

UNIVERZA V LJUBLJANI  
FAKULTETA ZA FARMACIJO

**POLONA PRISLAN**  
**MAGISTRSKA NALOGA**  
**ENOVIT MAGISTRSKI ŠTUDIJ FARMACIJE**

Ljubljana, 2014

UNIVERZA V LJUBLJANI  
FAKULTETA ZA FARMACIJO

POLONA PRISLAN

**SISTEMATIČNI PREGLED RAZISKAV VREDNOTENJA  
SODELOVANJA BOLNIKOV Z ASTMO ALI KOPB PRI  
ZDRAVLJENJU Z ZDRAVILI**

**A SYSTEMATIC REVIEW OF STUDIES EVALUATING  
ADHERENCE TO MEDICINE IN PATIENTS WITH ASTHMA OR  
COPD**

MAGISTRSKA NALOGA

Ljubljana, 2014

Magistrsko nalogo sem opravljala na Fakulteti za farmacijo, na Katedri za socialno farmacijo, pod mentorstvom doc. dr. Mitje Kosa, mag. farm.

### **Zahvala**

Za strokovno pomoč, usmerjanje in nasvete pri izdelavi magistrske naloge se iskreno zahvaljujem mentorju doc. dr. Mitji Kosu, mag. farm.. Najlepša hvala tudi vsem ostalim s Katedre za socialno farmacijo, ki so mi pomagali s svojim znanjem in izkušnjami.

Hvala mojim domačim, ki so me v času študija in pri nastajanju te magistrske naloge podpirali, spodbujali in verjeli vame.

### **Izjava**

Izjavljam, da sem magistrsko nalogo izdelala samostojno, pod mentorstvom doc. dr. Mitje Kosa, mag. farm.

Ljubljana, marec 2014

Polona Prislan

Predsednica magistrske komisije: prof. dr. Janja Marc, mag. farm., spec. med. biokem.

Član magistrske komisije: doc. dr. Bojan Doljak, mag. farm.

## KAZALO VSEBINE

1. UVOD .....	1
1.1. Astma .....	1
1.1.1. Prevalenca.....	1
1.1.2. Zdravljenje.....	2
1.1.3. Urejenost astme .....	4
1.1.4. Pljučna zmogljivost .....	5
1.2. Kronična obstruktivna pljučna bolezen .....	6
1.2.1. Prevalenca.....	7
1.2.2. Zdravljenje.....	7
1.3. Vodljivost in sodelovanje bolnikov pri zdravljenju z zdravili.....	8
1.3.1. Metode, s katerimi vrednotimo sodelovanje bolnikov pri zdravljenju z zdravili	11
2. NAMEN DELA .....	15
3. METODE DELA .....	16
3.1. Določitev iskalnega profila.....	16
3.2. Izbor raziskav.....	16
3.3. Izbor podatkov .....	17
4. REZULTATI.....	19
4.1. Analiza raziskav glede na leto publikacije .....	19
4.2. Analiza raziskav glede na državo, v kateri je bila raziskava izvedena .....	19
4.3. Analiza raziskav sodelovanja bolnikov pri zdravljenju z zdravili med različnimi starostnimi skupinami .....	20
4.4. Analiza raziskav in primerjava rezultatov sodelovanja bolnikov pri zdravljenju z zdravili glede na farmacevtsko obliko zdravila .....	21
4.5. Analiza raziskav sodelovanja bolnikov pri zdravljenju z zdravili med različnimi metodami, ki so jih uporabljali za merjenje.....	24
4.6. Pregled raziskav, v katerih so izvajali intervencijo in njen vpliv na sodelovanje bolnikov pri zdravljenju z zdravili.....	29
4.7. Popis povezav med sodelovanjem bolnikov pri zdravljenju z zdravili ter izidi zdravljenja.....	42
5. RAZPRAVA .....	49

5.1.	Analiza raziskav glede na leto publikacije .....	49
5.2.	Analiza raziskav sodelovanja bolnikov pri zdravljenju z zdravili med različnimi starostnimi skupinami .....	49
5.3.	Analiza raziskav sodelovanja bolnikov pri zdravljenju z zdravili glede na farmacevtsko obliko zdravila.....	51
5.4.	Analiza raziskav in primerjava rezultatov sodelovanja bolnikov pri zdravljenju z zdravili med različnimi metodami merjenj .....	52
5.5.	Pregled raziskav, v katerih so izvajali intervencijo in njen vpliv na sodelovanje bolnikov pri zdravljenju z zdravili.....	53
5.6.	Popis povezav med sodelovanjem bolnikov pri zdravljenju z zdravili ter izidi zdravljenja.....	55
5.7.	Pomanjkljivosti sistematičnega pregleda raziskav .....	56
6.	SKLEP.....	57
7.	LITERATURA IN VIRI .....	59

## KAZALO PREGLEDNIC

Preglednica I: Izbor podatkov iz raziskav, v katerih so primerjali sodelovanje bolnikov glede na farmacevtsko obliko .....	21
Preglednica II: Izbor podatkov iz raziskav, v katerih so primerjali sodelovanje bolnikov glede na uporabljeno metodo vrednotenja .....	25
Preglednica III: Izbor podatkov iz raziskav, v katerih so vrednotili sodelovanje bolnikov pri zdravljenju z zdravili pred in po intervenciji .....	29
Preglednica IV: Povezava med sodelovanjem bolnikov pri zdravljenju z zdravili ter izidi zdravljenja .....	42

## KAZALO SLIK

Slika 1: PEF meter (8) .....	6
Slika 2: Ovire, ki so razlog za slabo sodelovanje bolnikov pri zdravljenju z zdravili (15). 10	
Slika 3: Števec odmerkov na vdihovalniku (20) .....	12
Slika 4: Število raziskav glede na leto publikacije .....	19
Slika 5: Število raziskav po državah, v katerih so bile izvedene.....	20
Slika 6: Primerjava sodelovanja bolnikov pri zdravljenju z zdravili med posameznimi starostnimi skupinami.....	21
Slika 7: Sodelovanje bolnikov glede na farmacevtsko obliko.....	24
Slika 8: Odstotek pogostosti uporabljene metode v raziskavah .....	24
Slika 9: Primerjava sodelovanja bolnikov glede na uporabljeno metodo vrednotenja.....	29
Slika 10: Sodelovanje bolnikov pred in po intervenciji .....	41
Slika 11: Sodelovanje bolnikov v intervencijski in kontrolni skupini .....	41

## POVZETEK

Astma in kronična obstruktivna pljučna bolezen (KOPB) sta kronični boleznih dihal, ki sta v svetovnem merilu med vodilnimi razlogi za obolevnost in umrljivost. Približno 300 milijonov ljudi boleha za astmo in približno 65 milijonov je bolnikov s KOPB. To so le približne ocene pogostosti, ki se stalno povečujejo. Astma in KOPB imata velik vpliv na bolnikovo kakovost življenja, zato je zelo pomembno zdravljenje. Poleg učinkovitosti zdravljenja pa je zelo pomembno tudi sodelovanje bolnikov pri zdravljenju z zdravili. Namen raziskovalne naloge je bil ugotoviti, kakšno je sodelovanje bolnikov z astmo ali KOPB pri zdravljenju z zdravili, na kakšen način so sodelovanje vrednotili v raziskavah ter kakšne so povezave z drugimi izidi zdravljenja. Metoda, ki smo jo uporabili, je bil sistematični pregled raziskav, ki so vrednotile sodelovanje. Najprej smo določili iskalni profil, s katerim smo v zbirki Pubmed pridobili 668 člankov o kliničnih raziskavah. S podrobnim pregledom smo v skladu z vključitvenimi kriteriji v pregled vključili 85 člankov. V raziskavah je bilo sodelovanje bolnikov od 30 % do 99 %, v 63 raziskavah je bilo slabše od 80 %. Povprečje sodelovanja bolnikov za vse raziskave skupaj znaša 59 %. Razlogi za to so pogosto bolnikovo slabo znanje o bolezni, neustrezno zdravljenje in nepravilna tehnika uporabe vdihovalnikov. Razlike so tudi med posameznimi starostnimi skupinami. Najslabše rezultate vrednotenja sodelovanja bolnikov imajo odrasli, potem otroci in mladostniki ter najboljše starejši od 65 let. V raziskavah, ki smo jih analizirali, so uporabljali različne farmacevtske oblike, za vrednotenje sodelovanja bolnikov pa so uporabljali različne metode. Najboljše sodelovanje bolnikov je bilo pri uporabi transdermalnih obližev, potem s peroralnimi farmacevtskimi oblikami in najmanj z vdihovalniki, ki so jih tudi najpogosteje uporabljali v raziskavah (64 člankov). Najpogosteje uporabljena metoda vrednotenja sodelovanja je bilo bolnikovo samoporočanje, potem elektronsko merjenje in tehtanje ter štetje odmerkov. Rezultati med metodami so bili primerljivi. Ugotovili smo, da so izobraževanja bistveno izboljšala sodelovanje bolnikov pri zdravljenju z zdravili, zanimivo pa je izpostaviti dejstvo, da ni pomembna oblika izobraževanja, le da se je le-to večkrat ponovilo. Največje izboljšanje je bilo v raziskavi, v kateri so klinični farmacevti izobraževali bolnike s KOPB, kjer se je odstotek bolnikov, ki so imeli dobro sodelovanje, povečal iz 36 % na 71 %. Glede na rezultate zaključujemo, da sodelovanje bolnikov z astmo in KOPB pri zdravljenju ni optimalno, vendar pa obstaja veliko možnosti za izboljšanje.

## **ABSTRACT**

Asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) are chronic respiratory diseases, which are globally among the leading reasons for morbidity and mortality. Approximately 300 million people suffer from asthma and approximately 65 million patients have COPD. These are only approximate estimates, which are constantly increasing. Asthma and COPD have a great impact on patient's quality of life and therefore the treatment is very important. Not only the effectiveness of the therapy but also the patient's adherence to medication is very important. The purpose of our study was to determine adherence of patients with asthma or COPD to treatment, how it is analyzed and what the links with other treatment outcomes are. The method we used was a systematic review of studies. First, we determined the search profile in PubMed database and we got 668 articles. With detailed examination, in accordance with the inclusion criteria, we included 85 articles. Patients' adherence in articles was between 30 % to 99 %, in 63 studies less than 80 %. Average adherence in all studies combined was 59 %. The reasons for low adherence are often poor patient's knowledge about the disease and treatment and incorrect inhalation technique. There are also differences between age groups. The lowest adherence is observed with adults, followed by children and adolescents. Best adherence results are observed in patient group, older than 65 years. We analyzed adherence to different formulations, and compared methods of measurement. Adherence to transdermal patches was better than adherence to oral and inhalation therapy. Inhalation therapy was the most frequently used formulation in studies (64 articles). The most frequently used method of measurement was patients self-reports, then electronic measuring and inhaler weighing or dose counting. The results between methods were comparable. We have found that education significantly improves patients' adherence. Form of education is of minor importance compared to regularly repeated education. The greatest improvement of adherence was in the study in which clinical pharmacists educated patients with COPD, where the percentage of patients with good adherence increased from 36 % to 71 %. Based on results our conclusion was that adherence in patients with asthma or COPD is not optimal although we can identify many improvement possibilities.



## SEZNAM OKRAJŠAV

6MWD	6- minutni test hoje, ang. »6-Min Walk Distance«
%RFD	Odstotek dni brez olajševalcev ang. »% Rescue-Free Days«
ACQ	Vprašalnik za ocenjevanje urejenosti astme, ang. »Asthma Control Questionnaire«
ACT	Vprašalnik za ocenjevanje urejenosti astme, ang. »Asthma Control Test«
AQLQ	Vprašalnik za ocenjevanje kakovosti življenja bolnikov z astmo, ang. »The Asthma Quality of Life Questionnaire«
BMI	Indeks telesne mase, ang. »Body Mass Index«
BMQ	Vprašalnik za vrednotenje sodelovanja bolnika pri zdravljenju z zdravili, ang. »Brief Medication Questionnaire«
COPD	Kronična obstruktivna pljučna bolezen, ang. »chronic obstructive pulmonary disease«
EPAC	Obdobje slabe urejenosti astme, ang. »Experiencing an Episode of Poor Asthma Control«
FEV <sub>1</sub>	Forsirani ekspiratorni volumen v prvi sekundi, ang. »Forced expiratory volume in 1 second«
FO	Farmacevtska oblika
IGK	Inhalacijski glukokortikoid
KOPB	Kronična obstruktivna pljučna bolezen
LABA	Dolgodelujoči agonisti beta2, ang. »Long Acting $\beta_2$ Agonists«
MARS	Vprašalnik za vrednotenje sodelovanja bolnika pri zdravljenju z zdravili, ang. »Medication Adherence Report Scale«
MEMS	Na vsebnik pritrjen mikroprocesor, ki beleži datum in čas aplikacije zdravila, ang. »Medication Event Monitoring System«
PEF	Maksimalni ekspiratorni pretok, ang. »Peak Expiratory Flow«
RSV	Respiratorni sincicijski virus
Th1 in Th2	Oznaka za celice pomagalke, ki so podvrsta limfocitov T

## **1. UVOD**

### **1.1. Astma**

Astma je kronična vnetna bolezen dihal, ki se kaže kot prevelika odzivnost na dražljaje in pospešen upad pljučne funkcije, ki ga pripisujemo vnetnemu preoblikovanju bronhijev (1). To se izraža v epizodah poslabšanj, za katere so značilni simptomi, kot so piskanje v prsih, pomanjkanje sape, kašelj in občutek dispneje pretežno ponoči in zgodaj zjutraj. Te epizode so povezane z zožitvijo dihalnih poti, ki je zelo variabilna in reverzibilna spontano ali z ustreznim zdravljenjem (2).

Mehanizem razvoja astme je zelo kompleksen, nanj vpliva veliko različnih dejavnikov, ki se med seboj prepletajo. V grobem jih delimo na genetske in dejavnike okolja. Astma je lahko dedna, na kar vplivajo geni za nastajanje IgE protiteles, prevelika odzivnost dihalnih poti, nastajanje mediatorjev vnetja (citokini, kemokini in rastni dejavniki), razmerje med Th1 in Th2 ter debelost (2). V slovenski raziskavi so leta 2011 so ugotovili, da je vrednost indeksa telesne mase (BMI) pri astmatikih statistično značilno večja od BMI pri zdravih anketirancih (3). Med dejavnike okolja spadajo alergeni (pršice, mačje in pasje dlake, cvetni prah, plesen), infekcije (RSV- respiratorni sincicijski virus), izpostavljenost različnim iritantom, tobačni dim, onesnaženost zraka in različne diete (2). V raziskavi so Šuškovič in sodelavci ugotovili, da je med astmatiki kar 29 % aktivnih kadičev. Ta podatek je zaskrbljujoč, saj cigaretni dim bistveno zmanjša učinkovitost protivnetnih inhalacijskih glukokortikoidov, kar vodi v slabši nadzor nad urejenostjo astme (3).

#### **1.1.1. Prevalenca**

Astma je svetovni zdravstveni problem, saj je ocenjeno, da je obolelih približno 300 milijonov posameznikov. Odstotek obolelih se giba od 1 % do 18 % populacije v različnih državah. Rezultate raziskav je med seboj težko primerjati, saj raziskovalci pri teh ocenah uporabljajo različne metode in različne epidemiološke definicije astme (2). Po raziskavi Šuškoviča leta 2011 je ocenjena prevalenca v Sloveniji 16 % populacije v starosti med 18 in 65 let. Primerljive rezultate lahko zasledimo tudi pri nekaterih evropskih državah, kot so Velika Britanija s prevalenco od 15 do 20 % in nato Danska, Norveška in Nizozemska, ki

imajo prevalenco podobno naši. Najvišjo prevalenco astme v Evropi imajo na Švedskem, kjer se odstotek giblje med 20 in 25 % populacije. Nekoliko nižja prevalenca astme okoli 10 % je v Italiji, Avstriji in Grčiji, precej nižja pa na Hrvaškem, Češkem in Slovaškem, kjer je ocenjena prevalenca le med 5 in 7 % (3). V svetovnem merilu ima najvišjo prevalenco astme Avstralija s 33 %, najnižjo pa Vietnam z 2 % populacije (4). V Združenih državah Amerike se z astmo spopada približno 25 milijonov ljudi, kar je približno okoli 8 % (5). Raziskave kažejo, da se v svetovnem merilu konstantno povečuje obolevnost za astmo, saj so ugotovili, da je bila v letu 1966 prevalenca 6 %, v letu 1975 nekoliko več kot 8 %, v obdobju med 2005 in 2007 pa se je povzpela že na 19 % (3).

### **1.1.2. Zdravljenje**

Simptome astme, pomanjkanje spanja zaradi zbujanja, omejitve pri dnevnih aktivnostih in zmanjšano pljučno funkcijo je mogoče kontrolirati s primernim zdravljenjem. Torej če je astma urejena, ne bi smelo biti simptomov poslabšanja oziroma bi ti morali biti zelo redki (2). V nadaljevanju so predstavljeni nefarmakološki in farmakološki načini zdravljenja.

Nefarmakološko zdravljenje (1):

- Za uspešno zdravljenje astme je potrebno iskati, odstraniti ali se izogibati sprožilcem poslabšanja astme ali dejavnikom, ki le-to poslabšajo, to so npr. alergeni, hladen zrak, nekatera zdravila, debelost, kajenje.
- Posebno pozornost potrebujejo bolniki s psihosomatskimi težavami, ki zaradi le-teh težje sodelujejo pri zdravljenju z zdravili.
- Bolnike z astmo je potrebno nenehno izobraževati o astmi, pomembnosti jemanja preprečevalnih zdravil ter tehnikah rabe vdihovalnikov. Pomembno je, da bolnik vdihovalnike uporablja pravilno in redno.
- Pri starejših bolnikih z astmo je pogost pojav komorbidnosti, zato je pomembno, da se zdravijo tudi druge bolezni in da so tudi te primerno urejene. Pri teh bolnikih moramo paziti na kombinacije zdravil ter interakcije med njimi, kar bi lahko vplivalo na urejenost bolezni.
- Pomembno je, da bolniki z astmo vedo kako ravnati v primeru poslabšanja astme. Vsi bolniki morajo imeti pisni načrt ukrepov oziroma samozdravljenja. Pri tem je

potrebno merjenje PEF (Peak Expiratory Flow- največji pretok zraka med izdihom), zato mora imeti vsak bolnik svoj prenosni merilec PEF.

