrarea de medicamente și suplimente alimentare în corelație cu aderența la medicație	119
6.3.12. Informațiile oferite de farmacist și aderența la medicație	120

6.4. Discuții.....	122
6.4.1. Nivelul de aderență la medicație.....	122
6.4.2. Determinanții aderenței.....	123
6.4.3. Limitări ale studiului.....	127
6.5. Concluzii	127

7. Cercetarea aprofundată a aderenței la medicația antihipertensivă și a factorilor care o influențează, folosind scara ARMS 129

7.1. Introducere	129
7.2. Material și metodă.....	129
7.2.1. Informații de fond	129
7.2.2. Obiectivele și scopul studiului.....	132
7.2.3. Proiectul studiului	132
7.2.4. Metodologia statistică de interpretare.....	133
7.2.5. Etica	134
7.3. Rezultate.....	134
7.3.1. Caracterizarea eșantionului.....	134
7.3.2. Comportamente sănătoase de gestionare a HTA	138
7.3.3. Informațiile despre medicamente.....	141
7.3.4. Răspunsurile la întrebările care alcătuiesc chestionarul ARMS.....	144
7.3.5. Scorul de aderență ARMS	151
7.3.6. Caracterizarea pacienților grupați pe decade de vârstă.....	151
7.3.7. Scorul de aderență și sexul.....	155
7.3.8. Scorul de aderență și vârstă	156
7.3.9. Scorul de aderență și statutul familial.....	157
7.3.10. Scorul de aderență și nivelul de educație.....	158
7.3.11. Scorul de aderență și numărul de medicamente.....	159
7.3.12. Scorul de aderență și numărul de suplimente nutritive.....	160
7.3.13. Scorul de aderență și regimul medicamentos	160
7.3.14. Scorul de aderență și consumul de sare	160
7.3.15. Scorul de aderență și citirea prospectelor de medicamente	162
7.3.16. Scorul de aderență și anumite informații despre medicamente citite din prospecte.....	164
7.3.17. Scorul de aderență și informațiile despre medicamente oferite de farmacist	165
7.3.18. Influența combinată a mai multor factori asupra scorului de aderență.....	166
7.3.19. Scorul de aderență și controlul tensiunii arteriale.....	169
7.4. Discuții	170
7.4.1. Metoda aleasă	171
7.4.2. Eșantionul	171
7.4.3. Determinanții aderenței.....	172

7.4.4. Limitări ale studiului.....	174
7.5. Concluzii	174
8. Propunerea unui grile de clasificare a aderenței cuantificate de scorul ARMS în aderență scăzută, medie și mare. Analiză comparativă a rezultatelor investigațiilor asupra aderenței cu ajutorul chestionarelor MGL și ARMS	177
8.1. Introducere	177
8.2. Material și metodă.....	177
8.3. Rezultate.....	178
8.3.1. Eșantioanele.....	178
8.3.2. Scorurile de aderență. Propunerea unei grile de împărțire a colectivității pentru care se cunoaște scorul ARMS în categorii de aderență, prin similaritate cu scala MGL.....	179
8.3.3. Compararea categoriilor similare de aderență obținute în cele 2 studii.....	183
8.4. Discuții	185
8.5. Concluzii	187
9. Dezvoltarea unui site web unde pacienții își pot evalua aderența la medicația antihipertensivă și unde pot afla informații utile despre gestionarea HTA	189
9.1. Introducere	189
9.2. Material și metodă.....	189
9.3. Rezultate.....	189
9.3.1. Site-uri folosite	189
9.3.2. Descrierea site-ului	190
9.4. Discuții	198
9.5. Concluzii	199
10. Concluzii și contribuții personale	200
10.1. Concluzii	200
10.2. Contribuții personale.....	204
Bibliografie.....	206
Anexe	223

1. Ce e aderența la medicația antihipertensivă și de ce merită investigată într-o teză de doctorat

1.1. Motivația alegerii temei

Teza de doctorat investighează aderența pacienților hipertensivi români la medicație și determinanții acesteia.

Importanța subiectului reiese din simpla observație că medicamentele nu au cum să aibă efectele așteptate, cele reliefate în studii clinice, la pacienții care nu le iau conform indicațiilor profesioniștilor în sănătate sau chiar nu le iau deloc. Folosirea neadecvată a medicamentelor generează costuri crescute, atât economice cât și în suferință umană.

Este important să cunoaștem nivelul general al aderenței la medicație într-un anumit teritoriu și factorii care o influențează. Deși la nivel mondial aderența la medicație este un subiect foarte investigat, în România cercetarea aderenței la medicația antihipertensivă este un subiect care abia în ultimii ani a captat atenția, dovadă fiind numărul mic de articole științifice publicate pe acest subiect; în afara lucrărilor conexe acestei teze de doctorat, am identificat cu motorul de căutare Google Scholar doar 2 articole pe această temă publicate până în iulie 2020 [1,2]. Cercetările noastre sunt primele întreprinse de farmaciști asupra acestui aspect în România.

Este de maximă importanță pentru medici și farmaciști să identifice pacienții care nu sunt aderenți la medicație. Iar pentru ca măsurile aplicate pentru creșterea aderenței să fie eficiente, este de dorit identificarea cauzelor care fac ca pacienții să nu fie aderenți și adresarea lor cât mai precisă.

Stadiul actual al cunoașterii este prezentat pe scurt în continuare, în teză regăsindu-se în **capitolele 1, 2 și 3**.

1.2. Ce e aderența la medicație

Organizația Mondială a Sănătății definește aderența ca “măsura în care comportamentul unei persoane (inclusiv administrarea de medicamente) corespunde recomandărilor agreate cu un profesionist în domeniul sănătății” [3].

Investigarea aderenței este importantă pentru că în lipsa datelor despre aderența la medicație medicii și farmaciștii nu pot evalua eficacitatea și siguranța unui tratament medicamentos și nu pot identifica pacienții care necesită intervenții pentru optimizarea administrării medicamentelor [4].

Încă terminologia folosită în acest domeniu este neunitară [5]. Se folosesc mai mulți termeni care se referă la devierea de la urmarea tratamentului medicamentos recomandat de medic: aderență, complianță, persistență, concordanță, farmionică, alianță terapeutică, farmacoaderență și alții. Termenul de *aderență* este cel mai folosit în prezent.

Evoluția conceptului se observă în modul în care diferite accepțiuni ale termenului au fost propuse de-a lungul anilor. *Complianța* este un termen introdus în 1976 de Sackett și Haynes, fondatorii a ceea ce se numește astăzi *medicina bazată pe dovezi* [6]; conform lor, “complianța este gradul în care comportamentul pacientului coincide cu recomandarea medicului (în termeni de administrare a medicamentelor, urmare de diete sau implementarea altor schimbări de stil de viață).” O altă definiție dată de aceștia este următoarea: “Complianța este gradul în care comportamentul pacientului coincide cu recomandarea medicului, indiferent în ce fel a fost aceasta din urmă generată.” În 1979, Haynes lărgeste definiția, reconsiderând aspectele referitoare la complianță, prin introducerea noțiunii de comportament al pacientului, astfel: “Complianța este gradul în care comportamentul pacientului (în termeni de administrare de medicamente, urmare a unei diete sau implementare a acestora) coincide cu sfaturile medicale sau de sănătate” [7]. Dracup și Meleis au propus în 1982 următoarea definiție: “Complianța este gradul în care un individ alege comportamente în acord cu prescripția clinică; regimul recomandat trebuie să fie atins prin negocieri între profesionistul în sănătate și pacient” [8]. În 1987, Meichenbaum și Turk vorbesc despre *aderență* ca fiind “gradul în care un pacient urmează instrucțiunile, restricțiile și prescripțiile medicului său” [9].