Farmakološko zdravljenje:

Zdravila za zdravljenje astme delimo na preprečevalce in olajševalce. Preprečevalci so zdravila, ki se morajo jemati redno vsak dan, saj delujejo protivnetno in tako zmanjšajo pogostost pojavljanja simptomov astme. Olajševalci pa so zdravila, ki se vzamejo le po potrebi, kadar je potreben bronhodilatacijski učinek za zmanjšanje simptomov astme.

Omenjena zdravila so na voljo v različnih farmacevtskih oblikah, in sicer za inhalacijsko, peroralno aplikacijo ali za injiciranje. V prvi vrsti se uporablja inhalacijsko zdravljenje, saj le-ta omogoča apliciranje direktno v dihalne poti, s čimer lahko dosežemo lokalno višje koncentracije zdravilne učinkovine, hkrati je na ta način manjše tveganje za sistemske neželene učinke. Trenutno najbolj učinkoviti preprečevalci astme so inhalacijski glukokortikoidi, hitro delujoči agonisti beta2 receptorjev pa so zdravila prvega izbora kot olajševalci (2). V nadaljevanju so predstavljene skupine zdravil, ki jih uporabljamo pri zdravljenju in preprečevanju poslabšanj astme (1).

- *Inhalacijski glukokortikoidi (IGK) ali preprečevalci*

IGK se vedno predpišejo pri zmerni ali težki astmi, bodisi kot monoterapija bodisi v kombinaciji z drugimi zdravili, kadar z monoterapijo ne dosežemo urejenosti bolezni. Pri blagi astmi se uporabljajo kot monoterapija. Zdravljenje z IGK se začne z zmernim odmerkom in se stopnjuje, dokler ne dosežemo urejenosti bolezni. Pri stabilni astmi se potem dnevni odmerek IGK postopoma, načeloma na 3 mesece, zmanjšuje do vzdrževalnega odmerka oziroma do najnižjega še učinkovitega odmerka. IGK začnejo učinkovati v nekaj dneh do nekaj tednih. Polni učinek dosežejo povprečno v 3 mesecih.
- *Sistemske glukokortikoidi* se uporabljajo pri simptomih poslabšanja astme.
- *Simpatikomimetiki beta2 receptorjev*
  - *Hitro delujoči simpatikomimetiki beta2 receptorjev ali olajševalci* so zdravila izbora za akutne simptome bronhospazma. V to skupino zdravil spadata salbutamol in fenoterol. Med olajševalce nekateri uvrščajo tudi dolgodelujoči formoterol. Učinkovati začnejo v nekaj minutah, največji

učinek pa dosežejo po 10 do 15 minutah, ki traja od 2 do 6 ur (formoterol preko 12 ur).

- *Dolgodelujoči simpatikomimetiki beta2 receptorjev (LABA)* delujejo dlje kot 12 ur. Zaradi varnostnega profila se ne predpišejo kot monoterapija, ampak vedno kot kombinacija z IGK.
- *Antilevkotrieni (ATL)*, med katere spadata montelukast in zafirlukast, delujejo protivnetno in bronodilatatorno. Učinkovati pričnejo takoj, ni pa znano, koliko časa jih je treba predpisovati do njihovega polnega učinka.
- *Teofilin* je pri astmi indiciran le izjemoma. Odmerjanje je najustreznejše, kadar dosežemo serumske koncentracije od 28 do 55  $\mu\text{mol/l}$ .
- *Antiholinergiki*, med katere spada ipratropij, delujejo bronhodilatatorno. Ipratropij doseže 50 % maksimalnega učinka v 3 minutah po inhalaciji, 80 % pa šele po 30 minutah in maksimalni učinek v 1 do 2 urah po prejetem odmerku. Uporaba samega ipratropija je pri poslabšanju astme kontraindicirana. Če ga uporabljamo v kombinaciji s simpatikomimetiki beta2, je bronhodilatacija večja, kakor če bi ju uporabili posamezno.
- *Omalizumab* je monoklonsko protitelo, ki se veže na cirkulirajoča IgE protitelesa in s tem prepreči njihovo delovanje v vnetnih procesih pri astmi. Namenjen je le za zelo težke oblike alergijske astme.
- *Kombinacije zdravil* se zelo pogosto uporabljajo pri zdravljenju astme. Kombinacija IGK z antilevkotrienom ali dolgodelujočim simpatikomimetikom beta2 izboljša pljučno funkcijo in klinično sliko pri bolnikih z astmo, kadar sami IGK niso dovolj. Kombinacija IGK in LABA ima tudi sinergistični učinek. Prav zato so na trgu na voljo tudi fiksne kombinacije, kar olajša jemanje zdravila in zmanjša število dnevnih odmerkov.

### 1.1.3. Urejenost astme

Urejenost astme določimo z oceno trenutnih simptomov ter oceno tveganja za poslabšanje (2). Pri tem uporabljamo različne vprašalnike, kot je na primer »Asthma Control Test« (v nadaljevanju ACT) ali »Asthma Control Questionnaire« (ACQ). Bolniki jih izpolnijo po spominu za pretekli teden, pretekla dva tedna ali za pretekli mesec. Seveda ti podatki niso

povsem točni, saj je veliko odvisno od posameznikovega spomina in tudi od posameznikove pripravljenosti sodelovanja.

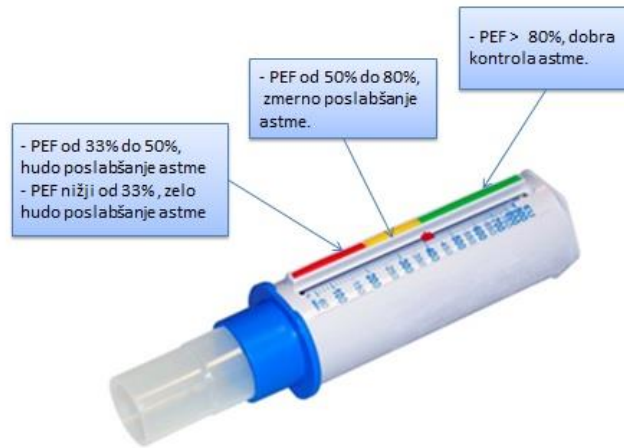
**ACT** vprašalnik je sestavljen iz naslednjih vprašanj (6):

- Kako pogosto so vas v zadnjih 4 tednih dnevni simptomi ovirali pri dnevni opravih?
- Kako pogosto ste v zadnjih 4 tednih imeli pomanjkanje sape?
- Kako pogosto so vas v zadnjih 4 tednih ponoči zbudili simptomi astme?
- Kako pogosto ste v zadnjih 4 tednih uporabili olajševalce?
- Kako bi ocenili vašo urejenost astme v zadnjih 4 tednih?

Odgovori se točkujejo in glede na vsoto točk se oceni urejenost astme. Največ točk je 25, kar pomeni, da je astma popolnoma urejena, od 20 do 24 točk pomeni dobro urejenost, manj kot 20 točk pa pomeni, da astma ni bila ustrezno urejena. Na podlagi rezultatov zdravnik preuči, ali je potrebno dosedanje zdravljenje spremeniti (7).

#### **1.1.4. Pljučna zmogljivost**

Pljučno zmogljivost oziroma zaporo dihal se ocenjuje z merjenjem največjega pretoka zraka pri izdihu na vso moč (PEF), za kar uporabljamo merilnike pretoka ali PEF-metre (slika spodaj) (8). To so majhne, prenosne naprave, s katerimi bolniki merijo svojo pljučno funkcijo. Priporočljivo je merjenje večkrat dnevno. Posebej pa je pomembno merjenje pljučne zmogljivosti pri simptomih poslabšanja astme, kadar bolnik potrebuje več odmerkov olajševalca, kadar je prisotna okužba dihal ali pa je izpostavljen alergenu. Pri novoodkriti astmi si zdravniki za določitev primernega zdravljenja pomagajo tudi z rezultati merjenja PEF (7).



**Slika 1: PEF meter (8)**

## **1.2. Kronična obstruktivna pljučna bolezen**

Značilnosti kronične obstruktivne pljučne bolezni (v nadaljevanju KOPB) je kronično zmanjšanje funkcije dihal zaradi patoloških sprememb, ki nastanejo v pljučih (9). Zaradi sprememb na sluznici je namreč povečano nastajanje sluzi, zato govorimo o kroničnem bronhitisu. Pljučno tkivo se zaradi različnih dejavnikov, kot je cigaretni dim, začne brazgotiniti, kar imenujemo bronhiolitis. Dodatne spremembe nastanejo v pljučnih mešičkih, ki začnejo propadati zaradi česar nastanejo votlinice (emfizem) (10). Ti patološki učinki se kažejo v zmanjšani elastičnosti pljuč, zaradi česar je zmanjšana sposobnost dihal, da ostanejo razširjena med izdihom (9).

KOPB je progresivna bolezen, ki nastane običajno zaradi dolgoletnega kajenja in starostnih sprememb, so pa opazili tudi povezavo z onesnaženostjo zraka na območjih izogrevanja lesa in drugih biomasnih goriv. Tipični profil bolnikov so moški kadilci in bivši kadilci ter starejši od 40 let, bolezen je namreč pogostejša pri moških kot pri ženskah. Simptomi, ki so značilni za bolezen, so kratka sapa, kronični kašelj, povečano nastajanje sluzi in izpljunki. Poleg teh so pogosti tudi sistemski simptomi bolezni, kot je izguba telesne mase in nenormalnosti skeletnih mišic ter druge pridružene komorbidnosti, kot so povečano tveganje za miokardni infarkt, angino pektoris, osteoporozo, infekcije dihal, depresijo, diabetes, motnje spanja, anemijo in glavkom. Bolezen napreduje še posebej, če se nadaljuje izpostavljenost dejavnikom tveganja. Če pa se le-te zmanjša ali odpravi, pa se lahko nekoliko izboljša pljučna funkcija in upočasnijo ali celo ustavi napredovanje bolezni.

Komorbidnosti ni mogoče pozdraviti, ampak se morajo nenehno zdraviti, da se prepreči slabšanje. Zdravljenje lahko zmanjša simptome, izboljša kakovost življenja, zmanjša pogostost poslabšanj in zmanjša smrtnost (9).

### **1.2.1. Prevalenca**

KOPB je svetovno gledano eden izmed vodilnih razlogov za obolevnost in umrljivost, delež bolnikov pa še vedno narašča. Po ocenah Svetovne zdravstvene organizacije naj bi bilo 65 milijonov posameznikov obolelih za zmerno do zelo težko obliko KOPB (11). Prevalenca zelo variira med državami in jo je zelo težko oceniti, saj je veliko bolnikov nediagnosticiranih, kar privede do prenizkega poročanja o prevalenci. Večina nacionalnih podatkov kaže na to, da je bolnikov s KOPB manj kot 6 % populacije. Spet druge ocene pa kažejo na to, da ima četrtnina odraslih, starih 40 let in več, omejeno pljučno funkcijo, ki bi jo lahko opredelili kot KOPB prve stopnje, ki je zelo redko diagnosticirana (9).

Prevalenca KOPB v Sloveniji ni točno določena. Na spletni strani Inštituta za varovanje zdravja za leto 2008 navajajo 3 % prevalenco ter da je v letu 2013 še narastla (12). V raziskavi Gržetić-Romčević in sodelavcev, ki je potekala med letoma 2004 in 2006 so določili 10 % prevalenco med testiranimi posamezniki, 17 % med vsemi moškimi in 4 % med ženskami, 19 % pri aktivnih kadilcih in 3 % pri nekadilcih. Skoraj polovica preiskovancev je imela blago obliko bolezni in 82 % le-teh ni vedelo za svojo bolezen (13). Zaradi KOPB v Sloveniji letno umre od 500 do 600 posameznikov (10).

### **1.2.2. Zdravljenje**

Zdravljenje KOPB je zelo pomembno, saj tako preprečimo napredovanje bolezni ter simptomov. Pomembno je tudi zdravljenje komorbidnosti, ki so zelo pogosti spremljevalec KOPB.

Nefarmakološko zdravljenje (10):

- Najpomembneje je, da bolnik popolnoma preneha s kajenjem cigaret.



- Bolniki se morajo izogibati virusnim in bakterijskim okužbam, saj so jim bolj podvrženi. Hkrati je priporočljivo letno cepljenje proti sezonski gripi ter tudi proti pnevmokoku.
- Priporočljivo je, da bolnik redno izvaja dihalne vaje za krepitev dihalnih mišic ter vaje za izkašljevanje. S tem zmanjša občutek težke sape.
- Pomembna je redna telesna aktivnost, saj hujše stopnje bolezni poleg dihalnih mišic prizadenejo tudi ostale mišice telesa.
- Ne sme se zanemariti socialnega vidika. Druženje bolnika z drugimi ljudmi zmanjša možnost pojava depresije, ki je pri hujših stopnjah bolezni pogosta in pomembno vpliva na kakovost življenja.
- Pomembna je kakovostna prehrana, da ne pride do prevelike izgube telesne in mišične mase (dihalne mišice). Življenje bolnikov, ki imajo podpovprečno maso, je krajše od tistih z normalno telesno maso.

Farmakološko zdravljenje:

Zdravilne učinkovine za zdravljenje KOPB so podobne kot pri zdravljenju astme, vendar je pristop k zdravljenju drugačen. Vrsta in količina zdravil se s stopnjo bolezni spreminja in povečuje. Osnovna zdravila pri zdravljenju KOPB so olajševalci oziroma bronhodilatatorji. Zaradi različnih mehanizmov delovanja obstajajo tudi v kombinacijah. Nekatere je potrebno jemati redno, nekatere pa le v primeru, če pride do večjih težav z dihanjem. Bolniki s težko in zelo težko stopnjo bolezni, ko je njihova pljučna funkcija slabša od 50 %, dobijo predpisana tudi protivnetna zdravila, IGK. V prvi vrsti se uporablja inhalacijsko zdravljenje (10).

### **1.3. Vodljivost in sodelovanje bolnikov pri zdravljenju z zdravili**

Urejena astme ali KOPB ter preprečevanje poslabšanj ni odvisno samo od učinkovitosti in dostopnosti zdravil, ampak tudi od primerne in predvsem pravilne uporabe zdravil ter z optimalnim samozdravljenjem (angl. »self-management«). Tako učinkovitost zdravil kot tudi bolnikovo sodelovanje vplivata na učinkovitost zdravljenja (14). Slabo sodelovanje bolnikov pri zdravljenju z zdravili je neodvisno od bolezni in pogosto opredeljeno kot sodelovanje nižje od 80 % (14). Slabo sodelovanje bolnikov pri zdravljenju z zdravili lahko ima pomemben vpliv na izide zdravljenja, poslabšanja ter smrtnost. Težje so

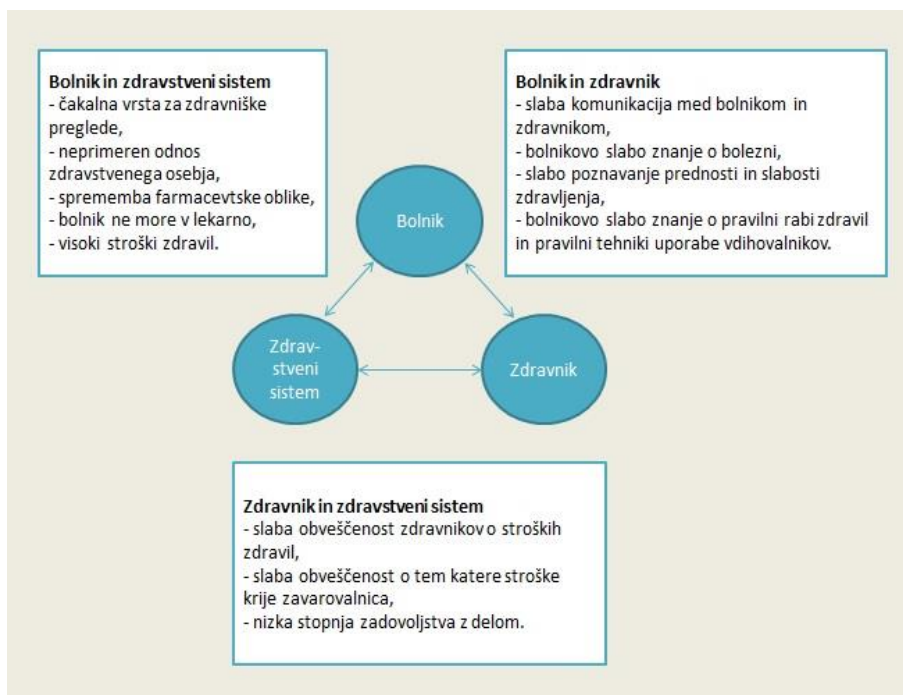
dosegljivi cilji zdravljenja in urejenost bolezni. Slabo sodelovanje bolnikov pri zdravljenju vpliva tudi na povečanje stroškov zdravljenja, predvsem zaradi pogostejših hospitalizacij bolnikov in zavrženih zdravil. V Združenih državah Amerike je letni strošek okoli 100 milijard \$ zaradi hospitalizacij, ki so posledica slabega sodelovanja bolnikov pri zdravljenju (15). Za opredelitev bolnikovega sodelovanja pri zdravljenju uporabljamo tri izraze oziroma tri koncepte, ki so predstavljeni v nadaljevanju.

- **Vodljivost** oziroma komplanca (angl. »compliance«) je izraz, ki označuje bolnikovo upoštevanje zdravnikovih navodil. Gre le za sledenje napotkom, brez upoštevanja bolnikovega mišljenja. Mnogi izraz kritizirajo, saj negativno prikazuje odnos med bolnikom in zdravnikom. Zdravnik namreč da navodila, bolnikova dolžnost pa je, da jih upošteva (14).
- **Sodelovanje bolnikov pri zdravljenju z zdravili** oziroma aderenza (angl. »adherence«) označuje, kako se bolnikovo ravnanje sklada z zdravnikovimi priporočili, ki so nastali na podlagi soglasja. Je alternativa izrazu vodljivost in označuje bolnikovo prosto odločanje o tem, ali se strinja z zdravnikom. V primeru, da se bolnik ne strinja z zdravnikom in ne izpolni vseh navodil, le-to ni razlog za obtoževanje bolnika. Razlika med vodljivostjo in sodelovanjem bolnika pri zdravljenju z zdravili je torej ta, da je pri slednjem potrebno strinjanje med bolnikom in zdravnikom ter da je odpravljen koncept krivde (14).
- **Sodelovalnost** oziroma konkordanca (angl. »concordance«) opisuje partnerski odnos med bolnikom in zdravnikom, v katerem predpisano zdravilo predstavlja skupno odločitev. Torej so bile pri predpisovanju upoštewane bolnikove želje in njegovo mnenje. Sodelovalnost predstavlja potrebo po tem, da bolnik in zdravnik sodelujeta in dosežeta sporazum. Ta izraz je razmeroma nov in se včasih narobe uporablja kot sinonim za sodelovanje bolnikov pri zdravljenju z zdravili (16) (14).

Slabo sodelovanje bolnikov pri zdravljenju z zdravili lahko delimo na nenamerno in namerno (14). Nenamerno je, kadar bolnik ne more vzeti zdravila, kot mu je bilo predpisano zaradi dejavnikov, ki jih ne more nadzorovati (pozabljenost, slabo razumevanje navodil, nepravilna tehnika inhaliranja). Namerno pa je, kadar se bolnik zavestno odloči, da ne bo vzel zdravil, kot so mu bila predpisana. Večinoma bolniki v tem primeru sami zmanjšajo odmerek zdravila, pogostost odmerjanja in število odmerkov do stopnje, ki se jim zdi primerna ali pa celo prenehajo z jemanjem zdravil. Razlogi za slabo sodelovanje

bolnika so pogosto pomanjkanje informacij o pomembnosti zdravljenja, skrbi jih, da bi imelo dolgotrajno zdravljenje negativne učinke na njihovo zdravje ter da bi se lahko učinkovitost zdravil zmanjšala, poleg tega se bojijo pojava odvisnosti in škodljivosti ter neželenih učinkov.

Na spodnji sliki so prikazane še nekatere ovire, ki so razlog za slabo sodelovanje bolnika pri zdravljenju z zdravili (15):



**Slika 2: Ovire, ki so razlog za slabo sodelovanje bolnikov pri zdravljenju z zdravili (15)**

V nadaljevanju je predstavljeno, kdaj bi moral biti zdravstveni delavec ali zdravnik pozoren na slabše sodelovanje bolnikov pri zdravljenju z zdravili (17):

- Če ni izboljšanja simptomov bolezni oziroma če je ta odziv nižji od pričakovanega.
- Bolnika ni na zdravniški pregled in ne hodi po zdravila.
- Posebna pozornost je potrebna pri starejših, pozabljivih, depresivnih bolnikih, bolnikih, ki imajo komorbidnosti, psihične bolezni, demenco, slab vid.
- Če ima bolnik premalo znanja o bolezni, zdravljenju in če izrazi zaskrbljenost glede učinkovitosti zdravljenja.
- Kadar je zdravljenje zelo kompleksno.
- Kadar bolnik ne zna odgovoriti na vprašanje o jemanju zdravil.

- Kadar bolnik poroča o spuščeni ali pozabljeni odmerki zdravila.

### 1.3.1. Metode, s katerimi vrednotimo sodelovanje bolnikov pri zdravljenju z zdravili

Obstaja veliko različnih metod, s pomočjo katerih lahko vrednotimo bolnikovo sodelovanje pri zdravljenju z zdravili. Vsaka metoda ima svoje prednosti in slabosti, zato nobena ne velja za zlati standard. Ena izmed direktnih metod je uporaba krvnih in urinskih vzorcev, v katerih se meri raven zdravilne učinkovine ali njenih razgradnih produktov v telesu bolnika. Takšne vrste raziskave so drage in se zato ne uporabljajo v rutinskih pregledih, hkrati so zelo neprijetne za bolnike. Slaba lastnost je tudi ta, da prihaja do velikih razlik med bolniki, napake se lahko pojavijo zaradi časa odvzema vzorca, poleg tega se nekaterih zdravilnih učinkovin ne more zaznati na ta način. Med nedirektnimi metodami uvrščamo vse ostale metode, ki so lažje za uporabo in so predstavljene v nadaljevanju (15). Naprej jih lahko delimo na objektivne in subjektivne (17).

Objektivne metode:

- **Lekarniški izpisi** o bolnikovem ponovnem dvigu zdravila (angl. »refill«) se uporabljajo za to, da se izračuna število odmerkov zdravil, ki so jih imeli za določeno obdobje in primerja s številom predpisanih odmerkov. Pri tej metodi dobimo približno oceno sodelovanja bolnikov pri zdravljenju z zdravili. To je poceni metoda in je mogoča le, če bolnik obiskuje samo eno lekarno. Nimamo pa podatka o tem, ali bolnik zdravila dejansko jemlje, saj je mogoče tudi kopičenje zdravil doma ali deljenje. Prav tako ne moremo določiti, kdaj bolnik jemlje zdravila (interval jemanja), v kakšnih odmerkih ter če ima kakšne daljše premore med jemanjem (17).
- **Štetje tablet/inhalacij** je zelo enostavna metoda, ki jo uporabljajo pri veliko raziskavah (17). Število inhalacij lahko določamo s pomočjo števca na vdihovalniku (slika 3), če vdihovalniki le-tega imajo ali pa s tehtanjem inhalatorjev pred uporabo in po uporabi (18). Ta metoda je časovno zelo zamudna in ima nekaj pomembnih pomanjkljivosti. Ne poda nam natančnih podatkov o dejanskem jemanju zdravil, izpuščenih odmerkih in časovnih variacijah (npr. opustitev

zdravljenja za tri ali več dni). Bolnik lahko npr. zdravila prestavi v drug vsebnik ali zavrže pred pregledom pri zdravniku, da bi dajal vtis boljšega sodelovanja. Zaradi teh razlogov ta metoda ne podaja dobre ocene bolnikovega sodelovanja (15).



**Slika 3: Števec odmerkov na vdihovalniku (20)**

Sodelovanje bolnika pri zdravljenju z zdravili se pogosto izračuna po formuli:  $(\text{število vzetih odmerkov zdravila} / \text{število predpisanih odmerkov zdravila}) * 100 \%$ . Končni rezultat je torej izražen v odstotkih in ne upošteva režima jemanja zdravil.

- **MEMS** (Medication Event Monitoring System) je mikroprocesor, pritrjen na vsebnik, ki vsebuje zdravilo (lonček, vdihovalnik). Natančno beleži datum in čas odpiranja lončka ali aktiviranja vdihovalnika (17). Sodelovanje bolnika pri zdravljenju z zdravili meri posredno preko uporabe vsebnika, kljub temu pa ne moremo vedeti, ali je bil odmerek zdravila dejansko vzeti oziroma če je bil vzeti pravi odmerek. Bolnik lahko namreč odpre vsebnik in zdravila ne vzame, vzame več odmerkov hkrati ali prestavi npr. tablete v drugi vsebnik. Kljub omenjenim pomanjkljivostim ta metoda podaja najbolj natančne podatke o bolnikovem sodelovanju. Zaradi visokih stroškov ni v rutinski uporabi, ampak se pogosto uporablja v kliničnih študijah (15).

Subjektivne metode:

Med subjektivne metode se štejejo intervjuji, vprašalniki in dnevniki, ki so zelo fleksibilni in praktični za pridobivanje informacij od bolnikov glede njihovega sodelovanja pri zdravljenju, skrbi glede zdravljenja in razumevanja bolezni. Poleg tega lahko zdravnik

pridobi pomembne podatke o tem, ali gre za namerno ali nenamerno nesodelovanje ter kakšni so razlogi za to, kar vpliva na odločitve o nadaljnjem ukrepanju. Potrebno pa je upoštevati, da so ti podatki nekoliko manj zanesljivi, saj je bolnikovo samoporočanje nezanesljivo, ker bolniki pogosto ne želijo povedati zdravstvenim delavcem za slabše sodelovanje pri jemanju zdravil, da jih le-ti ne bi obsojali (17).

- **Intervju** izvajajo zdravstveni delavci, ki postavljajo bolnikom vprašanja odprtega in zaprtega tipa glede njihovega vedenja in zdravljenja. V teh pogovorih lahko zdravniki pridobijo veliko pomembnih informacij, vendar morajo biti pri zastavljanju vprašanj zelo previdni, ne smejo uporabljati prezahtevnih izrazov, biti morajo naravni in odprti, da ne izvajajo pritiska na bolnike, saj so ti v takšnem primeru nagnjeni k dajanju napačnih informacij. Primer dobro zastavljenega vprašanja bi bil: »Kaj mislite o vsakodnevem jemanju zdravil?« v nasprotju s »Ali ste pozabljivi glede jemanja zdravil?«, ki izraža obsojanje nad bolnikovim dejanjem. Ta metoda je časovno zelo zamudna (17).
- **Dnevniki** so lahko strukturirani ali nestrukturirani in so namenjeni pridobivanju informacij o mnenju in obnašanju bolnikov. Njihove slaba stran je, da jih bolniki le redko v celoti izpolnijo, hkrati je vprašljiva tudi resničnost odgovorov (17).
- **Vprašalniki** ne dajo tako izčrpnih informacij kot na primer intervju, ampak lahko z njimi vseeno zaznamo slabo sodelovanje bolnikov pri zdravljenju z zdravili in dejavnike, ki vplivajo nanj. Prednost vprašalnikov je ta, da jih lahko bolniki izpolnijo doma, kjer niso pod pritiskom. Tudi ta metoda ima omejitve samoporočanja bolnikov, ki je lahko neresnično (17). V nadaljevanju je predstavljenih nekaj primerov vprašalnikov.

Poznamo več vrst vprašalnikov:

- **BMQ** (Brief Medication Questionnaire) je kratek vprašalnik, ki je enostaven za uporabo in pomaga zaznati različne tipe slabega sodelovanja bolnikov. Vključuje sklop vprašanj glede režima jemanja zdravil v preteklem tednu, sklop vprašanj glede bolnikovega mnenja o neželenih učinkih ter sklop vprašanj, ki preuči

potencialne težave s spominom (zdravila niso bila vzeta zaradi pozabljivosti).

Indikatorji, ki kažejo na bolnikovo slabo sodelovanje pri zdravljenju (17):

- kadar bolnik ne omeni zdravila,
  - kadar bolnik reče, da se ne spomni ali je vzel zdravilo,
  - kadar ne zna odgovoriti na vprašanje glede jemanja zdravil,
  - kadar poroča o premorih v jemanju zdravil,
  - kadar poroča o tem, da zdravila ni vzel.
- 
- **Morisky vprašalnik** (Morisky 8-Item Medication Adherence Questionnaire) je kratek in enostaven za uporabo. Predvideva bolnikovo sodelovanje pri zdravljenju z zdravili tako, da meri mnenje o zdravilih ter ravnanje z njimi z vprašanji, ki se odgovarjajo le z DA ali NE. Bolniki slabo sodelujejo pri zdravljenju, če odgovorijo z DA na enega ali več vprašanj (17).
  
  - **MARS lestvica** (Medication Adherence Report Scale) ne označuje bolnikovo sodelovanje kot dobro ali slabo, ampak bolnike porazdeli glede na to, kako redno jemljejo zdravila. Namesto da bi bolnika vprašali, ali jemlje zdravila v skladu s priporočili, se vprašanje v MARS vprašalniku glasi: »Ali ste našli primernejši način jemanja vaših zdravil?«. Vprašanja temeljijo na petih stopnjah sodelovanja, na katera bolniki odgovarjajo na lestvici od 1 do 5 (1 - vedno; 5 - nikoli). Skupno je možnih 25 točk, od tega višja vsota točk pomeni boljše sodelovanje bolnikov pri zdravljenju z zdravili. Različica vprašalnika MARS-A je specifična za astmo. (17).

## **2. NAMEN DELA**

Namen magistrske naloge je narediti sistematični pregled objavljenih raziskav, ki so vrednotile sodelovanje bolnikov z astmo ali KOPB pri zdravljenju z zdravili.

Zanimalo nas bo, kakšno je sodelovanje bolnikov z astmo ali KOPB in na kakšen način so to vrednotili. Med seboj bomo primerjali metode vrednotenja sodelovanja bolnikov, prav tako bomo primerjali rezultate vrednotenja med različnimi starostnimi skupinami bolnikov. Posebej bomo pregledali raziskave, v katerih so izvajali intervencije, kot je izobraževanje, nadzorovano jemanje zdravil ali opozorila ter kako to vpliva na sodelovanje bolnikov pri zdravljenju z zdravili. Preverili bomo, ali je sodelovanje bolnikov odvisno od farmacevtske oblike zdravila. Predvsem pa nas bo zanimala povezava med sodelovanjem bolnikov z astmo ali KOPB ter drugimi dejavniki, kot je urejenost bolezni, kakovost življenja bolnikov, njihovo zadovoljstvo in tehnika inhaliranja.



### **3. METODE DELA**

#### **3.1. Določitev iskalnega profila**

V podatkovni zbirki PubMed smo najprej določili iskalni profil, s katerim smo želeli dobiti članke, ki vrednotijo sodelovanje bolnikov z astmo ali KOPB pri zdravljenju z zdravili. Zanimali so nas le tisti, ki podajajo rezultate kliničnih raziskav in je v njih točno podano, na kakšen način so vrednotili sodelovanje bolnikov ter kakšni so bili rezultati.

Uporabljen iskalni profil je bil:

(adherence or compliance or concordance or noncompliance or partnership) and (medication or »medicinal product« or drug) AND (asthma or copd or »chronic obstructive pulmonary disease«)

Filter: Klinične študije (Clinical Trial)

#### **3.2. Izbor raziskav**

Pričeli smo s pregledom naslovov in povzetkov člankov ter izbrali relevantne članke na podlagi vnaprej opredeljenih vključitvenih in izključitvenih kriterijev.

V pregled smo vključili članke, ki:

- so vrednotili in podajali rezultate vodljivosti ali sodelovanja bolnikov z astmo ali KOPB pri zdravljenju z zdravili,
- so vodljivost ali sodelovanje bolnikov vrednotili kot del bolj obširne raziskave (vpliv uporabe inhalatorjev, urejenosti astme na vodljivost ali sodelovanje bolnikov pri zdravljenju z zdravili),
- so primerjali rezultate vrednotenja vodljivosti ali sodelovanja bolnikov pri zdravljenju pred intervencijo in po intervenciji pri bolnikih z astmo ali KOPB,

Iz pregleda smo izključili članke, ki:

- niso v angleščini,
- vrednotijo vodljivost ali sodelovanje bolnikov pri zdravljenju z zdravili pri drugih boleznih, kot je npr. alergijski rinitis,
- so v raziskavah sicer omenjali vodljivost ali sodelovanje bolnikov pri zdravljenju z zdravili, ampak le-teh niso sami vrednotili, niti niso navajali

rezultatov, ampak so jih le omenili v uvodu ali zaključku kot dejavnik, ki bi lahko vplival na njihovo raziskavo,

- so vsebovali le protokol za študijo vrednotenja vodljivosti ali sodelovanja bolnikov pri zdravljenju z zdravili,
- so opisovali metode, na kakšen način bi lahko vrednotili vodljivost ali sodelovanje bolnikov pri zdravljenju z zdravili in naprave, s katerimi bi ju lahko merili,
- so vrednotili skladnost zdravljenja bolnikov z astmo ali KOPB s smernicami,
- so vrednotili skladnost bolnikovega vedenja z akcijskim načrtom v primeru poslabšanja bolezni.

### **3.3. Izbor podatkov**

Drugi pregled člankov je temeljil na podlagi celotne vsebine. Izpisali smo si avtorja, naslov članka, leto in državo, kjer se je raziskava izvajala, velikost vzorca in kakšne vrste raziskava je bila. Posebej smo si označili, ali so v raziskavi sodelovali bolniki z astmo ali KOPB ter starostno skupino bolnikov in v kakšni farmacevtski obliki so bila zdravila, ki so jih bolniki jemali med izvajanjem klinične študije. Zaradi lažjega kasnejšega sistematičnega obravnavanja podatkov smo si zabeležili, kakšno metodo so uporabljali za vrednotenje vodljivosti ali sodelovanja bolnikov pri zdravljenju z zdravili. Ključne informacije, ki so nas zanimale, so vrednosti vodljivosti ali sodelovanja bolnikov pri zdravljenju ter ali so poleg tega vrednotili tudi kaj drugega, na primer tehniko inhaliranja, pljučno funkcijo, urejenost bolezni, kakovost življenja ali zadovoljstvo z zdravljenjem. Na koncu smo si zabeležili tudi glavne ugotovitve, do katerih so prišli v raziskavi.