Mai multe teorii au fost propuse pentru a explica și prezice aderența la medicație. Teoriile ale învățării sociale sau teorii social cognitive consideră aderența ca un comportament deprins în interacțiunea socială, prin atitudini de acceptare și încurajare [10]. Teoria locului controlului consideră că indivizii pot considera că au fie un *locus of control* intern fie unul extern, care determină cât din implicarea într-un comportament consideră că se află în puterea lor [11]; există studii care arată că acei indivizi care au un loc al controlului intern se angajează mai mult în comportament sănătoase și sunt mai aderenți la medicație [12,13]. Teoria auto-eficacității [14,15] consideră că individul trebuie să aibă încredere că este capabil să întreprindă acel comportament pentru a se angaja cu succes în comportament. Teoria acțiunii justificate consideră că cel mai important predictor al comportamentului este intenția de a adopta acel comportament [16]. Teoria planificării comportamentale [17] introduce ca determinant al intenției, controlul comportamental perceput; acesta se referă la gradul în care individul consideră că are control asupra realizării comportamentului. Teoria

motivației pentru protecție pornește de la ideea că mesajele care fac apel la frică pot duce la schimbări de atitudine și apoi la schimbări de comportament [18]. Modelul convingerilor despre sănătate consideră probabilitatea unui individ de a se angaja în comportamente sănătoase ca depinzând de felul în care individul percepe susceptibilitatea sa la boală și severitatea acesteia, pe de o parte, respectiv beneficiile și obstacolele asociate comportamentului protector [19]. Modelul bolii autocontrolate ține seama de reprezentarea amenințării pentru sănătate, de dezvoltarea și implementarea unui plan de gestionare a acestei amenințări și de *evaluarea rezultatelor acțiunilor* întreprinse pe baza planului [20]. Modelul transteoretic [21] este cel mai utilizat model stadial, important pentru că intervențiile de creștere a aderenței sunt mai eficiente dacă se ține seama de stadiul schimbării în care se află subiectul, deoarece fiecare stadiu are provocările sale [22].

În continuare se discută despre tipuri de non-aderență la medicație. Non-aderența la medicație poate fi **neintenționată** sau **intenționată**. Atunci când pacienții uită să își ia medicamentele sau nu le iau cum trebuie pentru că au înțeles greșit indicațiile, vorbim despre **non-aderență neintenționată** [23]. **Non-aderența primară** este reprezentată de neridicarea prescripției de la farmacie, ceea ce face ca pacientul să nu intre în posesia medicamentelor. **Non-aderența secundară** este definită ca fiind neutilizarea medicamentelor ridicate din farmacie conform indicațiilor [24]. **Non-aderență parțială** apare în cazul pacienților care au un caracter intermediar în urmarea indicațiilor privind administrarea de medicamente.

Factorii care determină aderența la medicație pot fi și ei clasificați în mai multe categorii. *Factorii care țin de pacient* sunt factori demografici (vârstă, sex, etnie, stare civilă) factori cognitivi, factori psihiatrici, atitudini, percepția riscului, alfabetizarea legată de sănătate, opinii și credințe despre medicamente. Există numeroase studii care investighează influența acestor factori asupra aderenței, raportând rezultate diferite [25–31]. *Factorii care țin de boală* se referă la tipul și severitatea afecțiunii [25]. Studiile care investighează *factorii care țin de medicamente* arată că regimul medicamentos complex scade aderența la tratament [3], ca și durata lungă a tratamentului, efectele adverse ale tratamentului și teama de acestea, precum și costul ridicat [3,25]. *Factorii care țin de regimul de sănătate* se referă la relația care se stabilește între furnizorii de sănătate și pacient, dar și la toate aspectele administrative și birocratice care însoțesc interacțiunea dintre aceștia [32].

Importanța clinică a aderenței la medicație este evidentă, deoarece non-aderența la medicație are ca urmare starea clinică precară a pacientului, cu amplificarea suferinței și creșterea morbidității și a mortalității [33]. Non-aderența la medicație conduce la creșterea costurilor asociate îngrijirii sănătății și la scăderea productivității și a calității vieții [10].

O cauză semnificativă a controlului scăzut al tensiunii arteriale este aderența inadecvată la medicamente [34–37].

1.3. Determinarea aderenței la medicație

Clinicienii au nevoie de măsuri care să fie ieftine, relativ ușor de aplicat și care să identifice cu exactitate comportamentul actual și obstacolele sau convingerile care pot influența utilizarea medicamentului de către pacient [4]. Evaluarea adecvată a aderenței pacienților este importantă pentru că permite o mai bună evaluare a rezultatelor farmacoterapiei, evită decizii terapeutice greșite datorate supraestimării aderenței (creșteri de doză, adăugări de medicamente în schema terapeutică), permite evaluarea intervențiilor de creștere a aderenței, determină influențele diferiților factori asupra aderenței la medicamente și identifică pacienții care necesită educație sau sprijin pentru îmbunătățirea utilizării medicamentelor.

Investigarea aderenței este dificil de realizat datorită eterogenității pe de o parte a accepțiunilor aderenței, iar pe de altă parte a metodelor de investigare a acesteia. În general, se consideră că “metodele simple nu sunt acurate, iar metodele acurate nu sunt simple [38]. Metoda perfectă de investigare a aderenței nu există. Deoarece există o corelație slabă până la cel mult moderată între rezultatele furnizate de evaluări validate ale aderenței, este dificil de selectat una din evaluări ca fiind cea mai potrivită pentru practica farmaceutică [39].

Se vorbește în prezent de *metodele subiective* (chestionarele de auto-raportare și evaluările profesioniștilor din domeniul sănătății) și *metodele obiective* (numărarea dozelor de medicament, monitorizarea electronică, analiza bazelor de date de la nivelul farmaciilor, determinările biochimice ale medicamentului sau metaboliților săi și evaluarea răspunsului clinic) [40]. Sunt prezentate *metodele directe* (dozarea medicamentului sau a metaboliților săi în fluidele biologice, evaluarea markerului biologic care a fost administrat odată cu medicamentul și administrarea supravegheată [41,42]) și *metodele indirecte* (folosirea bazelor de date din farmacii, numărarea pastilelor [43], dispozitivele electronice de monitorizare a administrării medicamentelor [44], evaluarea medicului, jurnalul pacientului, chestionarele de evaluare a aderenței). Deoarece în partea personală a lucrării chestionarele de investigare a aderenței sunt principalul instrument folosit, în acest capitol sunt prezentate pe larg cele mai folosite în prezent chestionare de investigare a aderenței: *Medication Adherence Questionnaire (MAQ)*, cunoscut și sub numele Scala de Aderență la Medicație Morisky 4 (*Morisky Medication Adherence Scale 4 - MMAS*) [45], *Morisky Medication*

Adherence Scale (MMAS-8) [46], *Self-efficacy for Appropriate Medication Use (SEAMS)* [47], *Brief Medication Questionnaire* [48], *The Hill-Bone Compliance Scale* [49], *Medication Adherence Rating Scale (MARS)* [50], *Adherence to Refills and Medication Scale (ARMS)* [51].