Raziskave smo sistematično razdelili glede na leto publikacije, državo v kateri se je raziskava izvajala, glede na farmacevtsko obliko zdravila, ki so ga uporabljali v raziskavi ter glede na to ali je bila v raziskavi izvedena kakršna koli intervencija, ki bi lahko vplivala na vodljivost ali sodelovanje bolnikov pri zdravljenju z zdravili. Za primerjavo rezultatov med različnimi metodami vrednotenja smo raziskave razdelili glede na način merjenja. Prav tako smo za primerjavo rezultatov med različnimi starostnimi skupinami bolnikov morali le-te razvrstiti v starostne skupine.

Starostne skupine bolnikov smo smiselno določili sami. Ker se je v večjem številu člankov pojavljala starostna meja med 18 in 65 let, smo le-te združili v enotno starostno skupino (»Odrasli«) in v njo uvrstili tudi raziskave, ki so imele določeno starostno mejo znotraj te. Raziskave, ki so vključevale starostno skupino do 18 let, smo uvrstili v skupino »Otroci in mladostniki«. Raziskave, ki so vključevale bolnike, starejše od 65 let pa smo uvrstili v skupino »Starostniki«. Če so imele raziskave vključene bolnike iz dveh ali vseh treh starostnih skupin, smo jo uvrstili v skupino »Vsi«, ki prikazuje rezultate vseh raziskav.

V raziskavah so za vrednotenje vodljivosti ali sodelovanja bolnikov uporabljali različne načine, zato so bili tudi rezultati podani zelo raznovrstno. Zato smo morali smiselno določiti, na kakšen način podajati rezultate. Ker nas je v prvi vrsti zanimala vodljivost in sodelovanje bolnikov pri zdravljenju z zdravili, smo v številčno analizo vključili podatke, ki so podajali le-to brez vpliva intervencije, torej rezultate pred intervencijo ali rezultate iz kontrolne skupine.

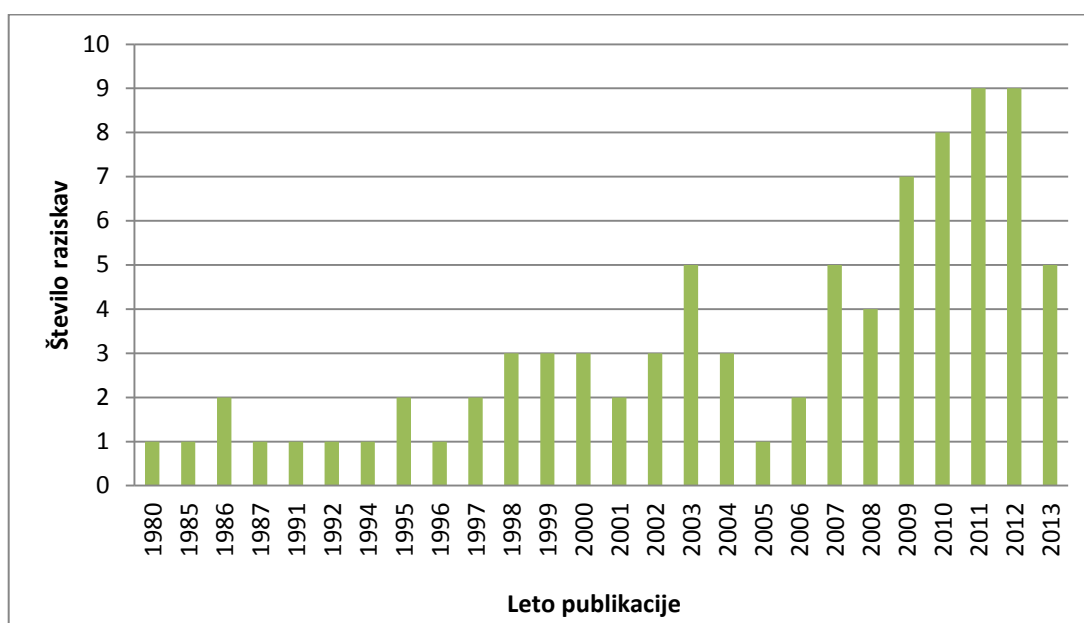
Rezultate raziskave smo sistematično predstavili v preglednicah, hkrati smo primerjavo rezultatov predstavili grafično. Za to smo vzeli podatke vodljivosti ali sodelovanja bolnikov pri zdravljenju z zdravili iz raziskav in jih smiselno otežili tako, da imajo rezultati iz raziskav, v katerih je sodelovalo več bolnikov, večjo težo pri končni vrednosti. Za številčni prikaz smo uporabili le raziskave, kjer so sodelovanje ocenili v odstotkih. Izključili smo namreč tiste raziskave, v katerih so bili rezultati podani npr. od 0 do 4 in jih niso primerno pretvorili v odstotke, saj jih za analizo nismo mogli uporabiti.

## 4. REZULTATI

Z iskalnim profilom smo 14. januarja 2014 dobili 668 člankov. Po pregledu smo ohranili 85 člankov, ki so ustrezali našim vključitvenim kriterijem (19-80, 82-104). V nadaljevanju so predstavljeni rezultati, ki smo jih dobili po pregledu celotnih člankov.

### 4.1. Analiza raziskav glede na leto publikacije

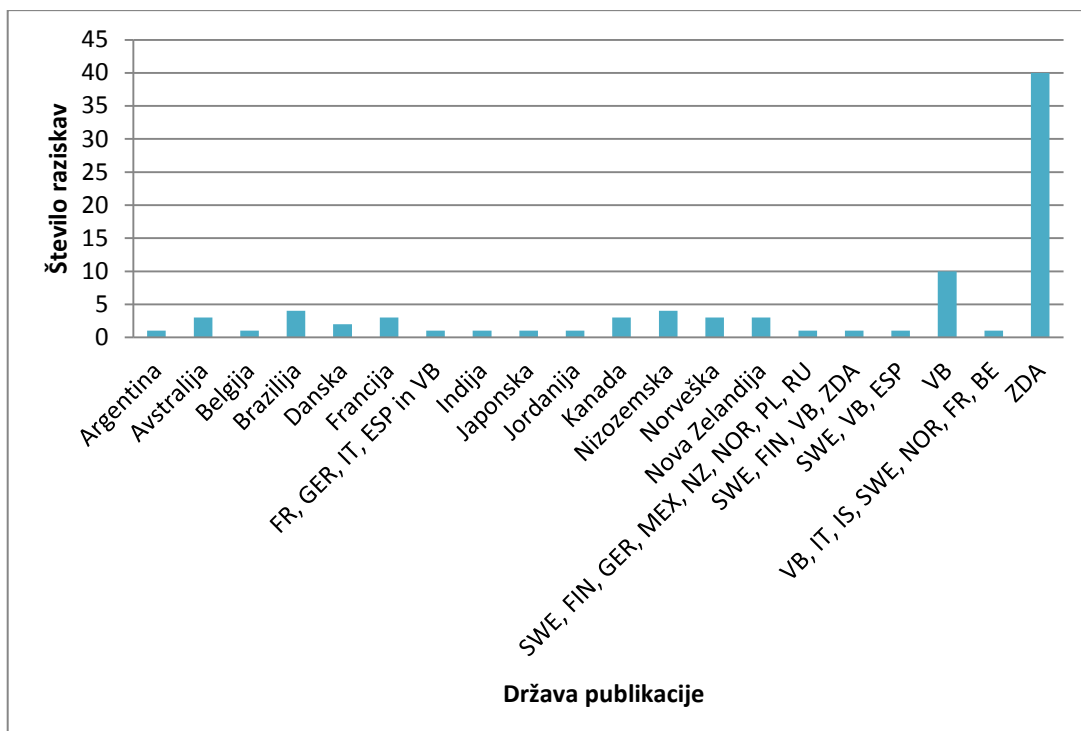
Vključeni članki so bili objavljeni v časovnem obdobju od leta 1980 do leta 2013. Na začetku devetdesetih let so bili le po en članek na leto, potem pa se je začelo število povečevati in je doseglo vrh leta 2011 in 2012, ko je bilo objavljenih po 9 člankov na leto. Analizo člankov glede na leto publikacije prikazuje spodnja slika.



Slika 4: Število raziskav glede na leto publikacije

### 4.2. Analiza raziskav glede na državo, v kateri je bila raziskava izvedena

Večino raziskav (40 člankov) so izvedli v Združenih državah Amerike, sledi jim Velika Britanija z 10 samostojnimi raziskavami in tremi, ki so potekale v sodelovanju z drugimi državami. Slika 5 prikazuje število raziskav, ki so bile izvedene v določenih državah.



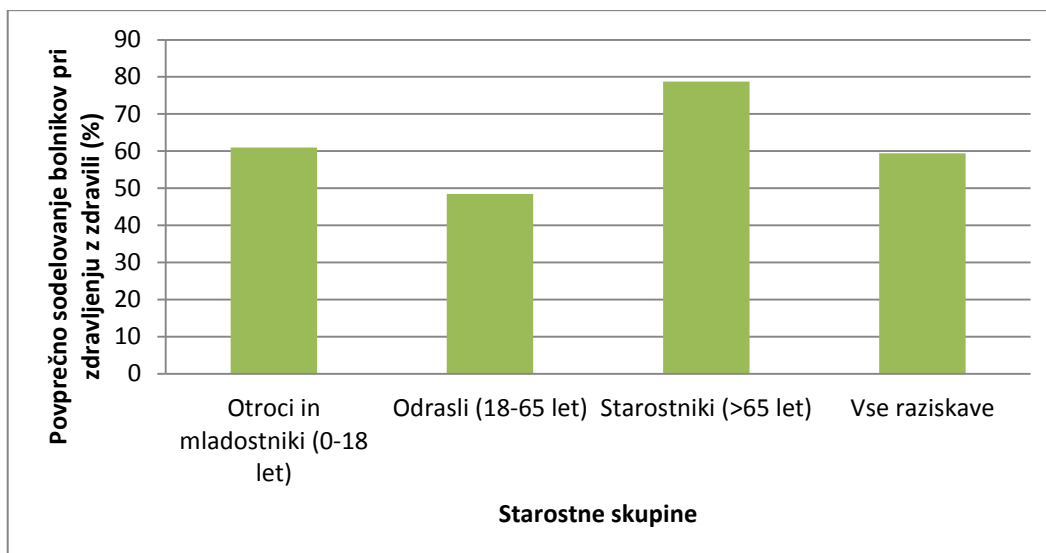
**Slika 5: Število raziskav po državah, v katerih so bile izvedene**

Legenda:

BE	Belgija	IS	Islandija	PL	Poljska
ESP	Španija	IT	Italija	RU	Rusija
FI	Finska	MEX	Mehika	SWE	Švedska
FR	Francija	NOR	Norveška	VB	Velika Britanija
GER	Nemčija	NZ	Nova Zelandija	ZDA	Združene države Amerike

#### **4.3. Analiza raziskav sodelovanja bolnikov pri zdravljenju z zdravili med različnimi starostnimi skupinami**

Na sliki 6 so prikazani rezultati sodelovanja bolnikov pri zdravljenju z zdravili glede na razporeditev v starostne skupine.



**Slika 6: Primerjava sodelovanja bolnikov pri zdravljenju z zdravili med posameznimi starostnimi skupinami**

#### **4.4. Analiza raziskav in primerjava rezultatov sodelovanja bolnikov pri zdravljenju z zdravili glede na farmacevtsko obliko zdravila**

Zdravila za zdravljenje astme in KOPB so na voljo v različnih farmacevtskih oblikah (FO), zato so v raziskavah vrednotili tudi razlike v vodljivosti ali bolnikovem sodelovanju pri zdravljenju med njimi. Sodelovanje bolnikov pri inhalacijskem zdravljenju so vrednotili v 64 člankih, z zdravilnimi učinkovinami ki se aplicirajo peroralno, kot tablete ali kapsule, pa v 11 člankih. V enem članku smo zasledili tudi vrednotenje sodelovanja pri uporabi transdermalnih obližev. V nekaterih so bili podatki podani zelo na splošno in nismo mogli zaslediti za kakšno farmacevtsko obliko gre (7 člankov). V spodnji preglednici so predstavljene raziskave, ki so primerjale sodelovanje bolnikov z astmo ali KOPB pri zdravljenju z različnimi FO.

#### **Preglednica I: Izbor podatkov iz raziskav, v katerih so primerjali sodelovanje bolnikov glede na farmacevtsko obliko**

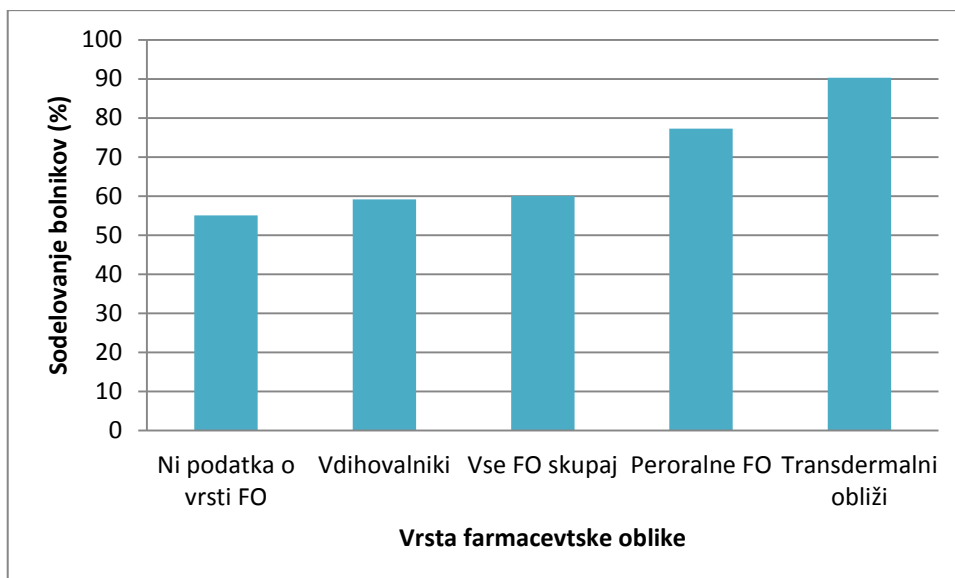
Avtor in leto publikacije	Farmacevtske oblike, ki so jih primerjali, in metoda, ki so jo za to uporabljali	Ugotovitve
Maspero	Vrednotili so vodljivost in	Ugotovili so dobro sodelovanje

JF. et al, 2001 (19)	sodelovanje bolnikov pri zdravljenju z IGK in s tabletami montelukasta. Za vrednotenje so uporabljali vprašalnike.	bolnikov, in sicer 98 % pri tistih, ki so jemali montelukast, in 93 % pri tistih, ki so imeli IGK. Rezultat vodljivosti v skupini, ki je jemala IGK, je bil 83 %, medtem ko je bila vodljivost v skupini, ki je jemala tablete, nespremenjena. Med bolniki, ki so jemali tablete je bilo skoraj dvakrat več takšnih (82 %), ki so zelo dobro vodljivi (>95 %) v primerjavi s tistimi, ki so jemali IGK (45 %).
Bukstein DA. et al, 2003 (20)	Primerjali so sodelovanje bolnikov pri zdravljenju z IGK in z tabletami montelukasta. Za vrednotenje so uporabljali lekarniške izpise o ponovnem dvigu zdravila.	Med skupinama je bila statistično pomembna razlika, saj so imeli tisti, ki so jemali montelukast, vrednost sodelovanja 64 %, tisti, ki so jemali IGK, pa 46 %.
Bukstein DA. et al, 2003 (21)	Bolnike so razdelili v dve skupini. Prva je najprej jemala 4 tedne montelukast (odmerjanje 1x dnevno), 2 tedna nič in potem 4 tedne inhalacije kromolina (odmerjanje 2 vpiha 4x dnevno), druga skupina pa je imela ravno obraten potek zdravljenja. Primerjali so sodelovanje bolnikov pri zdravljenju z IGK in s tabletami s pomočjo dnevnikov jemanja, ki so jih izpolnjevali bolniki.	Boljše sodelovanje so ugotovili pri zdravljenju z montelukastom (96 %) v primerjavi z inhalacijami kromolina (80 %). Določili so tudi odstotek bolnikov, ki so zelo dobro sodelovali pri zdravljenju in sicer je bilo 78 % takšnih pri zdravljenju z montelukastom in 42% pri zdravljenju z kromolinom.
Bailey WC. et al, 1999 (22)	Z vprašalniki, ki so jih izpolnjevali bolniki, so vrednotili njihovo sodelovanje pri zdravljenju z IGK in s tabletami.	Izračunano sodelovanje bolnikov je bilo za tablete na začetku študije 82 %, na koncu pa 85 %, za inhalatorje pa 71 % na začetku študije in 75 % na koncu.

Rand C. et al, 2007 (23)	V raziskavi so vrednotili sodelovanje bolnikov pri zdravljenju z IGK in z montelukastom z merilniki, ki so bili pritrjeni na vdihovalnik ali na vsebnik s tabletami.	Določili so 70 % sodelovanje bolnikov pri uporabi inhalatorjev in 78 % pri uporabi tablet.
Sofianou A. et al, 2013 (24)	Z vprašalnikom MARS, ki so ga izpolnjevali bolniki, so vrednotili sodelovanje bolnikov pri zdravljenju z IGK in levkotrieni.	Slabo sodelovanje so ugotovili pri 57 % bolnikov.
Mochizuki H. et al, 2013 (25)	V raziskavi so vrednotili sodelovanje bolnikov pri zdravljenju s transdermalnim obližem, ki je vseboval tulobuterol (odmerjanje 1x dnevno), in inhalacijami salmeterola (odmerjanje 2x dnevno). Bolnike so razdelili v dve skupini in najprej enim dali transdermalne obliže in drugim vdikovalniki ter po 12 tednih zamenjali. Za vrednotenje so šteli število neporabljenih obližev in odmerkov v vdihovalniku.	Odstotek sodelovanja za transdermalne obliže je bil 90 % in 76 % za vdihovalnike.