1.4. Cum poate fi crescută aderența la medicație

Deoarece studiile arată aderență scăzută la medicamente eficiente și deci rezultate clinice suboptimale ale îngrijirii sănătății, îmbunătățirea aderenței la medicație este considerată a fi *următoarea frontieră în asigurarea calității îngrijirii medicale* [52].

Studiile care arată că o aderență mai bună la medicație este însoțită de rezultate clinice mai bune abundă și ele. Creșteri modeste ale aderenței pot duce la reduceri semnificative clinic ale tensiunii arteriale [53]. În același timp, scăderi relativ reduse ale tensiunii arteriale sunt asociate cu scăderea ratei de mortalitate. Studiile au arătat că o reducere a tensiunii arteriale sistolice de 3 mm Hg este asociată cu o reducere de 8% a mortalității prin accident vascular cerebral și cu 5% a mortalității cauzate de boala coronariană [54]. De aceea, intervențiile care produc creșteri ale aderenței la tratament, chiar dacă mici, pot avea un rezultat clinic important la nivelul populației.

Intervențiile asupra mediului și comportamentului modelează și întăresc comportamentul de administrare a medicamentelor, de exemplu asociindu-l cu o rutină zilnică. **Intervenții sociale** sporesc susținerea de care se bucură pacientul din partea diferitelor grupuri de suport (familie, prieteni, colegi etc.) [55]. **Intervenții privind regimul medicamentos** pot adresa reducerea costurilor medicamentelor sau pot simplifica regimul medicamentos, pentru ca pacientul să ia un număr cât mai mic de pastile într-o zi [56]. **Intervenții care adresează relația pacient-profesionist din domeniul sănătății** pot viza îmbunătățirea tehnicilor de comunicare ale profesioniștilor din domeniul sănătății, gestionarea mai bună a timpului pe parcursul unei consultații la medic sau al vizitei la farmacie sau realizarea de alianțe terapeutice, prin intermediul cărora mai mulți furnizori de sănătate ai pacientului să acționeze concertat astfel încât să demonstreze acestuia cât de important e să își ia adecvat medicamentele [125]

O altă clasificare se poate face în funcție de natura intervenției; putem vorbi de intervenții educaționale, intervenții informaționale, intervenții motivaționale, intervenții comportamentale. Cele mai eficiente sunt intervențiile multifacetate, care combină mai multe astfel de aspecte [56].

Farmacistul poate interveni pentru creșterea aderenței la medicație în mai multe moduri. Poate reaminti pacientului data la care trebuie să-și reînnoiască necesarul de medicamente pentru un tratament cronic. Poate investiga bazele de date care contorizează rețetele eliberate pentru a identifica acei pacienți potențial neaderenți. Poate solicita pacienților să se prezinte la farmacie cu medicamentele rămase și le poate număra, determinând astfel dacă pacientului i-au rămas mai multe pastile decât era de așteptat dacă ar fi fost aderent. Poate aplica diferite chestionare pacienților, tot în vederea identificării acelor neaderenți și a motivelor pentru care aceștia sunt neaderenți [57].

Dacă uitarea este un motiv al non-aderenței, farmacistul poate recomanda strategii, dispozitive sau aplicații digitale pentru minimizarea uitării. Dacă regimul medicamentos complex este problematic, farmacistul poate căuta medicamente care se iau mai rar sau combinații fixe. Dacă reacțiile adverse sau teama de acestea sunt bariere în calea aderenței farmacistul poate face împreună cu pacientul un plan de identificare precoce a reacțiilor adverse și de gestionare a acestora [57].

Farmacistul poate susține interviuri motivaționale cu pacienții neaderenți la medicație în cadrul serviciilor farmaceutice avansate [58].

2. Ipotezele de lucru ale cercetării personale

Ipotezele de cercetare de la care am pornit sunt următoarele:

- aderența pacienților hipertensivi români nu diferă de estimarea OMS, conform căreia în țările dezvoltate cel mult jumătate din pacienții cronici sunt aderenți la medicație [59];
- aderența la medicație a pacienților români este influențată de anumiți factori;
- este nevoie de dezvoltarea unor instrumente de comparare a rezultatelor a două chestionare diferite de investigare a aderenței. Această ipoteză reiese din observația heterogenității metodelor de investigare a aderenței folosite în prezent și din nevoia de a compara rezultatele unor investigații care utilizează instrumente diferite.

3. Obiectivele cercetării personale

Obiectivele cercetării au fost:

- să determine nivelul aderenței la medicație a pacienților hipertensivi români;
- să investigheze determinanții aderenței la medicație a pacienților incluși în studiu;
- să identifice pârghiile prin care farmacistul poate interveni pentru creșterea aderenței la medicație a pacienților hipertensivi;

- să propună o procedură de clasificare a pacienților pe baza scorului de aderență obținut cu ajutorul chestionarului *Adherence to Refills and Medication Scale (ARMS)* în pacienți cu aderență mare, medie și scăzută, așa cum există în literatură pentru alte chestionare de investigare a aderenței, precum chestionarul propus de Morisky, Green și Levine (MGL).

Am încheiat cercetarea doctorală cu aplicarea în practică a unor rezultate. Am dezvoltat un site web unde pacienții își pot calcula un scor de aderență la medicație cu ajutorul unui chestionar tradus și validat în limba română și pot afla strategii și tehnici de îmbunătățire a aderenței la medicație.

4. Etica cercetării și etica științifică

Cercetarea retrospectivă a utilizării medicamentelor a investigat bazele de date ale două farmacii, cu acordul acestora. Datele de identificare ale pacienților nu au fost colectate.

În cercetările care au aplicat chestionare anonime, subiecții au fost informați despre scopul studiului și modul în care se desfășoară cercetarea. Chestionarul li s-a aplicat numai după ce și-au exprimat verbal acordul voluntar de a participa la cercetare. S-a respectat dreptul subiecților de a refuza participarea la cercetare sau de a se retrage la orice moment al aplicării chestionarului, fără a fi necesară vreo explicație. Drepturile și siguranța pacientului, statuate prin Declarația de la Helsinki din 1964 și modificările ulterioare, au fost respectate [60].

Am respectat normele etice de cercetare științifică și de publicare a rezultatelor. Deoarece chestionarele sunt anonime, pacienților nu li se administrează niciun medicament și nici nu se desfășoară vreo intervenție asupra lor, am considerat că nu este necesară obținerea avizului Comisiei de Etică a Universității de Medicină și Farmacie Carol Davila din București.

5. Prelucrarea statistică

Prelucrarea statistică s-a realizat cu ajutorul softurilor *Microsoft Excel for Mac, version 16.27* și *IBM SPSS Statistics 23 for Windows*, la un nivel de semnificație statistică $p < 0,05$, valoare considerată încă acceptabilă pentru semnificația statistică în astfel de studii.

Caracterizarea normalității distribuției diferitelor variabile s-a efectuat cu ajutorul testelor Kolmogorov-Smirnov (preferat pentru că eșantioanele sunt mare) sau Shapiro-Wilk.

Investigarea corelațiilor dintre variabilele s-a realizat cu ajutorul corelațiilor Pearson sau Spearman.

Pentru compararea diferențelor dintre subgrupuri s-au folosit testele Mann-Whitney U (când eșantionul a fost împărțit în 2 subcategorii) sau *one-way ANOVA* sau Kruskal-Wallis, urmate de post-teste (când eșantionul a fost împărțit în mai mult de 2 subgrupuri).