Na sliki 7 pa so prikazani rezultati povprečnega sodelovanja bolnikov pri zdravljenju z zdravili glede na farmacevtsko obliko.

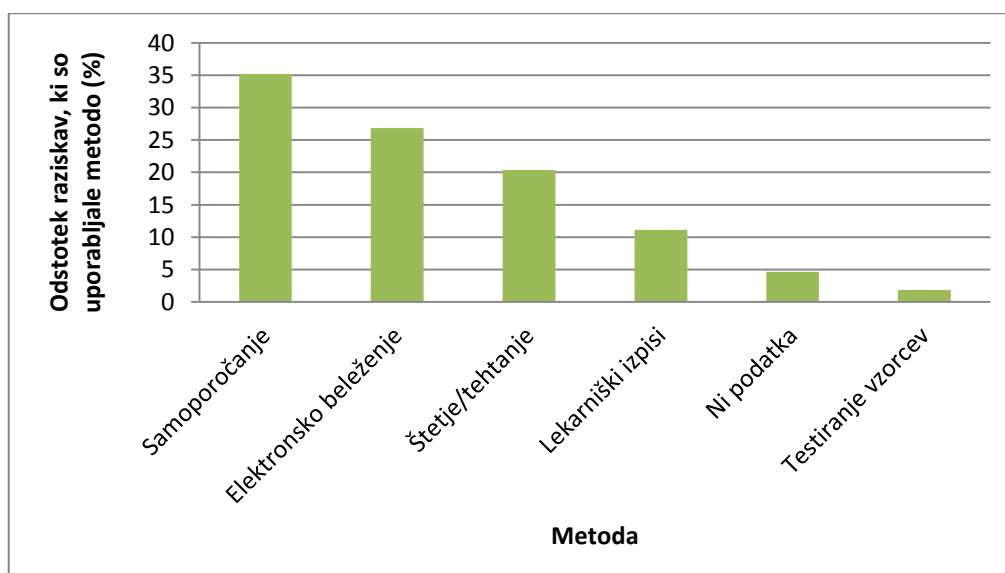




**Slika 7: Sodelovanje bolnikov glede na farmacevtsko obliko**

#### 4.5. Analiza raziskav sodelovanja bolnikov pri zdravljenju z zdravili med različnimi metodami, ki so jih uporabljali za merjenje

V raziskavah so uporabljali različne metode merjenja sodelovanja bolnikov pri zdravljenju z zdravili, pogostost posamezne uporabljene metode je predstavljena na spodnjem grafu (slika 8).



**Slika 8: Odstotek pogostosti uporabljene metode v raziskavah**

V nekaterih raziskavah so hkrati uporabljali tudi več različnih metod, zato da so lahko primerjali rezultate med njimi. Ti članki so predstavljeni v preglednici II.

**Preglednica II: Izbor podatkov iz raziskav, v katerih so primerjali sodelovanje bolnikov glede na uporabljeno metodo vrednotenja**

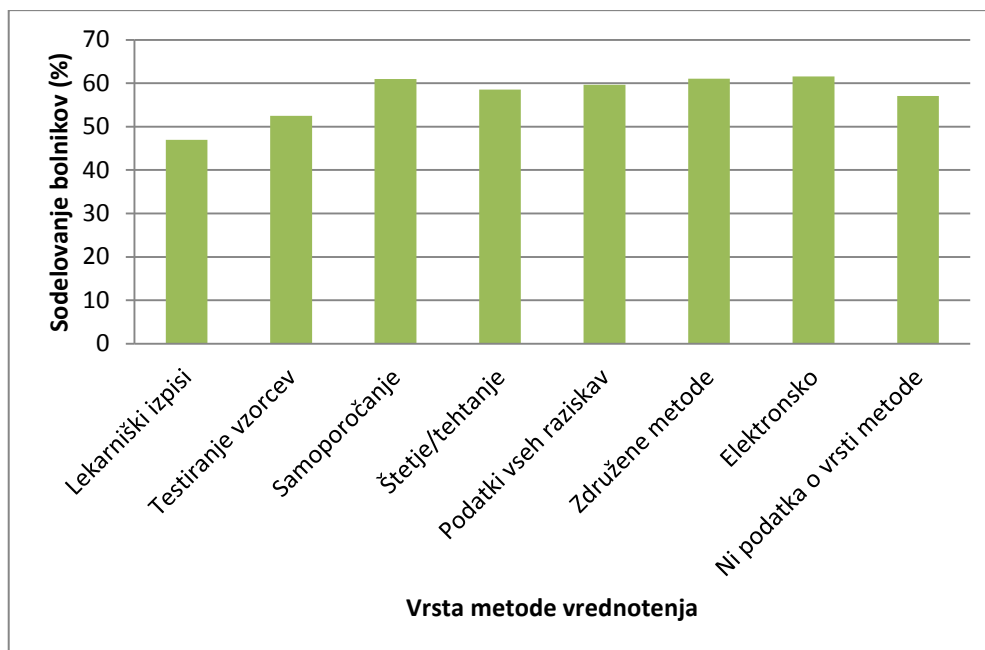
Avtor in leto publikacije	Uporabljene metode za vrednotenje sodelovanja bolnikov pri zdravljenju	Ugotovitve
Weinstein C. et al, 2011 (26)	Bolniki so izpolnjevali dnevnik o uporabi zdravil, hkrati pa so raziskovalci vrednotili tudi njihovo sodelovanje s štejetjem odmerkov na števcu vdihovalnika.	Z obema metodama so določili zelo visoko sodelovanje bolnikov in sicer 98 % s samoporočanjem in 100 % s štejetjem odmerkov na vdihovalniku. Ujemanje med metodama je bilo dobro.
Krishnan JA. et al, 2012 (27)	Sodelovanje bolnikov so tekom štirih let vrednotili s štejetjem odmerkov, ki so ostali v vdihovalnikih in so jih bolniki vrnili na pregledih. Bolniki so tudi sami izpolnjevali dnevnik jemanja zdravil.	Objektivni podatki z vdihovalnikov (padec z 69 % na 52 % v štirih letih) so bili statistično pomembno nižji od subjektivnih (s 95 % na 91 %), ki so jih bolniki poročali sami. Med metodama je bilo veliko neujemanje, skoraj 30 %.
Spector SL. et al, 1986 (28)	Z elektronskim merilnikom in dnevniki rabe zdravil, ki so jih bolniki pisali, so izračunali njihovo sodelovanje pri zdravljenju z zdravili.	Ugotovili so pomembne razlike med metodama. Vsi bolniki so namreč poročali pravilno rabo vdihovalnika na več kot polovico dni študije, elektronsko so pa to trditev lahko potrdili le za 53 % bolnikov. Trinajst posameznikov je trdilo, da redno jemljejo zdravila na več kot 90 % dni študije, kar so elektronsko lahko potrdili samo za enega. Skupno so udeleženci poročali redno rabo v 90 %, medtem ko je

		elektronsko določen odstotek le 47 %.
O'Connor SL. et al, 2004 (29)	Sodelovanje bolnikov so vrednotili z elektronskimi merilniki, ki so beležili datum in čas aktivacije vdihovalnika. Poleg tega so uporabljali tudi metodo tehtanja vdihovalnikov tako, da so jih stehali, preden so jih dali bolnikom, in jih potem prosili, da so ob naslednjem pregledu vrnil porabljene, hkrati so jim dali nove.	Vrednosti sodelovanja bolnikov določena s tehtanjem vdihovalnikov, je bila v povprečju 72 %, določena z merilnikom pa v povprečju 68 %. Torej so bile vrednosti, določene z merilnikom, nekoliko nižje. Kljub majhnim razlikam med rezultati je bilo ujemanje med metodama dobro.
Price D. et al, 2010 (30)	V raziskavi so primerjali 1x dnevno in 2x dnevno odmerjanje zdravil z vdihovalniki. Za vrednotenje sodelovanja bolnikov pri zdravljenju z zdravili so uporabljali števec na vdihovalnikih in dnevnik bolnikov v katere so le-ti beležili rabo zdravil.	Sodelovanje bolnikov, določeno s štejem odmerkov je bilo 93 % v skupini z 1x dnevno odmerjanjem in 90 % v skupini z 2x dnevno odmerjanjem. Samoporočanje bolnikov je bilo višje in sicer 97 % za enkrat in 95 % za dvakrat dnevno odmerjanje.
Jónasson G. et al, 1999 (31)	S štejem odmerkov, ki so ostali v vdihovalnikih in z bolnikovim samoporočanjem, so vrednotili sodelovanje pri zdravljenju z zdravili.	Vrednost sodelovanja, določena iz bolnikovih dnevnikov je bila 93 %, izračunana iz preostalih odmerkov v inhalatorju pa 77 %. Razlika med rezultati je bila statistično pomembna.
Chung KF. et al, 2000	Vrednotili so sodelovanje bolnikov pri jemanju tablet.	Rezultati s štejem tablet (89 %) so bili višji od izračunanih z merilcem, ki je bil pritrjen

(32)	Za merjenje so uporabljali vsebnike, na katerih je bil merilnik, ki je beležil datum in uro odprtja vsebnika. Bolniki so dobili navodila, da ob enkratnem odpiranju vzamejo iz vsebnika eno tableto. Hkrati so šteli tablete, ki so ostale v vsebniku, ki so jih bolniki vrnili.	na pokrovčku (83 %). To pomeni, da sodelujoči niso upoštevali navodila, da pri enkratnem odpiranju vsebnika vzamejo le eno tableto. Nekateri bolniki so ob enkratnem odprtju stekleničke vzeli tablete za cel teden. Pri 66 % bolnikov so ugotovili dobro sodelovanje glede na podatke, izmerjene z merilnikom.
Braunstein GL. et al, 1996 (33)	Sodelovanje bolnikov so vrednotili s tremi različnimi metodami, in sicer elektronsko z merilnikom, ki je bil pritrjen na vdihovalnik, s tehtanjem vdihovalnika in z vprašalniki, ki so jih izpolnjevali bolniki.	Ugotovili so dobro ujemanje rezultatov, ki so jih dobili z merilnikom in s tehtanjem vdihovalnika. Slabše ujemanje je bilo s samoporočanjem bolnikov, saj so bili rezultati višji kot pri ostalih dveh metodah, kljub temu razlika ni bila statistično pomembna.
LeBaron S. et al, 1985 (34)	V raziskavi so z urinskimi testi vrednotili vodljivost bolnikov pri jemanju kromolina, hkrati so jim dali vprašalnik o jemanju zdravila.	Tekom študije so ugotovili povečanje vodljivosti bolnikov, urinski testi so pokazali dvig z 43 % na 62 %. Samoporočanje bolnikov je bilo večje v primerjavi z urinskimi testi in sicer se je tekom študije povečalo z 47 % na 87 %.
De Tullio PL. et al, 1987 (35)	Bolnikom so določili nivo teofilina v serumu in tako izračunali njihovo vodljivost. Poleg tega so spremljali tudi podatke o ponovnem prevzemu zdravila v lekarni iz	V raziskavi so imeli izobraževanje, zato so določeni rezultati pred in po intervenciji. Ugotovili so, da ima več bolnikov po izobraževanju koncentracijo teofilina znotraj 10 % do 20 % odstopanja od predvidene koncentracije, hkrati so statistično pomembno izboljšali odstotek prevzema

	lekarniških izpisov.	zdravil v lekarni. Sklepamo lahko na dobro ujemanje med metodama, vendar v članku tega niso posebej potrdili.
Rand CS. et al, 1995 (36)	Sodelovanje bolnikov pri zdravljenju z zdravili so vrednotili s tehtanjem vdihovalnikov in z vprašalniki, na katere so leti odgovarjali.	Med raziskavo je bilo 48 % ujemanje rezultatov med tehtanjem in samoporočanjem. Po enem letu je 19 % bolnikov poročalo nižje sodelovanje, kot so ga določili s tehtanjem vdihovalnikov, 33 % pa jih je trdilo, da je njihovo sodelovanje boljše, kot je bilo določeno s tehtanjem. Po dveh letih se ta dva odstotka nista bistveno spremenila (23 % in 29 %).
Rand CS. et al, 1992 (37)	Sodelovanje bolnikov so merili z merilniki, ki so beležili datum in čas aktivacije vdihovalnika, s tehtanjem vdihovalnika ter z vprašalniki.	Ujemanje rezultatov med samoporočanjem in merilnikom je bilo le 30 % (70 % bolnikov je navedlo večjo rabo zdravil). Ujemanje med merilnikom in tehtanjem je bilo 75 %. Rezultati, pridobljeni s tehtanjem, so bili nekoliko višji od tistih, določenih z merilniki.
Berg J. et al, 1997 (38)	S pomočjo merilnikov na vdihovalnikih in z vprašalnikom, ki so ga izpolnili bolniki, so vrednotili njihovo sodelovanje.	Sodelovanje bolnikov, izmerjeno z merilnikom je bilo 38 %, s poročanja bolnikov pa 93 %.

Na sliki 9 so prikazane povprečne vrednosti sodelovanja bolnikov z astmo ali KOPB pri zdravljenju z zdravili pri različnih metodah merjenja izražene v odstotkih.



**Slika 9: Primerjava sodelovanja bolnikov glede na uporabljeno metodo vrednotenja**

#### **4.6. Pregled raziskav, v katerih so izvajali intervencijo in njen vpliv na sodelovanje bolnikov pri zdravljenju z zdravili**

V 34 raziskavah so vrednotili sodelovanje bolnikov pri zdravljenju z zdravili v intervencijski in kontrolni skupini pred in po intervenciji. Vrste intervencij so se zelo razlikovale med posameznimi študijami, večinoma so bolnikom v intervencijski skupini nudili izobraževanje glede pomembnosti rednega jemanja zdravil, glede značilnosti astme ali KOPB ter njihovimi simptomi (23 člankov). V spodnji preglednici so predstavljene intervencije iz raziskav.

#### **Preglednica III: Izbor podatkov iz raziskav, v katerih so vrednotili sodelovanje bolnikov pri zdravljenju z zdravili pred in po intervenciji**

Avtor in leto publikacije	Vrsta intervencije	Ugotovitve
Ducharm FM. et al, 2011 (39)	Otroke, ki so sodelovali v raziskavi, so razdelili v kontrolno skupino, ki je imela običajno obravnavo, in	Sodelovanje je bilo višje pri bolnikih z akcijskim načrtom. Rezultati so se izraziteje

	<p>intervencijsko. V slednji so dobili poleg recepta za IGK tudi akcijski načrt z navodili kako ravnati ob poslabšanju, kakšno je zdravljenje in značilnosti bolezni, kot na primer da je to kronična bolezen in pomembnost rednega zdravljenja. Sodelovanje bolnikov pri zdravljenju z IGK je bilo vrednoteno v 28 dnevem obdobju.</p>	<p>pokazali od 15 do 28 dneva raziskave, ko so bili za 16 % višji kot v kontrolni skupini. Vrednosti sodelovanja so tekom raziskave pri obeh skupinah padale.</p>
<p>Gamble J. et al, 2011 (40)</p>	<p>Raziskava je bila sestavljena iz dveh faz. V prvi fazi so imeli bolniki s slabim sodelovanjem pri zdravljenju z zdravili predavanje o pomembnosti jemanja le teh. Po predavanju je 31 od 83 bolnikov izboljšalo jemanje zdravil. Po 6 mesecih so ponovno vrednotili sodelovanje in so tiste z nizkimi rezultati vključili v drugo fazo študije. Od skupno 20 bolnikov so jih 7 razvrstili v intervencijsko in 11 v kontrolno skupino. V intervencijski skupini so izvajali 8 individualnih obiskov v obdobju 12 tednov, ki so jih izvajale medicinske sestre, ki so izvedle izobraževanja. Primerjali so kontrolno in intervencijsko skupino po številu bolnikov, ki so dobro ali slabo sodelovali pri zdravljenju.</p>	<p>Rezultati sodelovanja bolnikov pri zdravljenju so se izboljšali pri 43 % sodelujočih v intervencijski skupini, medtem ko je bil ta odstotek v kontrolni skupini bistveno nižji (9 %). Ugotovili so, da je sodelovanje bolnikov zelo variabilno, saj nekateri po določenem času niso več prišli ponovno po zdravila v lekarno in je rezultat zato padel. Ni pa mogoče določiti, ali so bolniki boljše sodelovali le zato, ker so vedeli, da se v raziskavi to meri.</p>
<p>Apter AJ. et al, 2011 (41)</p>	<p>165 bolnikov so razvrstili v 1. skupino, ki je imela predavanje o sodelovanju bolnika pri zdravljenju z zdravili, v katerem so določili razloge za slabo sodelovanje in posledice, nakar so določili cilje, s katerimi so želeli doseči</p>	<p>Povprečno sodelovanje bolnika pri zdravljenju z zdravili na začetku je bilo 61 % ± 27 % in se je povečala za 10 % v 1. in za 14 % v 2. skupini. Torej se je izboljšala pri obeh skupinah</p>

	<p>boljše rezultate. V tej skupini so uporabljali motivacijski pristop. 168 bolnikov so razvrstili v 2. skupino in so imeli tudi predavanja, ampak ta niso bila povezana s sodelovanjem bolnikov pri zdravljenju, ampak so govorili o tehniki inhaliranja, uporabi PEF, patologiji astme in o sprožilnih dejavnikih astme. V raziskavi so primerjali sodelovanje bolnikov pri zdravljenju z zdravili med skupinama.</p>	<p>sodelujočih ne glede na to, kakšno predavanje so imeli, saj statistične razlike med obema skupinama ni bilo.</p>
<p>Giraud V. et al, 2011 (42)</p>	<p>Na začetku raziskave so bolnikom dali vprašalnik o sodelovanju pri zdravljenju z zdravili in jih prosili, da so pokazali svojo tehniko inhaliranja. Potem so jih farmacevti izobrazili o pravilni uporabi vdihovalnikov. Po enem mesecu so ponovno dobili vprašalnike in ponovno so ocenili njihovo tehniko inhaliranja.</p>	<p>Ugotovili so, da se je poleg tehnike inhaliranja izboljšalo tudi sodelovanje bolnikov pri zdravljenju z zdravili, saj se je rezultat Morisky vprašalnika izboljšal z začetnih 1,4 na 1,1. Odstotek bolnikov z dobrim sodelovanjem pri zdravljenju z zdravili se je povečal z 58 % na 66 %. Hkrati se je pomembno izboljšala urejenost astme v primerjavi s tistimi, ki tehnike inhaliranja niso spreminjali oziroma niso izboljšali.</p>
<p>Jarab AS. et al, 2012 (43)</p>	<p>Bolnike s KOPB so razdelili v intervencijsko skupino, kjer so klinični farmacevti izvedli izobraževanje o nadzoru simptomov bolezni in zdravljenju, in v kontrolno skupino.</p>	<p>Na začetku ni bilo razlike med skupinama, po 6 mesecih pa je bilo sodelovanje bolnikov v intervencijski skupini 71 %, v kontrolni pa 52 % kar je bila statistično pomembna razlika. Povečanje v intervencijski skupini je bilo iz 36 % na 71 %, </p>



		v kontrolni skupini pa iz 40 % na 52 %.
Petrie KJ. et al, 2012 (44)	Na začetku raziskave so dali bolnikom vprašalnik s trditvami o bolezni, ki so jih le-ti morali razvrstiti po pomembnosti. Potem so jih glede na odgovore razvrstili v skupine, ki so prejemale sms sporočila, ki so se nanašala na posamezne sklope vprašalnika, na katerega so odgovarjali. Npr. tisti s slabo urejenostjo so dobili sporočilo: »Astma lahko nadzoruješ z dnevnim jemanjem preprečevalca«. Na začetku so bila sporočila pogostejša, potem pa se je pošiljanje počasi prenehalo. Po 6, 12 in 18 tednih ter po 6 in 9 mesecih so primerjali sodelovanje bolnika pri zdravljenju z zdravili med skupinama.	Povprečno začetno sodelovanje bolnikov je bilo 54 % v kontrolni in 57 % v intervencijski skupini. Tekom študije je sodelovanje v kontrolni skupini padlo na 43 %, v intervencijski pa se je povečalo na 58 %. Večja je bila razlika med bolniki z dobrim sodelovanjem (nad 80%), saj je bilo takšnih v kontrolni skupini 11 % v intervencijski pa 26 %.
Young HN. et al, 2012 (45)	Sodelujoče v intervencijski skupini so farmacevti trikrat v obdobju 3 mesecev poklicali po telefonu. V teh pogovorih so jim pomagali pri nadzoru urejenosti astme in uporabi zdravil. Bolniki so dobili vprašalnike s katerimi so ocenjevali urejenost astme, sodelovanje s farmacevtom in Morisky vprašalnik.	Ugotovili so, da so telefonski klici farmacevtov pozitivno vplivali na jemanje zdravil, urejenost astme in aktivnost pri zdravljenju. Bolniki so trdili, da so se veliko naučili o bolezni, zdravljenju in nadzoru nad astmo.
Dimitri A. et al, 2012 (46)	V raziskavi so sodelovali starši astmatikov, ki so dobili dostop do internetnega programa, v katerem so odgovarjali na vprašanja glede rabe zdravil njihovih otrok. V intervencijski	Na začetku ni bilo razlik med skupinama (60 in 61 %), po 6 mesecih pa je bilo sodelovanje v kontrolni skupini 63 % v intervencijski pa 77 %, kar je

	<p>skupini so na začetku dobili opomnike v obliki e-pošte, da morajo izpolniti vprašalnik, po določenem času pa teh niso več dobivali. Po izpolnitvi vprašalnika so dobili povratne informacije o sodelovanju njihovih otrok pri zdravljenju in simptomih. V kontrolni skupini so le izpolnjevali vprašalnike, brez povratnih informacij.</p>	<p>bila statistično pomembna razlika. Ugotovili so, da so povratne informacije pomagale pri izboljšanju sodelovanja bolnikov, ampak se je le to po 12 mesecih zmanjšalo na 66 %, medtem ko je v kontrolni skupini ostalo nespremenjeno. Razlog za to je verjetno v tem, da niso dobili več opomnikov za reševanje vprašalnika.</p>
<p>Vollmer WM. et al, 2011 (47)</p>	<p>Bolnike so razdelili v dve skupini; v kontrolno, ki je imela običajno obravnavo, in v intervencijsko, ki je dobivala avtomatske telefonske klice v obdobju treh mesecev, ki so bili vnaprej posneti. Ti klici so bili treh tipov, prvi je bil opozorilo za ponoven prevzem zdravila (27 %), drugi je bil opozorilo, če so bili bolniki že en mesec brez zdravil (61 %) in tretji klic je bil za tiste, ki so začeli z zdravljenjem (12 %).</p>	<p>V intervencijski skupini je prišlo do izboljšanja sodelovanja bolnikov. 91 % sodelujočih, ki so prejeli vsaj en klic za opozorilo za ponoven dvig zdravila, je potrdilo, da so bili ti zelo koristni.</p>
<p>Bender BG. et al, 2010 (48)</p>	<p>Bolniki v intervencijski skupini so dobili dva telefonska klica, v katerih so jih učili o nadzoru in simptomih astme, jih spodbujali k jemanju zdravil in opozorili na to, da morajo ponovno po zdravila. V kontrolni skupini so imeli običajno obravnavo.</p>	<p>Izboljšalo se je sodelovanje bolnikov pri zdravljenju z zdravili v intervencijski skupini, to je bilo namreč 65 % v primerjavi s kontrolno skupino, kjer je bilo 49 %.</p>
<p>Janson SL. et al, 2010 (49)</p>	<p>V intervencijski skupini so si morali bolniki redno meriti PEF. Mesečno so jim koordinatorji raziskave rezultate natisnili in jim prikazali, kakšen je trend</p>	<p>Sodelovanje bolnikov pri zdravljenju z zdravili se je rahlo izboljšalo v intervencijski skupini, predvsem pa je bila</p>

	<p>rezultatov (ali se ti izboljšujejo ali slabšajo). V kontrolni skupini so imeli običajno obravnavo in niso smeli meriti PEF. Ob vsakem pregledu so izpolnili vprašalnike o astmi. Poleg rezultatov PEF so raziskovalce zanimale tudi vrednosti sodelovanja bolnikov pri zdravljenju z zdravili, urejenosti astme in simptomov poslabšanja.</p>	<p>opazna povečana raba vdihovalnikov, kadar so imeli nizek PEF.</p>
<p>Burgess SW. et al, 2010 (50)</p>	<p>Pred raziskavo, v kateri so sodelovali otroci z astmo, so imeli vsi sodelujoči predavanje o uporabi vdihovalnikov in o astmi, dobili so tudi tiskano gradivo. Potem so jih razdelili v dve skupini. Staršem bolnikov v intervencijski skupini so vsak mesec pri kontrolnem pregledu pokazali rezultate sodelovanja pri zdravljenju z zdravili. V kontrolni skupini teh podatkov niso povedali.</p>	<p>Povprečno sodelovanje bolnikov pri zdravljenju z zdravili v intervencijski skupini je bilo 79 %, v kontrolni pa 58 %. Tekom študije se je sodelovanje v intervencijski skupini še nekoliko povečalo (84 %), medtem ko je v kontrolni skupini ostalo nespremenjeno.</p>
<p>Chatkin JM. et al, 2006 (51)</p>	<p>Bolnike so razdelili v dve skupini: tisti v intervencijski so prejeli telefonske klice raziskovalcev, ki so jih spodbujali k rednem jemanju zdravil, vsaka dva tedna, kontrolna skupina pa teh klicev ni dobila.</p>	<p>Sodelovanje bolnikov v intervencijski skupini je bilo 74 %, v kontrolni pa 52 %. Ugotovili so izboljšanje v skupini, ki je prejela klice.</p>
<p>Santos Dde O. et al, 2010 (52)</p>	<p>Na začetku raziskave so sodelujočim pripravili predavanje o uporabi vdihovalnikov in jim pokazali pravilno tehniko inhaliranja. Potem so jih razdelili v dve skupini, v intervencijski so bolniki ob vsakem pregledu dobili ponovne inštrukcije o uporabi vdihovalnikov; če so jih uporabljali</p>	<p>Odstotek sodelovanja bolnikov se tekom študije ni bistveno spreminjal. V intervencijski skupini je bilo sodelovanje 64 %, v kontrolni pa 70 %, kar ni bila statistično pomembna razlika. Izboljšala pa se je tehnika uporabe inhalatorjev.</p>

	<p>narobe, so jih naučili pravilno tehniko. V kontrolni skupini niso imeli dodatnih izobraževanj. V študiji so ugotavljali bolnikovo sodelovanje pri zdravljenju z zdravili in tehniko inhaliranja.</p>	
Gerald LB. et al, 2009 (53)	<p>V raziskavi so sodelovali otroci z astmo, ki so obiskovali šole, v katerih so izvajali študijo tako, da so v intervencijski skupini jemali IGK v šoli pod nadzorom raziskovalcev. V kontrolni skupini so imeli običajno zdravljenje kot pred raziskavo.</p>	<p>Ugotovili so, da je večje sodelovanje bolnikov, če je jemanje zdravil nadzorovano. V intervencijski skupini je bil visok delež bolnikov z dobrim sodelovanjem, medtem ko je bil ta delež v kontrolni skupini le 38 %.</p>
Mehuys E. et al, 2008 (54)	<p>V intervencijski skupini so imeli vnaprej določeno farmacevtsko intervencijo, v kontrolni skupini pa običajno obravnavo. Poleg vrednotenja sodelovanja so jih zanimali tudi rezultati vprašalnikov ACT, AQLQ, znanje o astmi ter tehnika inhaliranja.</p>	<p>Farmacevtska intervencija se je izkazala za zelo koristno, saj se je izboljšalo sodelovanje, urejenost astme in tehnika inhaliranja. V intervencijski skupini je bilo povprečno sodelovanje bolnikov 90 %, v kontrolni pa 75 %.</p>
Hesselink AE. et al, 2004 (55)	<p>Bolnike so razdelili v dve skupini, v intervencijski so imeli izobraževanje o tehniki inhaliranja, medtem ko je imela kontrolna skupina običajno obravnavo brez dodatnega izobraževanja.</p>	<p>Po izobraževanju je bilo sodelovanje bolnikov pri zdravljenju z zdravili boljše v intervencijski kot v kontrolni skupini (60% in 50%). Po dveh letih so ponovno merili in primerjali rezultate ter ugotovili padec pri obeh skupinah in sicer v intervencijski skupini na 52% v kontrolni pa na 43%.</p>
Otsuki M.	<p>V raziskavi so bolnike razdelili v tri</p>	<p>Povprečno sodelovanje bolnikov</p>

<p>et al, 2009 (56)</p>	<p>skupine. Prva je imela običajno obravnavo in knjižno gradivo, v drugi skupini so z elektronskimi monitorji merili sodelovanje bolnikov pri zdravljenju z zdravili ter družini posredovali rezultate in jih spodbujali k postavitvi ciljev glede urejenosti astme in spremljanju simptomov astme. V tretji skupini pa so imeli obiske na domu, izobraževanje o uporabi vdihovalnikov ter načrt za obravnavo astme.</p>	<p>v vseh skupinah se je izboljšalo z 85 % na 89 %. V prvi skupini se je signifikantno izboljšal ponoven dvig zdravil v lekarni in zmanjšalo število obiskov pri zdravniku. Samo v tretji skupini so se izboljšali simptomi.</p>
<p>Strandbygaard U. et al, 2010 (57)</p>	<p>Bolnikom v intervencijski skupini so pošiljali sms sporočila za opomnik, da morajo vzeti zdravila. V kontrolni skupini teh niso dobili.</p>	<p>Izboljšanje sodelovanja bolnikov pri zdravljenju z zdravili v skupini, ki je prejela sms sporočila je bilo iz 78 % na 82 %. V kontrolni skupini pa je padlo iz 84 % na 70 %. Razlika med skupinama je bila v povprečju 18 %.</p>
<p>Khdour MR. et al, 2009 (58)</p>	<p>Bolnike so razdelili v dve skupini, intervencijska je imela izobraževanja, kontrolna pa ne. Njihovo sodelovanje so ocenjevali z Morisky vprašalnikom.</p>	<p>Po 6. mesecih je bilo sodelovanje 81 % v intervencijski in 63 % v kontrolni, po 12 mesecih pa 78 % v intervencijski in 60 % v kontrolni skupini.</p>
<p>Bailey WC. et al, 1999 (22)</p>	<p>Bolnike so razdelili v tri skupine. V prvi so imeli izobraževanja, skupino za podporo bolnikom z astmo, knjigo z navodili in prejemale so nasvete za urejenost astme. V drugi skupini so imeli tudi izobraževanje, ampak v manjšem obsegu, v tretji skupini pa so</p>	<p>Povprečno sodelovanje bolnikov za tablete v vseh treh skupinah je bilo 82 % začetku in 85 % na koncu, za vdihovalnike pa 71 % in 75 % na koncu. Skladno s pričakovanji so se rezultati najbolj izboljšali v prvi skupini</p>

	<p>imeli običajno obravnavo. Beležili so sodelovanje bolnikov pri zdravljenju z zdravili vsakih 6 mesecev v obdobju dveh let, posebej za vdihovalnike in tablete.</p>	<p>(za tablete z 75 % na 82 %, za vdihovalnike pa z 68 % na 84 %). V drugi skupini ni bilo večjih razlik, saj je sodelovanje bolnikov pri zdravljenju z tabletami ostalo nespremenjeno (92 %) celotno študijo in prav tako za vdihovalnike med 73% in 74 %. V tretji skupini so rezultati za tablete ostali med 78 % in 79 %, za vdihovalnike pa so se poslabšali z 71 % na 67 %.</p>
<p>Gallefoss F. et al, 1999 (59)</p>	<p>V raziskavi so sodelovali bolniki z astmo in KOPB. V intervencijski skupini so imeli izobraževanje, v kontrolni pa so imeli običajno obravnavo.</p>	<p>Primerjava med kontrolno (32 %) in intervencijsko (57 %) skupino bolnikov z astmo kaže na boljše sodelovanje bolnikov pri zdravljenju z zdravili po izobraževanju. Pri bolnikih s KOPB je ravno obratno, saj so imeli tisti v kontrolni skupini (58 %) boljše rezultate kot tisti v intervencijski (50 %).</p>
<p>Weinberger M. et al, 2002 (60)</p>	<p>Bolnike v intervencijski skupini so izobraževalo farmacevti, ki so bolnike tudi klicali po telefonu in spodbujali k uporabi PEF metra, v kontrolni skupini pa so imeli običajno obravnavo. V raziskavi so sodelovali tako astmatiki kot tudi bolniki s KOPB. Rezultate so definirali za vsako bolezen posebej.</p>	<p>Vrednotili so delež bolnikov, ki dobro sodelujejo pri zdravljenju z zdravili. Takšnih je bilo med bolniki z astmo v intervencijski skupini 65 %, v kontrolni pa 63 %. Med bolniki s KOPB pa 65 % v intervencijski in 61 % v kontrolni. Torej ni bilo večjih razlik med skupinami.</p>
<p>Holzheimer L. et al,</p>	<p>Bolnike z astmo so razdelili v štiri skupine in jim dali posnetek (Pa) ali</p>	<p>Sodelovanje bolnikov je bilo primerljivo v prvi, drugi in tretji</p>

1998 (61)	knjigo (Ka) z vsebino o astmi ali posnetek (Pk) ali knjigo (Kk), ki je bila za kontrolo, torej vsebina ni bila povezana z astmo. V prvi skupini so imeli Pa in Ka, v drugi Pa in Kk, v tretji Pk in Ka ter v četrti Pk in Kk. Primerjali so rezultate sodelovanja bolnikov pri zdravljenju z zdravili in znanje o bolezni med skupinami.	skupini (89 %, 92 %, 90 %), medtem ko je bilo v četrti skupini nekoliko slabše (84 %). Raziskava je pokazala, da so bolniki že na začetku raziskave veliko vedeli o astmi, ampak so lahko s knjigo in posnetkom to znanje še izboljšali. Znanje se je bistveno izboljšalo šele po večkratnem gledanju, branju.
Couturaud F. et al, 2002 (62)	V intervencijski skupini so imeli bolniki pet posameznih srečanj, med katerimi so jim razložili patologijo astme, način delovanja zdravil, pomembnost zdravil, sprožilce bolezni, kako se jim izogniti ter načrt za samokontrolo. Kontrolna skupina je imela običajno obravnavo.	Sodelovanje bolnikov pri zdravljenju z zdravili in samokontrolo sta bili statistično boljši v skupini, ki je imela izobraževanje. Razlika je bila pri uporabi preprečevalcev, saj so jih v intervencijski skupini uporabljali enkrat več kot v kontrolni skupini.
van der Palen J. et al, 2001 (63)	Na začetku raziskave so se bolniki udeležili predavanja med katerim so jim razložili patologijo astme, način delovanja zdravil, pomembnost zdravil, sprožilce bolezni, kako se jim izogibati. Intervencijska skupina je dobila tudi navodila za obravnavo poslabšanj, medtem ko kontrolna skupina teh navodil ni dobila. Dobili so navodila, da izpolnjujejo dnevnik jemanja zdravil ter da beležijo simptome astme in PEF meritve. Iz teh podatkov so potem izračunali vrednost sodelovanja bolnikov pri zdravljenju z zdravili.	Povprečni rezultati sodelovanja bolnikov v obeh skupinah so bili na začetku raziskave 94 %, na koncu pa 90 %.