Am realizat caracterizarea fracțiilor de indivizi cu diferite niveluri de aderență și am investigat determinanții acestor niveluri de aderență; compararea acestor proporții a fost făcută cu ajutorul testului χ pătrat.

Am rulat modele de regresie care să stabilească influența diferiților determinanți asupra scorului de aderență.

6. Sinteza cercetărilor personale efectuate

6.1. Cercetarea tendinței de utilizare a medicamentelor antihipertensive în farmacia de comunitate din București (Capitolul 5)

Analiza folosirii medicației antihipertensive în două farmacii de comunitate urbane din România și a tendințelor de prescriere a comparat trei luni ale anului 2007 cu lunile similare din anul 2017. Ne-au interesat medicamentele folosite, singure sau în combinații. Am făcut analiza utilizării antihipertensivelor urmărind tendințele de prescriere și acordarea acestora cu recomandările mereu actualizate ale ghidurilor de tratament al hipertensiunii arteriale.

Am analizat 4635 de prescripții, dintre care 52,58% au fost eliberate în 2007. 2332 de prescripții (50,31% din total) au avut ca diagnostic HTA; cele mai multe prescripții sunt destinate tratării mai multor patologii.

Toate clasele de antihipertensive cresc semnificativ statistic în utilizare între 2007 și 2017, cu excepția IECA, care scad semnificativ statistic; scăderea acestora este compensată de creșterea în utilizare a antagoniștilor receptorilor angiotensinei II.

Reflectând recomandările ghidurilor actuale de management al HTA, asocierile de antihipertensive cresc în utilizare între 2007 și 2017. În acord cu ghidurile de gestionare a HTA emise de societățile medicale europene de specialitate, au crescut în utilizare asocierile de medicamente antihipertensive, monoterapia fiind mai puțin folosită în 2017 comparativ cu anul 2007. Utilizarea combinațiilor fixe crește în 2017 cu 363,63% față de 2007, înalt semnificativ statistic [61].

În ceea ce privește problemele de terapie medicamentoasă întâlnite frecvent, 11,5% din prescripțiile din 2007 și 18,6% din cele din 2017 conțin medicamente prescrise cu administrare într-un ritm mai alert decât cel recomandat de RCP-uri, ceea ce poate duce la

scăderea aderenței la medicație. Am identificat și prescripții care conțin doze zilnice mai mari decât dozele maxime și prescripții care conțin asocieri inadecvate de medicamente.

Am considerat pacienți neaderenți la medicație pe aceia care nu ridică integral medicația prescrisă; în 2007 procentul acestora este 10,94% iar în 2017 20,19 %. Aceste procente sunt îngrijorătoare, și se corelează cu rezultatele următoarelor două părți ale cercetării doctorale, care reliefează prin chestionare de investigare a aderenței proporții mari de pacienți non-aderenți la medicație.

Din această parte a cercetării reies cel puțin două direcții de intervenție a farmacistului pentru creșterea aderenței:

- Identificarea problemelor de terapie medicamentoasă cu potențial de scădere a aderenței și propunerea de soluții de remediere. Cel mai frecvent exemplu întâlnit în cercetarea noastră a fost fracționarea în mai multe prize zilnice, recomandată de medic, a dozei pe care monografia medicamentelor o recomandă a se administra într-o priză unică zilnică. În acest caz este vorba de medicamente cu timp de înjumătățire suficient de mare pentru a-și menține efectul pe durata a 24 de ore, medicamente recomandate insistent în ghidurile actuale de management al HTA. Fracționarea non-necesară a dozelor a crescut numărul dozelor unitare necesare pentru administrarea zilnică a pacientului care avea în schema, în medie, 5-6 medicamente și cel puțin 1 supliment nutritiv pe zi (așa cum a reieșit din următoarele 2 părți ale cercetării noastre). Acest fapt a determinat, probabil, scăderea aderenței, așa cum a evidențiat una dintre întrebările specifice folosite în chestionarul de investigare a aderenței ARMS folosit în a treia parte a cercetării.

- Consilierea atentă a pacienților hipertensivi asupra importanței efectuării tratamentului antihipertensiv așa cum este recomandat de medic. Farmacistul trebuie să accentueze natura profilactică a terapiei antihipertensive, care are ca scop surogat menținerea TA sub anumite valori, și ca scop ultim prevenirea evenimentelor cardiovasculare fatale sau grave.

6.2. Cercetarea aderenței la medicație a pacienților hipertensivi din România cu ajutorul chestionarului Morisky-Green-Levine (Capitolul 6)

În a doua etapă a cercetării am conceput un chestionar care colectează informații sociodemografice, despre afecțiunile pacienților, despre medicamentele lor și despre natura interacțiunii cu farmacistul, pentru a investiga determinanții aderenței la medicație. Aderența la medicație a fost investigată cu ajutorul chestionarului propus de Morisky-Green-Levine (MGL). Acest chestionar conține 4 întrebări la care se răspunde cu DA sau NU, furnizând

scoruri de aderență MGL de la 0 la 4. Sunt considerați pacienți cu aderență scăzută cei care obțin scorurile 0 și 1, cu aderență medie cei cu scorul 2 sau 4 și cu aderență mare cei cu scor 4 [45].

Eșantionul intervievat a conținut 1208 respondenți, dintre care 680 au fost de sex feminin iar 528 de sex masculin.

Vârsta medie a respondenților este de $60,7 \pm 15,09$ ani.

Majoritatea respondenților sunt absolvenți de studii medii (43%) și aproape o treime sunt absolvenți de facultate (32%).

Majoritatea pacienților hipertensivi luați în studiu suferă și de alte patologii, cardiovasculare sau care afectează și alte aparate și sisteme. Numărul afecțiunilor crește cu vârsta.

Zilnic, respondenții iau în medie $4,3 \pm 2,27$ medicamente și $1,11 \pm 1,21$ suplimente nutritive. 61,67% dintre pacienți iau cel puțin un supliment alimentar zilnic. Numărul medicamentelor și suplimentelor administrate crește cu vârsta.

Cel mai frecvent farmacistul consiliază asupra dozelor și a modului de administrare a medicamentelor, și cel mai puțin frecvent despre posibilele reacții adverse ale medicamentelor.

Media scorului de aderență a întregului eșantion este $2,4710 \pm 1,25$ (aderență medie).

Analiza chestionarelor MGL a arătat că 26,49% dintre respondenți au avut aderență crescută la medicație, mai mult de jumătate (51,32%) aderență medie iar 22,19% aderență scăzută.

Nivelul de școlarizare a fost cel mai important predictor al aderenței, șansele de a fi într-o categorie superioară de aderență crescând odată cu nivelul de școlarizare. Vârsta și sexul au influențat puțin aderența la medicație. Femeile sunt mai non-aderente la medicație (scor de aderență 2,46) decât bărbații (scor de aderență 2,48) (diferență nesemnificativă statistic). Aderența scade ușor cu vârsta, semnificativ statistic, dar corelația este slabă; între diferite grupe de vârstă am identificat diferențe semnificative statistic între medianele scorului de aderență.

Uitarea este cel mai frecvent motiv pentru nonaderența la medicație, fiind mai des invocată cu înaintarea în vârstă

Aderența la medicație a scăzut cu creșterea numărului de medicamente și de suplimente alimentare administrate zilnic. Astfel, pacienții care luau multe medicamente luau și mai multe suplimente alimentare. Scorul de aderență al celor care își administrau

suplimente nutritive pe lângă medicația curentă a fost este mai mic decât al celor care nu luau astfel de produse.

Ne-a interesat modul în care informațiile furnizate de farmacist (doze, mod de administrare, durata tratamentului, reacții adverse) influențează aderența la medicație. Deși doar o treime dintre pacienți au declarat că primesc consiliere despre toate aceste patru aspecte, rezultatele acestei investigații nu au arătat că informațiile oferite de farmacist influențează semnificativ aderența la medicație.

Regresia logistică rulată pentru a investiga rolul diferiților determinanți asupra șanselor unui pacient de a se afla într-o categorie mai înaltă de aderență la medicație a furnizat rezultatele ilustrate în figura 1 [62].

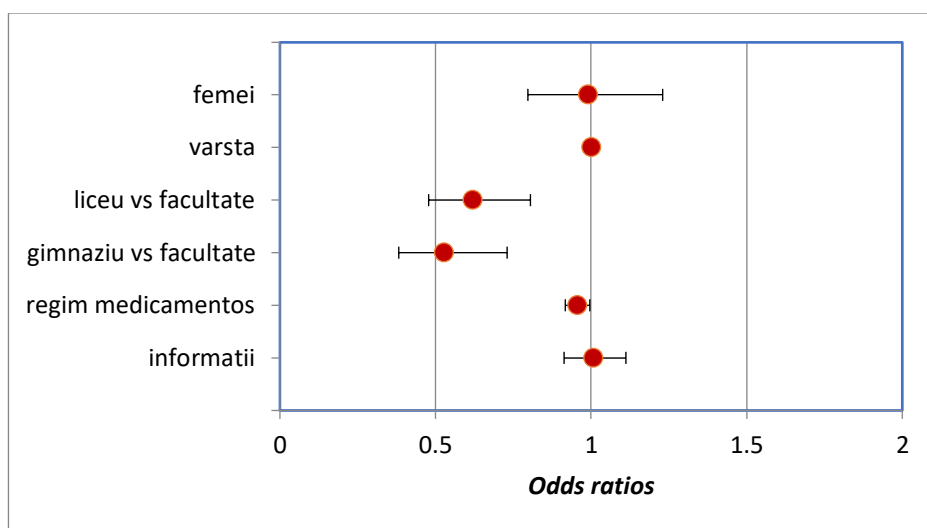


Figura1. Predictorii ai aderenței crescute la medicație

Șansele femeilor de a fi într-o categorie mai mare de aderență la medicamente au fost similară cu cele ale bărbaților (OR = 0,99, CI 95%: 0,797 - 1,23), Wald χ^2 (1) = 0,008, p = 0,927.

Creșterea vârstei a fost asociată cu o creștere mică a șanselor de a fi un pacient mai aderent, rezultat nesemnificativ statistic (OR = 1,002, CI95%: 0,994 – 1,011).

Numărul de informații despre medicament furnizate de farmacist la eliberarea medicamentelor a fost asociat cu o creștere mică a șanselor unui pacient de a fi mai aderent (OR = 1,008, CI 95%: 0,913 – 1,112), de asemenea, influență nesemnificativă statistic.

Nivelul de școlarizare a avut un efect statistic semnificativ asupra șanselor unui pacient de a fi mai aderent la medicamente (Wald χ^2 (3) = 19,906, p <0,001).

Șansele unui pacient care a terminat liceul să fie într-o categorie mai mare de aderență au fost de 0,620 (CI 95%: 0,478 - 0,805) ori mai mari decât ale unui absolvent de facultate, efect semnificativ statistic (Wald χ^2 (1) = 12,931, $p < 0,001$).

Șansele unui pacient care a terminat gimnaziul să fie într-o categorie mai mare de aderență au fost de 0,528 (CI 95%: 0,382 - 0,730) ori mai mari decât ale unui absolvent de studii universitare, efect semnificativ statistic (Wald χ^2 (1) = 14,925, $p < 0,001$).

Numărul de medicamente și suplimente nutritive zilnice este un predictor semnificativ statistic al șanselor ca un pacient să se afle într-o categorie mai mare de aderență. O creștere a complexității regimului medicamentos (exprimat ca număr de medicamente și suplimente nutritive zilnice) a fost asociată cu o scădere a șanselor ca pacientul să fie mai aderent (OR = 0,956, CI 95%: 0,917 - 0,996), efect semnificativ statistic (Wald χ^2 (1) = 4669, $p = 0,031$).

6.3. Cercetarea aprofundată a aderenței la medicația antihipertensivă și a factorilor care o influențează, folosind scara ARMS (Capitolul 7)

Am mers mai departe cu investigarea determinantilor aderenței și în următoarea etapă a cercetării am conceput un alt chestionar. De data aceasta am colectat și mai multe informații despre comportamentele pacienților, interesându-ne și cât de des citește prospectele și ce anume îi interesează din prospecte. Comportamentele de îngrijire a sănătății au fost interogate prin întrebări despre cât de des pun sare în mâncare înainte de a o gusta și despre cât de des își monitorizează TA. Eficacitatea tratamentului și utilitatea clinică a aderenței au fost investigate printr-o întrebare despre valorile TA la ultima măsurătoare. Deși este o întrebare simplistă, oferă într-o bună măsură informații privind pacienții necontrolați terapeutic. Am determinat nivelul de aderență la medicație cu ajutorul chestionarului ARMS (*Adherence to Refill and Medication Scale* [51]). Acesta conține 12 întrebări de tip Likert, cu 4 variante de răspuns, putându-se obține scoruri de la 12 la 48, 12 corespunzând celui mai ridicat nivel de aderență.

Eșantionul a cuprins 3095 de respondenți, dintre care 55,8% au fost femei; majoritatea acestora erau integrați în familie (74,3%).

Vârsta medie a pacienților a fost de $62,08 \pm 13,56$ ani. 43% dintre respondenți erau absolvenți de liceu, iar 39% de facultate.

Majoritatea pacienților sufereau și de alte afecțiuni cardiovasculare sau de altă natură. În medie, pacienții luau zilnic 4,53 medicamente și 1,46 suplimente nutritive.

Peste 40% dintre respondenți nu și-au automonitorizat regulat tensiunea arterială, măsurând-o numai la medic (17,3%) sau doar când se simțeau rău (24,7%). Aceștia au avut

scoruri de aderență ARMS mai mari (deci au fost mai puțin aderenți) și TA mai prost controlată decât cei care au monitorizat regulat TA (zilnic sau măcar săptămânal).

Scorul mediu ARMS a fost de 19,18 iar mediana scorului de aderență ARMS a fost 18.

Contrar etapei anterioare a cercetării, pe acest eșantion femeile au fost puțin mai aderente la medicație și la reprovizionarea cu medicamente, dar este de reținut că scorul ARMS măsoară nu doar aderența la medicație ci și reprovizionarea cu medicamente, fiind un concept diferit de scorul de aderență MGL.

Din nou, vârsta a influențat puțin acest scor de aderență.

Similar etapei anterioare a cercetării, nivelul crescut de educație a condus la o mai bună aderență la medicație și la reprovizionarea cu medicamente. Absolvenții de studii superioare au avut cel mai mic scor ARMS (18,28), fiind urmași de absolvenții de liceu (19,19). Absolvenții de gimnaziu au fost cel mai puțin aderenți (scor ARMS 18,28).

Am studiat și influența unui nou factor sociodemografic, statutul familial. Acesta s-a dovedit a fi un important determinant al aderenței, pacienții provenind dintr-o familie având un scor ARMS mai mic.