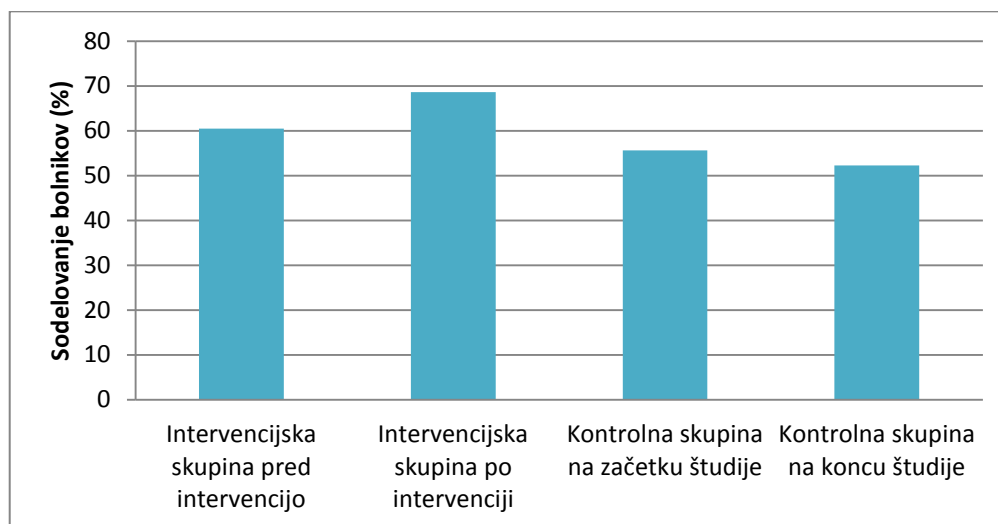
Charles T. et al, 2007 (64)	Bolniki v intervencijski skupini so dobili opomnik, ki jih je opozoril, da je čas za inhalacije. Smartinhaler je začel z alarmom vsakih 30 sekund in se je izključil po tem, ko je bil vdihovalnik aktiviran. Zelena in rdeča barva na vdihovalniku sta označevali, ali je bil odmerek vzet pravilno. Druga skupina je bila kontrolna. Merili so sodelovanje bolnikov z elektronskim merilnikom.	Po končani raziskavi je bilo sodelovanje bolnikov pri zdravljenju 93 % v intervencijski in 74 % v kontrolni skupini. Absolutna razlika je bila 18 %. V kontrolni skupini je imel vsak četrty bolnik sodelovanje nižje od 50 %, medtem ko je bilo takšnih v intervencijski skupini manj in sicer vsak dvajseti bolnik.
Turner MO. et al, 1998 (65)	Pred raziskavo so imeli izobraževanje za vse udeležence, potem pa so bolnike razvrstili v dve skupini. Prva je bila PEF skupina v kateri so si bolniki dnevno merili PEF in vodili dnevnik meritev in jemanja IGK. V drugi skupini je zdravljenje temeljilo na simptomih, prav tako so si beležili jemanje zdravil.	Povprečno sodelovanje bolnikov pri zdravljenju z zdravili v prvi skupini je bilo 65 % v drugi pa 52 %. 71 % poslabšanj se je zgodilo v drugi skupini. Odstotek poslabšanj se je iz začetnih 56 % v prvem mesecu zmanjšal na 30% v 6 mesecu. Tekom študije se je povečala tudi raba IGK in zmanjšala poraba olajševalcev.
Chan DS. et al, 2003 (66)	Bolnike so razvrstili v dve skupini, ki sta imeli različni vrsti izobraževanja. Prvi skupini je astmo in informacije o bolezni predstavil zdravstveni delavec, druga skupina pa je dobila informacije, predstavljene na posnetku. Potem so merili sodelovanje bolnikov pri zdravljenju z zdravili.	V prvih 90 dneh so bili rezultati sodelovanja bolnikov pri zdravljenju v prvi skupini 91 %, v drugi skupini pa 70 %. Na koncu študije je sodelovanje pri obeh skupinah padlo in se ustalilo pri 52 % v prvi in 54 % v drugi skupini.
De Tullio PL. et al, 1987 (35)	V intervencijski skupini so dobili navodila o jemanju zdravil in o pomembnosti jemanja, v kontrolni	Rezultati so pokazali boljšo vodljivost v intervencijski skupini, vendar je ta metoda



	skupini pa so imeli običajno obravnavo. Glede na koncentracijo teofilina v serumu so vrednotili, ali so bolniki vodljivi.	nekoliko vprašljiva, saj so velike razlike med posamezniki.
Smith NA. et al, 1986 (67)	Bolniki v intervencijski skupini so imeli izobraževanje, v kontrolni pa ne.	Povprečno sodelovanje bolnikov pri zdravljenju z zdravili je bilo 78 % v intervencijski in 55 % v kontrolni skupini.
Onyirimba F. et al, 2003 (68)	Bolnikom v intervencijski skupini so tekom študije med pregledi povedali, kakšno je njihovo sodelovanje pri zdravljenju z IGK. Kontrolna skupina o teh meritvah ni bila obveščena in je imela standardno obravnavo.	Sodelovanje bolnikov se je v intervencijski skupini povečalo z 61 % v prvem tednu na 81 % v drugem tednu. V kontrolni skupini pa je padla z 51 % v prvem tednu na 47 % v drugem tednu.
Berg J. et al, 1997 (38)	V prvi skupini so bolniki dobili akcijski načrt, druga skupina pa je bila kontrolna. Vsi sodelujoči so dobili tudi vprašalnike o urejenosti astme, če imajo skrbi glede zdravljenja, hkrati so jim merili PEF.	V prvi skupini je bilo sodelovanje bolnikov pri zdravljenju z zdravili pred uporabo akcijskega načrta 43 %, potem pa 49 %. V kontrolni skupini so bili rezultati bistveno slabši, saj so padli s 40 % na 32 %. Ugotovili so, da so bolniki z odgovori na vprašalnike poročali tudi za 50 % višje vrednosti sodelovanja, kot so jih izmeril elektronsko. Intervencijska skupina je imela signifikantno višje rezultate na koncu raziskave.
Schaffer SD. et al,	Bolnike so razdelili v dve skupini, v intervencijski skupini so dobili knjižno	V intervencijski skupini je sodelovanje bolnikov pri

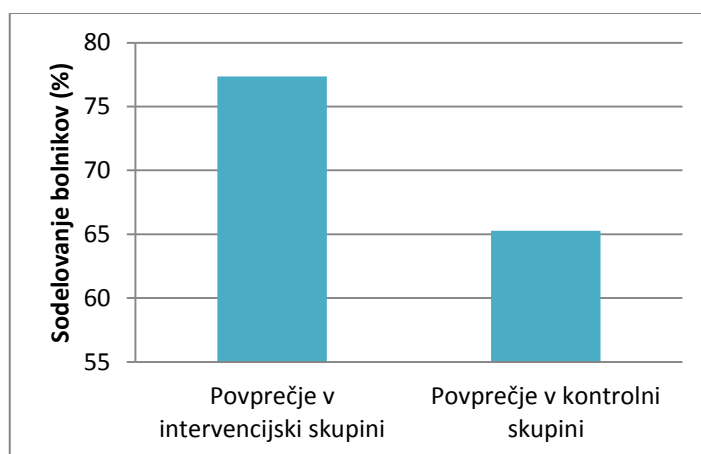
2004 (69)	gradivo in posnetke o bolezni, v kontrolni pa ne.	zdravljenju zrastlo za 15-19 %. V kontrolni skupini pa padlo za 22 %.
-----------	---	--

Na spodnji sliki so prikazane povprečne vrednosti sodelovanja bolnikov pri zdravljenju z zdravili pred in po intervenciji za intervencijsko in za kontrolno skupino.



**Slika 10: Sodelovanje bolnikov pred in po intervenciji**

V nekaterih raziskavah pa so bili podani samo podatki sodelovanja bolnikov pri zdravljenju kot povprečja posebej za intervencijsko in kontrolno skupino, zato smo to predstavili posebej na spodnji sliki.



**Slika 11: Sodelovanje bolnikov v intervencijski in kontrolni skupini**

#### 4.7. Popis povezav med sodelovanjem bolnikov pri zdravljenju z zdravili ter izidi zdravljenja

Pri pregledovanju člankov smo izpisovali tudi, če so v člankih poleg sodelovanja bolnikov z astmo ali KOPB pri zdravljenju z zdravili ugotavljali tudi druge dejavnike, kot je urejenost astme, pravilnost uporabe vdihovalnikov, kakovost življenja, število hospitalizacij in zadovoljstvo bolnikov z zdravljenjem. V člankih, ki so ugotavljali več omenjenih dejavnikov, so velikokrat sami opredelili povezave. Pri nekaterih pa so bili podatki podani posamezno, zato smo poskušali sami potegniti vzporednice med ugotovitvami. Ti rezultati so predstavljeni v spodnji preglednici.

#### Preglednica IV: Povezava med sodelovanjem bolnikov pri zdravljenju z zdravili ter izidi zdravljenja

Avtor in leto publikacije	Povezava med sodelovanjem bolnikov pri zdravljenju z zdravili ter izidi zdravljenja
Ducharm F.M. et al, 2011 (39)	Bolniki, ki so imeli zaradi akcijskega načrta za zdravljenje astme boljše sodelovanje pri zdravljenju z zdravili, so imeli pomembno boljšo urejenost astme, saj je 40 % več bolnikov kot v kontrolni skupini poročalo manj kot dva kazalca slabe urejenosti astme. Ugotovili so povezavo med urejenostjo astme in uporabo preprečevalca flutikazona, in sicer je bila boljša urejenost pri bolj redni uporabi preprečevalca. Bolniki v intervencijski skupini so imeli tudi višji delež kontrolnih obiskov pri zdravnikih v 90 dnevem obdobju.
Clerisme-Beaty E. et al, 2011 (70)	V raziskavi, v kateri so primerjali rezultate med štirimi skupinami (placebo, placebo/izobraževanje, montelukast, montelukast/izobraževanje), so ugotovili, da se je poleg sodelovanja bolnikov pri zdravljenju z zdravili izboljševala tudi kakovost življenja in FEV1, predvsem v skupini montelukast/izobraževanje v primerjavi s placebom.
Apter AJ. et al, 2011 (41)	Primerjali so rezultate med dvema skupinama, ki sta imeli različno vrsto izobraževanja. Poleg izboljšanja sodelovanja bolnikov pri zdravljenju se je statistično pomembno izboljšala tudi urejenost astme, določena z ACQ. V eni skupini za 20 % v drugi pa za 11 %. Povezave z drugimi izidi astme

	niso mogli potrditi.
Giraud V. et al, 2011 (42)	Poleg izboljšanja rezultatov vprašalnika Morisky (z 1,4 na 1,1) so ugotovili tudi izboljšanje urejenosti astme, ki so jo vrednotili z ACQ (z 1,8 na 1,4) ter izboljšanje tehnike inhaliranja (na začetku je imelo le 24 % sodelujočih optimalno tehniko inhaliranja, na koncu pa 79 %). Ugotovili so, da imajo bolniki s slabo tehniko inhaliranja dvakrat večjo verjetnost za slabo urejenost astme. Poleg tega so potrdili tudi močno povezanost med urejenostjo astme, sodelovanjem bolnikov pri zdravljenju z zdravili in tehniko inhaliranja.
Jarab AS. et al, 2012 (43)	V raziskavi so primerjali rezultate med skupinama bolnikov z KOPB, medtem ko je ena imela izobraževanje, druga pa ne. Poleg izboljšanja sodelovanja bolnikov pri zdravljenju (36 % na 71 %) se je v intervencijski skupini statistično pomembno izboljšalo znanje o bolezni in mnenje o učinkovitosti zdravil. Prav tako se je nekoliko izboljšala kakovost življenja. Zmanjšalo se je število hospitalizacij v intervencijski skupini (z 17 % na 15 %), medtem ko se je v kontrolni skupini ta odstotek povečal (z 16 % na 18 %).
Petrie KJ. et al, 2012 (44)	Ugotovili so, da je z boljšim sodelovanjem bolnikov pri zdravljenju z zdravili povezana urejenost bolezni in boljše mnenje o zdravljenju.
Young HN. et al, 2012 (45)	V raziskavi se je poleg sodelovanja bolnikov statistično pomembno izboljšala urejenost astme v intervencijski skupini, ki so jo vrednotili z vprašalnikom ACT.
Mochizuki H. et al, 2013 (25)	Pozitivno povezavo so v raziskavi ugotovili med sodelovanjem bolnikov pri zdravljenju in izboljšanjem rezultatov 6-minutnega testa hoje (6MWD).
Apter AJ. et al, 2013 (71)	Pozitivno povezavo so določili med rezultati zdravstvene pismenosti, urejenosti astme, sodelovanjem bolnikov pri zdravljenju in kakovosti življenja. Posebej so izpostavili izboljšanje sodelovanja bolnikov pri tistih, ki bolje razumejo tiskano literaturo.
Sofianou A. et al, 2013	V raziskavi so ugotavljali, kako bolnikovo mnenje vpliva na njihovo sodelovanje pri zdravljenju z zdravili. Ugotovili so, da skoraj polovica

(24)	bolnikov misli, da »če nimajo simptomov, nimajo astme«, četrtnina misli, da »ne bodo vedno imeli astme«, 17 % pa jih misli, da »jih zdravnik lahko pozdravi«. Ugotovili so močno povezanost s sodelovanjem bolnikov pri zdravljenju, saj je bilo to najslabše pri tistih, ki mislijo, »če nimajo simptomov ni potrebno zdravljenje«. Slabše sodelovanje bolnikov je bilo med posamezniki, ki ne verjamejo v učinkovitost zdravil, med tistimi, ki mislijo, da zdravila niso potrebna, ter pri bolnikih, ki se bojijo neželenih učinkov.
Bender BG. et al, 2010 (48)	Statistično pomembno povezavo so ugotovili med rezultati BMQ in sodelovanjem bolnikov pri zdravljenju z zdravili. Z boljšim mnenjem o zdravljenju se je izboljšalo tudi sodelovanje bolnikov.
Burgess SW. et al, 2010 (50)	Izboljšanje urejenosti astme pri bolnikih v intervencijski skupini, ki so dobili povratne informacije o vrednostih njihovega sodelovanja pri zdravljenju, je bilo statistično pomembno. Prav tako so v tej skupini ugotovili zmanjšano rabo olajševalcev in izboljšanje FEV1 (v intervencijski skupini za 14 %, v kontrolni pa za 10 %).
Sovani MP. et al, 2008 (72)	Ugotovili so izboljšanje urejenosti astme in kakovosti življenja. Nekoliko so se izboljšali tudi rezultati FEV1, vendar to ni bilo statistično pomembno.
Mancuso CA. et al, 2008 (73)	V raziskavi so ugotovili, da na slabšo urejenost astme, ki so jo vrednotili zdravniki na podlagi ACQ, vpliva slabo sodelovanje bolnikov pri zdravljenju z zdravili in nižja izobrazba. Na slabšo urejenost astme je vplivalo tudi sočasno obolenje za depresijo.
McIvor RA. et al, 2009 (74)	Tekom raziskave se je povečalo število bolnikov, ki so dobro sodelovali pri zdravljenju, hkrati se je izboljšala njihova urejenost astme (na začetku je imelo 85 % neurejeno astmo, na koncu jih je bilo neurejenih 29 %).
Gerald LB. et al, 2009 (53)	V raziskavi so primerjali rezultate sodelovanja bolnikov pri zdravljenju med dvema skupinama otrok. Ena je imela nadzorovano jemanje IGK v šoli, druga pa običajno zdravljenje. Poleg sodelovanja pri zdravljenju so ugotavljali tudi urejenost astme in obdobja s simptomi. Pri intervencijski skupini se je bistveno izboljšalo sodelovanje bolnikov pri zdravljenju in urejenost bolezni v primerjavi s kontrolno skupino. Prav tako so ugotovili

	povezavo med sodelovanjem bolnikov in pogostostjo obdobj neurejene astme (EPAC). Ta obdobja so bila 1,57-krat bolj pogosta na začetku študije kot potem pri pregledih tekom študije. Poleg tega so ugotovili statistično pomembno povezavo med zdravljenjem, pogostostjo simptomov poslabšanja astme, izpostavljenostjo cigaretnemu dimu in hospitalizacijami.
Lasmar L. et al, 2009 (75)	Pri raziskavi so ugotovili povezavo med slabim sodelovanjem bolnikov pri zdravljenju, nizko izobrazbo matere otrok astmatikov, dvema obiskoma ali manj pri zdravniku, jemanjem več zdravil hkrati in odsotnostjo alergijskega rinitisa. Povezava med sodelovanjem bolnika pri zdravljenju in nižjo izobrazbo matere je bila predvsem opazna pri otrocih, mlajših od 7 let.
Mehuys E. et al, 2008 (54)	V raziskavi so ugotavljali razlike med intervencijsko skupino, ki je imela izobraževanje, in kontrolno. Na začetku ni bilo razlik med skupinama, tekom raziskave pa se je sodelovanje bolnikov pri zdravljenju v intervencijski skupini izboljšalo. Po 6 mesecih se je statistično pomembno izboljšala urejenost astme v tej skupini, bolniki so se tudi manj pogosto zbuvali ponoči zaradi simptomov astme. V obeh skupinah se je zmanjšala potreba po olajševalnih zdravilih, prav tako ni bilo razlike v kakovost življenja. Tehnika inhaliranja se je statistično pomembno izboljšala v intervencijski skupini z 75 % na 93 %, medtem ko je bilo izboljšanje v kontrolni skupini manjše in sicer z 75 na 84 %.
Hesselink AE. et al, 2004 (55)	Ugotovili so izboljšanje sodelovanja bolnikov pri zdravljenju z zdravili in statistično pomembno večje število bolnikov s pravilno tehniko inhaliranja v intervencijski skupini (75 %), ki je imela izobraževanje, v primerjavi s kontrolno skupino (59 %).
Rand C. et al, 2007 (23)	V raziskavi so primerjali rezultate med bolniki, ki so jemali flutikazon ali montelukast. Boljše sodelovanje bolnikov pri zdravljenju z obema zdravilnima učinkovinama je imelo vpliv na izboljšanje FEV1 in %RFD (dnevi brez olajševalcev).
Otsuki M. et al, 2009 (56)	Poleg sodelovanja bolnikov pri zdravljenju so se statistično pomembno izboljšali vsi parametri, ki so jih vrednotili, tako simptomi astme, nočno zbujanje, obiski zdravnikov zaradi poslabšanja, hospitalizacije in potrebe po peroralnih glukokortikoidih.