Alt comportament nesănătos legat de gestionarea HTA a fost consumul excesiv de sare. O treime dintre respondenți au declarat că pun mereu sau de cele mai multe ori sare în mâncare înainte de a o gusta. Cu cât pacienții au fost mai atenți la câtă sare consumă și cu cât au declarat că citesc mai des prospectele medicamentelor cu atât scorurile ARMS au fost mai mici, deci pacienții au fost mai aderenți.

Peste 40% dintre respondenți nu și-au automonitorizat regulat tensiunea arterială, măsurând-o numai la medic (17,3%) sau doar când se simțeau rău (24,7%). Pacienții care au declarat că au obiceiul de a-și automonitoriza TA, precum și cei care au primit de la farmacist informații despre medicamente au avut scoruri ARMS mai mici. Pacienții care la ultima măsurare a TA au avut valori sub 140/90 mm Hg au avut scoruri ARMS mai mici (fiind deci considerați mai aderenți la medicație și la reprovizionarea cu medicamente).

Farmacistul a consiliat majoritar pacienții în privința dozelor și modului de administrare a medicamentelor și cel mai puțin asupra reacțiilor adverse. Reacțiile adverse au fost însă informația din prospect de care cei mai mulți pacienți s-au declarat interesați. Pacienții care au primit informații despre medicamente de la farmacist au avut scoruri de aderență ARMS mai mici, deci au fost mai aderenți la medicație și la reprovizionarea cu medicamente.

45% dintre pacienți au declarat că nu uită niciodată să își ia medicamentele. 66% dintre pacienți au declarat că nu întrerup niciodată voluntar administrarea medicamentelor.

Pentru cuantificare ponderii acestor factori asupra scorului ARMS am rulat o regresie multiplă.

Coeficientul de determinație R_2 , care arată cât de bine este modelul de regresie construit, este 0,145, ceea ce denotă o dimensiune mică a efectului variabilelor independente (vârstă, sex, statut familial, numărul de medicamente administrate zilnic, gradul de școlarizare, automonitorizarea tensiunii arteriale, obiceiul de a pune sare în mâncare) asupra variabilei dependente, scorul de aderență ARMS.

Tabelul 1. Influența diferiților factori asupra scorului ARMS (în funcție de situația particulară a pacientului, la scorul ARMS se adaugă numerele care apar în a doua coloană)

A - școlarizare	A	Semnificație statistică
gimnaziu	1,587	$p < 0,0005$
liceu	0,462	$p = 0,027$
B – automonitorizarea TA	B	Semnificație statistică
Numai la medic	1,577	$p < 0,0005$
Numai când pacientul se simte rău	1,517	$p < 0,0005$
O dată pe săptămână	0,704	$p = 0,31$
De mai multe ori pe săptămână	0,642	$p = 0,025$
C – obiceiul de a pune sare înainte de a gusta mâncarea	C	Semnificație statistică
Întotdeauna	2,997	$p < 0,0005$
Din cele mai multe ori	2,754	$p < 0,0005$
Câteodată	1,759	$p < 0,0005$
D – obiceiul de a citi prospectele medicamentelor	D	Semnificație statistică
Niciodată	2,997	$p < 0,0005$
Câteodată	1,918	$p < 0,0005$
De cele mai multe ori	1,038	$p < 0,0005$

Variabilele dependente introduse în modelul de regresie multiplă prezic semnificativ statistic scorul de aderență ARMS, $F(16, 3078) = 32,613$, $p < 0,0005$.

Ecuția de regresie a scorului de aderență ARMS furnizată de model este următoarea (am considerat referințe, având aderența cea mai bună, denotată de un scor ARMS minim: absolvenții de facultate, pacienții care nu pun niciodată sare în mâncare, pacienții care citesc întotdeauna prospectele și pacienții care își măsoară în fiecare zi tensiunea arterială):

$$\text{ARMS}_{\text{prezis}} = 15,788 - 0,007 \times \text{vârsta (ani)} + (0,152 \text{ pentru bărbați}) + (0,948 \text{ pentru cei singuri}) + 0,03 \times \text{nr. medicamente zilnice} + A + B + C + D,$$

unde A, B și C sunt termeni care iau valorile specificate în tabelul 1.

6.4. Propunerea unui grile de împărțire a aderenței cuantificate de scorul ARMS în aderență scăzută, medie și mare. Analiză comparativă a rezultatelor investigațiilor asupra aderenței cu ajutorul chestionarelor MGL și ARMS (Capitolul 8)

Deoarece literatura nu furnizează o clasificare a pacienților pe categorii de aderență în funcție de scorurile ARMS, în ultima etapă a cercetării am propus o procedură care să umple această breșă. Am pornit de la ideea că 4 din întrebările chestionarului ARMS sunt identice în conținut cu cele 4 întrebări ale chestionarului MGL. Am construit deci pentru fiecare scor ARMS (care ia valori de la 12 la 48) obținut în cercetarea amintită în etapa anterioară un scor MGL-ARMS (cu valori de la 0 la 4). Scorul MGL-ARMS s-a corelat foarte bine cu scorul ARMS. Literatura asociază scorurilor MGL categorii de aderență (aderență mare pentru scor MGL 4, aderență medie pentru scor MGL 2 și 3, aderență scăzută pentru scor MGL 0 și 1). Am identificat deci scorurile ARMS corespunzând acestor categorii de aderență.

Există însă suprapuneri ale scorului ARMS în aceste categorii de aderență. Pentru a putea propune valori exacte ale scorului ARMS care să fie limite ale categoriilor de aderență, ne-am folosit de observația că eșantioanele de pacienți folosite în cele 2 investigații ale aderenței sunt suficient de asemănătoare pentru a putea face presupunerea rezonabilă că procentele de pacienți cu cele 3 niveluri de aderență sunt similare. Am decupat astfel eșantionul format din cei 3095 de respondenți prin cele 2 valori limită ale scorului ARSM, 15, respectiv 23. Cercetarea comparativă a caracteristicilor categoriilor de aderență obținute arată că acestea sunt comparabile, confirmând astfel alegerea valorilor limită ale scorului ARMS pentru cele 3 categorii de aderență.

Limitarea acestei proceduri provine din faptul că eşantioanele asupra cărora s-au aplicat cele 2 chestionare MGL și ARMS sunt diferite. Cercetări ulterioare sunt necesare pentru a verifica asumpțiile care stau la baza propunerii noastre.

6.5. Site web de investigare a aderenței și de educare a pacienților hipertensivi pentru o mai bună gestionare a patologiei cardiovasculare (Capitolul 9)

Teza se încheie cu o propunere de construcție a unui site web care se vrea un instrument interactiv de investigare a aderenței la medicație și la reprovizionarea cu medicamente, conținând chestionarul ARMS, tradus în limba română, punctat și interpretat.

Site-ul intenționează să fie un instrument de educare a pacienților privind hipertensiunea arterială și medicamentele antihipertensive, precum și de angajare a acestora și a apropiaților lor în comportamentul de a lua medicamentele astfel încât să obțină rezultate optime de la ele.

6.6. Limitări ale cercetării

Investigațiile noastre necesită aprofundări ulterioare deoarece reprezentativitatea lor la nivel național poate fi îmbunătățită prin includerea în studii și a pacienților care se adresează farmaciilor din mediul rural. Totuși, numărul mare de participanți la investigații furnizează niveluri ridicate de încredere în rezultatele obținute.

7. Concluzii și contribuții personale

Concluzii

Concluziile cercetării au fost deja prezentate pentru fiecare parte a investigației noastre.

Contribuții personale

În cercetarea privind tendința de utilizare a medicației antihipertensive am identificat un grad ridicat de prescriere inadecvată privind modul de administrare al medicamentelor. Procentul prescripțiilor care conțin medicamente indicate în mai multe prize zilnice decât cele recomandate de monografiile în vigoare ale medicamentelor crește de la 11,5% în 2007 la 18,6% în 2017, complicând probabil inutil, în cele mai multe cazuri, schemele de administrare. Atât cercetările noastre ulterioare, cât și date din literatură, arată că atunci când pacienții au de luat mai multe medicamente, de mai multe ori pe zi, aderența la medicație

scade. De asemenea, am identificat un procent ridicat de pacienți care nu își ridică complet medicația prescrisă.

În cele două cercetări ale nivelului de aderență efectuate am identificat un nivel relativ scăzut al aderenței la medicație a pacienților hipertensivi.

În ceea ce privește factorii care influențează aderența la medicație, nivelul de educație a fost unul din principalii determinanți în ambele investigații. Sexul și vârsta sunt factori sociodemografici care nu au dovedit o influență importantă, replicabilă, în cele două investigații. Faptul de a trăi în sânul unei familii apare însă în studiul ARMS a fi favorabil unei bune aderențe la medicație, probabil prin rețeaua de sprijin și de motivație pe care o reprezintă familia.

Regimul medicamentos stufos este defavorabil aderenței. Această concluzie a ambelor studii de investigarea a aderenței efectuate, coroborată cu procentul ridicat al prescrierilor care au conținut medicamente nejustificat fracționate în mai multe prize zilnice (din prima parte a cercetării) arată cât de important poate fi farmacistul în demersul de identificare a problemelor de terapie medicamentoasă și în simplificarea regimului terapeutic.

Am propus o procedură prin care rezultatele investigațiilor de aderență folosind chestionarul MGL și chestionarul ARMS pot fi comparate. Nu am identificat în literatură o astfel de corelație, și nici o metodă de clasificare a pacienților în pacienți cu aderență scăzută, medie și mare pentru cei cărora li se aplică chestionarul ARMS, așa cum există pentru chestionarul MGL. Metodă de clasificare propusă introduce valori ale scorului ARMS care funcționează ca limite ale categoriilor de aderență. Cercetări ulterioare vor demonstra utilitatea acestei metode.

Pornind de la rezultatele cercetărilor noastre asupra aderenței și evaluând site-uri web de limbă engleză care își propun să ajute pacientul hipertensiv să își înțeleagă mai bine afecțiunea și medicația, am pus bazele unui site în limba română cu aceste scopuri. Site-ul oferă posibilitatea pacientului de a-și investiga nivelul de aderență cu ajutorul chestionarului ARMS tradus în limba română și oferă informații și sfaturi practice pentru creșterea aderenței la medicația antihipertensivă și pentru gestionarea mai bună a HTA.

Bibliografie selectivă

1. Gherasim D, Iurciuc M, Voiculescu C, Giuca A, Petrescu V, Maghiar F, et al. Investigation of patients' adherence to Angiotensin II Receptor Blockers drug treatment for hypertensive patients in primary medical care (I ADHERE). Investigation of patients' adherence to Angiotensin II Receptor Blockers. *Rom J Cardiol*. 2013;23(4):323–31.
2. Tilea I, Petra D, Voidazan S, Ardeleanu E, Varga A. Treatment adherence among adult hypertensive patients: A cross-sectional retrospective study in primary care in Romania. *Patient Prefer Adherence*. 2018;12:625–35.
3. Burkhart P V, Sabaté E. WHO. Adherence to long-term therapies: evidence for action. *J Nurs Sch*. 2003;35(3):207.
4. Nguyen TMU, Caze A La, Cottrell N. What are validated self-report adherence scales really measuring? A systematic review. *Br J Clin Pharmacol*. 2014;77(3):427–45.
5. Vrijens B, De Geest S, Hughes DA, Przemyslaw K, Demonceau J, Ruppert T, et al. A new taxonomy for describing and defining adherence to medications. *Br J Clin Pharmacol*. 2012;73(5):691–705.
6. Sackett D, Haynes R. Compliance with therapeutic regimens. Baltimore: The Johns Hopkins University Press; 1976. 293 p.
7. Haynes RB, Taylor DW, Sackett DL. Compliance in health care. Baltimore : Johns Hopkins University Press; 1979. 516 p.
8. Dracup KA, Meleis AI. Compliance: an interactionist approach. *Nurs Res*. 1982;31(1):31–6.
9. Meichenbaum D, Turk DC. Facilitating treatment adherence: A practitioner's guidebook. New York: Plenum; 1987. 266 p.
10. Bosworth HB, Oddone EZ, Weinberger M. Patient treatment adherence. Concepts, interventions, and measurement. Mahwah, NJ: Lawrence Erlbaum Associates, Publishers; 2005. 582 p.
11. Rotter JB. Generalized expectancies for internal versus external control of reinforcement. *Psychol Monogr Gen Appl*. 1966;80(1):1–28.
12. Wallston BS, Wallston KA. Locus of control and health: A review of the literature. *Health Educ Behav*. 1978;6(1):107–17.
13. Kirscht J, Rosenstock I. Patient adherence to antihypertensive medical regimens. *J Community Health*. 1977;3(2):115–124.
14. Bandura A. Self-efficacy: toward a unifying theory of behavioral change. *Psychol Rev*. 1977;84(2):191–215.
15. Bandura A. Self-efficacy: The exercise of control. New York: W. H. Freeman & Co; 1997. 610 p.
16. Ajzen I, Fishbein M. Understanding attitudes and social behavior. Englewood Cliffs: Prentice-Hall; 1980. 278 p.
17. Ajzen I. The theory of planned behavior. *Organ Behav Hum Decis Process*. 1991;50:191–215.
18. Rogers R. A protection motivation theory of fear appeals and attitude change. *J Psychol*. 1975;91(1):93–114.
19. Rosenstock I. The health belief model and preventive health behavior. *Health Educ Monogr*. 1974;2:354–386.
20. Horne R, Weinman J. Self-regulation and self-management in asthma: exploring the role of illness perceptions and treatment beliefs in explaining nonadherence to preventer medication. *Psychol Heal*. 2002;17(1):17–32.
21. Prochaska J, DiClemente C. Stages of change in the modification of problem behaviors. *Prog Behav Modif*. 1992;28:183–218.
22. Weinstein N, Rothman A, Sutton R. Stage theories of health behavior: Conceptual and methodological issues. *Health Psychol*. 1998;17(3):290–299.
23. Timmers L, van Dijk L, Vervloet M, Hugtenburg J, Elders. Definitions, variants, and causes of nonadherence with medication: a challenge for tailored interventions. *Patient Prefer Adherence*. 2013;7:675.
24. Solomon MD, Majumdar SR. Primary non-adherence of medications: Lifting the veil on prescription-filling behaviors. *J Gen Intern Med*. 2010;25(4):280–1.
25. Krueger KP, Berger BA, Felkey B. Medication adherence and persistence : A comprehensive review. *Adv Ther*. 2005;22(4):313–56.
26. Rolnick SJ, Pawloski PA, Hedblom BD, Asche SE, Bruzek RJ. Patient characteristics associated with medication adherence. *Clin Med Res*. 2013;11(2):54–65.
27. Carney RM, Freedland KE, Eisen SA, Rich MW, Jaffe AS. Major depression and medication adherence in elderly patients with coronary artery disease. *Heal Psychol*. 1995;14(1):88–90.
28. Gordillo V, Del Amo J, Soriano V, Gonzalez-Lahoz L. Sociodemographic and psychological variables

- influencing adherence to antiretroviral therapy. *AIDS*. 1999;13(13):1763–9.
29. Wang PS, Bohn RL, Knight E, Glynn RJ, Mogun H, Avorn J. Noncompliance with antihypertensive medications: the impact of depressive symptoms and psychosocial factors. *J Gen Intern Med*. 2002;17(7):504–11.
 30. Cranor CW, Bunting BA, Christensen DB. The Asheville Project: Long-term clinical and economic outcomes of a community pharmacy diabetes care program. *J Am Pharm Assoc (Wash)*. 2003;43(2):173–84.
 31. Garrett DG, Martin LA. The Asheville Project: Participants' perceptions of factors contributing to the success of a patient self-management diabetes program. *J Am Pharm Assoc (Wash)*. 2003;43(2):185–90.
 32. Kerse N, Buetow S, Mainous AG, Young G, Coster G, Arroll B. Physician-patient relationship and medication compliance: a primary care investigation. *Ann Fam Med*. 2004;2(5):455–61.
 33. Simpson SH, Eurich DT, Majumdar SR, Padwal RS, Tsuyuki RT, Varney J, et al. A meta-analysis of the association between adherence to drug therapy and mortality. *Br Med J*. 2006;333(7557):15.
 34. Burnier M. Managing 'resistance': is adherence a target for treatment? *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2014;23(5):439–43.
 35. Christensen A, Osterberg LG, Hansen EH. Electronic monitoring of patient adherence to oral antihypertensive medical treatment: A systematic review. *J Hypertens*. 2009;27(8):1540–51.
 36. De Geest S, Ruppert T, Berben L, Schönfeld S, Hill MN. Medication non-adherence as a critical factor in the management of presumed resistant hypertension: A narrative review. *EuroIntervention*. 2014;9(9):1102–9.
 37. Vrijens B, Vincze G, Kristanto P, Urquhart J, Burnier M. Adherence to prescribed antihypertensive drug treatments: Longitudinal study of electronically compiled dosing histories. *BMJ*. 2008;336(7653):1114–7.
 38. Demyttenaere K. Compliance during treatment with antidepressants. *J Affect Disord*. 1997;43(1):27–39.
 39. Cook CL, Wade WE, Martin BC, Perri M. Concordance among three self-reported measures of medication adherence and pharmacy refill records. *J Am Pharm Assoc*. 2005;45(2):151–9.
 40. Lam WY, Fresco P. Medication adherence measures: an overview. *Biomed Res Int*. 2015;2015:1–12.
 41. Hatch A, Docherty JP, Carpenter D, Ross R, Weiden PJ. Expert consensus survey on medication adherence in psychiatric patients and use of a digital medicine system. *J Clin Psychiatry*. 2017;78(7):e803–12.
 42. Otsuka and Proteus® Announce the First U.S. FDA Approval of a Digital Medicine System: Abilify MyCite® (aripiprazole tablets with sensor) - Proteus Digital Health [Internet]. [accessed 03/2019]. <https://www.proteus.com/press-releases/otsuka-and-proteus-announce-the-first-us-fda-approval-of-a-digital-medicine-system-abilify-mycite/>
 43. Van Onzenoort HAW, Verberk WJ, Kessels AGH, Kroon AA, Neef C, Van Der Kuy PHM, et al. Assessing medication adherence simultaneously by electronic monitoring and pill count in patients with mild-to-moderate hypertension. *Am J Hypertens*. 2010;23(2):149–54.
 44. Sutton S, Kinmonth AL, Hardeman W, Hughes D, Boase S, Prevost AT, et al. Does electronic monitoring influence adherence to medication? Randomized controlled trial of measurement reactivity. *Ann Behav Med*. 2014;48(3):293–9.
 45. 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.
 46. Krousel-Wood M, Morisky DE, Ang A, Krousel-Wood M. Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting. *J Clin Hypertens*. 2008;10(5):348–54.
 47. Risser J, Jacobson TA, Kripalani S. Development and psychometric evaluation of the self-efficacy for appropriate medication use scale (SEAMS) in low-literacy patients with chronic disease. *J Nurs Meas*. 2007;15(3):203–19.
 48. Svarstad BL, Chewing BA, Sleath BL, Claesson C. The brief medication questionnaire: A tool for screening patient adherence and barriers to adherence. *Patient Educ Couns*. 1999;37(2):113–24.
 49. Kim MT, Hill MN, Bone LR, Levine DM. Development and testing of the Hill-Bone compliance to high blood pressure therapy scale. *Prog Cardiovasc Nurs*. 2000;15(3):90–6.
 50. Thompson K, Kulkarni J, Sergejew AA. Reliability and Validity of a New Medication Adherence Rating Scale (MARS) for the Psychoses. *Schizophr Res*. 2000;42(3):241–7.
 51. Kripalani S, Risser J, Gatti ME, Jacobson TA. Development and evaluation of the Adherence to Refills and Medications Scale (ARMS) among low-literacy patients with chronic disease. *Value Heal*. 2009;12:118–23.
 52. Ho PM, Bryson CL, Rumsfeld JS. Medication adherence. Its importance in cardiovascular outcomes. *Circulation*. 2009;119(23):3028–35.

53. Conn VS, Ruppap TM, Chase JAD, Enriquez M, Cooper PS. Interventions to improve medication adherence in hypertensive patients: systematic review and meta-analysis. *Curr Hypertens Rep.* 2016;12(2):218–46.
54. Collins R, Peto R, MacMahon S, Godwin J, Qizilbash N, Collins R, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2, short-term reductions in blood pressure: Overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet.* 1990;335(8693):827–38.
55. Kripalani S, Yao X, Haynes RB. Interventions to enhance medication adherence in chronic medical conditions. *Arch Intern Med.* 2007;167(6):540.
56. Peacock E, Krousel-Wood M. Adherence to antihypertensive therapy. *Med Clin North Am.* 2017;101(1):229–45.
57. Sweet AL, Jiing SS, Miller KA, Clark RK, Johnson NB, Clemens-Shipman CJ, et al. Medication adherence: pharmacist perspective. *J Am Pharm Assoc.* 2010;50(3):394–406.
58. Jalal Z, Akhtar S, Finlay K, King K, Goel N, Ward J. Perceptions of UK community pharmacists on current consultation skills and motivational interviewing as a consultation approach: A qualitative study. *Pharmacy.* 2019;7(2):52.
59. World Health Organization. Adherence to Long-Term Therapies: Evidence for Action. Sabate E, editor. Geneva: World Health Organization; 2003.
60. World Medical Association. Ethical principles for medical research involving human subjects: World medical association declaration of Helsinki.
61. **Marineci CD, Zbârcea CE, Ștefănescu E, Nicolae AC, Gîrea CA, C CC, et al. Patterns of antihypertensive drugs' use in community pharmacy; drug related problems and adherence to medication identified in a retrospective analysis of prescriptions. *Farmacia.* 2020;68(4):620–7.**
62. **Marineci CD, Chiriță C, Văleanu A, Zbârcea CE, Negreș S. Sociodemographic factors' influence on adherence to antihypertensive medication. *Farmacia.* 2020;68(2):369–76.**