Vestbo J. et al, 2009 (76)	V raziskavi so sodelovali bolniki s KOPB. Že na začetku študije so ugotovili, da imajo bolniki s slabim sodelovanjem pri zdravljenju z zdravili nižji FEV1 in pogostejšo dispnejo, kar so ugotavljali s pomočjo vprašalnika. Po treh letih študije je 14 % sodelujočih umrlo, od tega jih je bilo 11 % med bolniki z dobrim sodelovanjem pri zdravljenju in 26 % med tistimi s slabim sodelovanjem. Ugotovili so, da dobro sodelovanje znižuje tveganje za smrt v naslednjih treh letih za 60 %, neodvisno od vrste zdravljenja. Niso ugotovili povezanosti z vrsto smrti. Ugotovili so tudi, da dobro sodelovanje za 44 % znižuje pogostost težkih poslabšanj.
Khdour MR. et al, 2009 (58)	Vrednotili so sodelovanje bolnikov s KOPB pri zdravljenju z zdravili, ki so bili razdeljeni v intervencijsko skupino, ki je imela izobraževanje, in v kontrolno skupino, ki je imela običajno zdravljenje. V intervencijski skupini so ugotovili poleg izboljšanja sodelovanja bolnikov pri zdravljenju tudi statistično pomembno zmanjšanje števila obiskov pri zdravniku zaradi poslabšanj ter zmanjšanje števila hospitalizacij. Poleg tega so primerjali rezultate vprašalnika o kakovosti življenja in so pri intervencijski skupini ugotovili statistično pomembno izboljšanje na štirih področjih, ki jih ocenjuje vprašalnik, med njimi tudi izboljšanje simptomov.
Bauman LJ. et al, 2002 (77)	Pri otrocih, ki so slabo sodelovali pri zdravljenju z zdravili, so ugotovili en dodaten dan kašlja in en dodaten dan omejene aktivnosti v dvotedenskem časovnem obdobju v primerjavi s tistimi, ki bolje sodelujejo.
Bosley CM. et al, 1995 (78)	Ugotovili so povezavo med depresijo, kajenjem in sodelovanjem pri zdravljenju z zdravili, saj so bili depresivni bolniki v večjem odstotku med tistimi s slabim sodelovanjem.
Weinberger M. et al, 2002 (60)	V raziskavi so imeli dve skupini, v prvi so intervencijo izvajali farmacevti, ki so bolnike izobraževali in spodbujali k uporabi PEF, druga skupina je bila kontrolna. Ugotovili so, da so imeli bolniki v intervencijski skupini statistično pomembno višji PEF kot tisti v kontrolni skupini, hkrati so bili tudi bolj zadovoljni s farmacevtsko obravnavo. V obeh skupinah so opazili izboljšanje sodelovanja pri zdravljenju z zdravili in kakovosti življenja. V nasprotju z njihovo tezo je kar dvakrat več bolnikov z astmo iz intervencijske skupine obiskalo zdravnika zaradi težav z dihanjem. Razlog

	za to je lahko v tem, da so ti bolniki bolj uporabljali PEF kot tisti v kontrolni skupini in so zaradi tega bili bolj pozorni na simptome poslabšanja bolezni.
Bukstein DA. et al, 2003 (21)	Primerjali so rezultate sodelovanja bolnikov pri zdravljenju z zdravili, zadovoljstva in uporabe olajševalcev med bolniki, ki so jemali montelukast in kromolin. Sodelovanje bolnikov je bilo boljše pri tistih, ki so jemali montelukast (96 %) v primerjavi s kromolinom (80 %). Pri obeh skupinah se je zmanjšalo jemanje olajševalcev, pri kromolinu za 23 %, pri montelukastu pa za 38 %, razlika je bila statistično pomembna. Bistveno boljši rezultati zadovoljstva so bili pri montelukastu, saj je bilo odmerjanje le 1x dnevno.
Couturaud F. et al, 2002 (62)	Primerjali so rezultate med intervencijsko skupino, ki je imela izobraževanje, in med kontrolno skupino, ki je imela običajno zdravljenje. Sodelovanje bolnikov pri zdravljenju in samokontrola astme sta bili statistično pomembno boljši v intervencijski skupini. Poleg tega se je zmanjšalo število dni odsotnosti z dela, izboljšalo pa se je tudi znanje o bolezni.
van der Palen J. et al, 2001 (63)	Kljub temu da se sodelovanje bolnikov pri zdravljenju z zdravili ni povečalo, ampak se je celo nekoliko znižalo tekom raziskave, se je v skupini, ki je imela izobraževanja, izboljšala tehnika inhaliranja z 73 % na 83 %, samokontrola in samozdravljenje. Statistično pomembno se je izboljšala samokontrola bolnikov z astmo.
Turner MO. et al, 1998 (65)	Ugotovili so, da je sodelovanje bolnikov pri zdravljenju z zdravili tekom raziskave nekoliko padlo v obeh skupinah, ampak je vseeno prišlo do statistično pomembnega izboljšanja FEV1, PEF in kakovosti življenja. Prišlo je tudi do zmanjšanja simptomov astme.
Chan DS. et al, 2003 (66)	Bolniki so dosegli dobro sodelovanje pri zdravljenju z zdravili, poleg tega se jim je izboljšala tehnika inhaliranja z 87 % na 94 %. Izboljšale so se tudi vrednosti PEF s povprečno 84 % na 92 %. Znanje je bilo le nekoliko boljše ob koncu študije.
Kishan J. et al, 2012	V raziskavi so poleg sodelovanja bolnikov pri zdravljenju z zdravili vrednotili tudi tehniko inhaliranja in PEF. Sodelovanje se je izboljšalo pri



(79)	starejših s 40 % na 88 %, pri mlajših pa z 70 % na 96 %. Poleg tega se je izboljšala tudi tehnika inhaliranja, pri starejših s 44 % na 86 %, pri mlajši pa z 64 % na 98 % in PEF, pri starejših z 75 % na 81 %, pri mlajših pa z 84 % na 90 %. Izboljšala se je tudi samozavest glede uporabe inhalatorjev.
Smith NA. et al, 1986 (67)	Ugotovili so boljše sodelovanje bolnikov pri zdravljenju z zdravili pri večji dostopnosti zdravnika ter jasnosti njegovih navodil.
Onyirimba F. et al, 2003 (68)	V intervencijski skupini so imeli izobraževanje o IGK in jemanju zdravil. Ugotovili so izboljšanje sodelovanja bolnikov pri zdravljenju z zdravili v intervencijski skupini, v kontrolni pa je ta nekoliko padlo. Kljub temu se je v obeh skupinah izboljšala kakovost življenja, ki so jo vrednotili z vprašalnikom AQLQ.

## **5. RAZPRAVA**

Članki, ki smo jih sistematično pregledali, so vsebovali rezultate vodljivosti ali sodelovanja bolnikov z astmo ali KOPB pri zdravljenju z zdravili. Uporaba izrazov za sodelovanje bolnikov in vodljivost v člankih ni v skladu z definicijama, zato smo iz opisov metod, ki so jih uporabljali v raziskavah, ugotovili, kaj so vrednotili. Ugotovili smo, da so v večini raziskav vrednotili sodelovanje bolnikov pri zdravljenju z zdravili, zato smo uporabljali ta izraz. V raziskavah, kjer so vrednotili vodljivost, smo to posebej označili.

V raziskavah so večinoma sodelovali bolniki z astmo, v 7 člankih bolniki s KOPB ter v 6 bolniki z astmo in s KOPB. Zaradi majhnega števila člankov, v katerih so sodelovali bolniki s KOPB, ni bilo mogoče narediti primerjave med bolniki z astmo in tistimi s KOPB. V člankih, v katerih so sodelovali tako astmatiki kot bolniki s KOPB, pa te primerjave niso bile natančno podane.

### **5.1. Analiza raziskav glede na leto publikacije**

Zdravljenje astme in KOPB je zelo napredovalo v zadnjih 50 letih in še posebej zaradi uvedbe IGK v zgodnjih 80. letih, ki so postali temelj zdravljenja (14). Po uvedbi vdihovalnikov v zdravljenje se je namreč pokazala potreba po vrednotenju učinkovitosti zdravljenja in ugotavljanju sodelovanja bolnikov pri zdravljenju z zdravili. Za uspešno urejenost kronične bolezni kot sta astma in KOPB je namreč zelo pomembno sodelovanje bolnikov (14). Porast raziskav iz leta 1980 do leta 2012 je drastičen, iz česar lahko sklepamo, da se večja potreba po dodatnem znanju iz področja sodelovanja pri zdravljenju z zdravili.

### **5.2. Analiza raziskav sodelovanja bolnikov pri zdravljenju z zdravili med različnimi starostnimi skupinami**

Povprečno sodelovanje pri vseh starostnih skupinah je bilo 59 %, primerljive rezultate (61 %) smo dobili iz raziskav, ki so vrednotile sodelovanje pri otrocih in mladostnikih. Veliko slabše vrednosti so imeli v odrasli populaciji, saj je bilo sodelovanje bolnikov pri zdravljenju z zdravili za 13 % nižje kot pri otrocih in mladostnikih. Presenetljivo visoko

sodelovanje pa smo ugotovili pri skupini starostnikov, pri katerih so rezultati presegli 78 %. V to skupino smo lahko uvrstili le 4 članke, zato so ti rezultati nekoliko manj primerljivi z ostalima dvema skupinama. V treh raziskavah so sodelovali starejši bolniki s KOPB, ki imajo v primerjavi s starejšimi bolniki z astmo nekoliko višje vrednosti sodelovanja pri zdravljenju z zdravili. Glede na trditve iz nekaterih člankov smo pričakovali, da imajo starejši zaradi okrnjene koordinacije gibov in posledično težje uporabe vdihovalnikov tudi slabše sodelovanje. Temu očitno ni tako, saj je zavzetost za zdravljenje pri starostnikih dobra. Morda bi lahko to pripisali elementu priznanja diagnoze in bolezni, kar vodi tudi v boljše sodelovanje.

Pri otrocih in mladostnikih je na splošno urejenost bolezni slaba, poslabšanja so pogosta, zato je pri teh bolnikih potrebna večja pozornost. Ugotovili smo, da so med otroci in mladostniki prav tako razlike v sodelovanju pri zdravljenju z zdravili. Otroci od 7 do 9 let namreč precej bolje sodelujejo pri zdravljenju kot otroci v starosti med 10 in 16 let. Verjetno to lahko pripišemo velikem vplivu staršev na jemanje zdravil (80). Ta razlika naj bi bila tudi do 10 % (31). Rezultati so zaskrbljujoči, saj ima kar tri četrtine otrok slabo sodelovanje, kar pomeni, da je pod 80%. Poleg tega je te bolnike težko odkriti, saj starši po navadi ne povejo, da njihovi otroci ne jemljejo zdravila, kot so se dogovorili z zdravnikom (79). Mladostniki v starosti od 12 do 18 let imajo v povprečju najnižji odstotek sodelovanja pri zdravljenju, tudi v primerjavi z odraslimi (30), saj v teh letih verjetno zaradi sramu, nesprijemanja bolezni ali zaradi uporništvu prenehajo z jemanjem preprečevalnih zdravil.

Med odraslimi so v nekaterih raziskavah ugotovili razlike, v nekaterih pa ne. Mlajši odrasli (18-40 let) naj bi imeli slabše vrednosti sodelovanja pri zdravljenju z zdravili od starejših odraslih (41-65 let). Razlike naj bi bile tudi zaradi nepravilne uporabe vdihovalnikov (28). Mlajši odrasli morda zanikajo svojo bolezen, morda zaradi neznanja o bolezni ne pripisujejo zdravljenju velikega pomena. Ker je astma variabilna bolezen, se morda v obdobjih brez poslabšanj zanašajo na »ozdravitev«. Vsekakor pa je pomemben zaključek pregleda raziskav sodelovanja bolnikov pri zdravljenju z zdravili ta, da se je potrebno pri motiviranju bolnikov za zdravljenje še posebej osredotočiti na mlajše odrasle.

Ugotovili smo, da se rezultati med starostnimi skupinam in znotraj posameznik skupin zelo razlikujejo in so odvisni od metode vrednotenja sodelovanja, od tega kakšno izobraževanje

in če so ga bolniki dobili, nekaj razlik je tudi med bolniki z astmo in bolniki z KOPB vendar je teh raziskav premalo, da bi lahko potegnili kakšne zaključke. Prav tako so rezultati odvisni od tega, kako dolgo se bolniki že zdravijo in katere vdihovalnike uporabljajo (81). Kljub temu smo z rezultati pokazali, da so nekatere skupine bolnikov, kot so mladostniki, bolj nagnjene k slabemu sodelovanju pri zdravljenju z zdravili. Zato bi morali te bolnike in njihove družinske člane, predvsem starše, bolj spodbujati k sodelovanju pri zdravljenju in jih vključevati v različna izobraževanja o bolezni ter pomembnosti zdravljenja.

### **5.3. Analiza raziskav sodelovanja bolnikov pri zdravljenju z zdravili glede na farmacevtsko obliko zdravila**

V raziskavah so se večinoma osredotočali na vrednotenje sodelovanja bolnikov pri zdravljenju z vdihovalniki, ki so tudi najbolj pogosto uporabljena FO pri bolnikih z astmo in KOPB. Bistveno manjše število raziskav je vrednotilo sodelovanje bolnikov pri zdravljenju z drugimi farmacevtskimi oblikami zato je primerjava rezultatov nekoliko težja.

Ugotovili smo, da je povprečno sodelovanje pri vseh FO (60 %) zelo primerljivo s sodelovanjem pri uporabi vdihovalnikov (59 %) in s tistimi rezultati, kjer nimamo podatkov o FO (55 %), zato smo sklepali, da so prav tako uporabljali vdihovalnike. Je pa bistveno boljše sodelovanje pri bolnikih, ki so jemali peroralne FO (77 %), in v raziskavi, kjer so uporabljali transdermalne obliže (90 %). Razlog za to je preprost, saj je odmerjanje pri peroralnih FO, kot je recimo antilevkotrien montelukast, enkrat dnevno, prav tako je bilo potrebno enkrat dnevno zamenjati transdermalni obliž. Torej je jemanje lažje kot pri vdihovalnikih s katerimi je potrebno vdihe jemati običajno večkrat dnevno. Zanimariti ne gre tudi enostavnosti FO. Peroralne in transdermalne FO so bistveno lažje za uporabo kot vdihovalniki. Pravilna tehnika le-teh je ponavadi sestavljena iz več korakov, koordinacije gibov ter primerne moči vdiha. V člankih smo pogosto zasledili, da so bolniki bolj zadovoljni s peroralnimi FO, ker zelo malo oziroma ne vplivajo na njihove dnevne aktivnosti oziroma prekinitev le teh. Prav tako pogosto bolniki dvomijo v učinkovitost inhalacijskega zdravljenja (81).

#### **5.4. Analiza raziskav in primerjava rezultatov sodelovanja bolnikov pri zdravljenju z zdravili med različnimi metodami merjenj**

Pri analizi podatkov iz raziskav smo dobili podatke sodelovanja bolnikov pri zdravljenju z zdravili, ki so jih vrednotili z različnimi metodami merjenja. Najpogosteje uporabljena metoda je bilo samoporočanje bolnikov, s katero so vrednotili svoje sodelovanje pri zdravljenju. Bolniki so izpolnjevali vprašalnike, kot je MARS ali Morisky ali pa so izpolnjevali dnevnike jemanja zdravil (35 %). Druga najpogostejša metoda je bilo elektronsko beleženje s pomočjo merilnikov, ki so jih namestili na lončke z zdravili ali na vdihovalnike (27 %). Tretje po pogostosti je bilo štetje odmerkov ali tablet, ki so jih bolniki uporabili, ali štetje preostalih odmerkov v vdihovalnikih ali vsebnikih, ki so jih bolniki vrnil, ali pa tehtanje vdihovalnikov pred in po uporabi (20 %). Nekoliko redkeje je bilo uporabljeno vrednotenje s pomočjo lekarniških izpisov, s pomočjo katerih so ugotavljali, kdaj je bolnik prišel po zdravila oziroma po koliko odmerkov ter so lahko s pomočjo podatkov o predpisanih odmerkih izračunali, kakšno je bilo njegovo jemanje zdravil (11 %). Le v dveh člankih (2 %) smo zasledili, da so vodljivost bolnikov vrednotili z analizo urina in krvnih vzorcev in so lahko na ta način določili tudi, če je bolnik upošteval interval odmerjanja. Za pet člankov pa ni bilo podatka o uporabljeni metodi. Glede na raznolikost uporabljenih metod lahko sklepamo, da je področje merjenja sodelovanja bolnikov pri zdravljenju z zdravili zelo kompleksno ter da nobena od uporabljenih metod ne izkazuje bistvene prednosti pred ostalimi. V vsakem primeru pa je potrebno rezultat meritve podpreti še z razlago metode.

Najnižje vrednosti sodelovanja smo ugotovili pri rezultatih iz lekarniških izpisov (47 %) in pri analizi vzorcev (53 %). Ostale metode so bile med seboj zelo primerljive s povprečnim rezultatom vseh raziskav (60 %). Vrednosti pri samoporočanju so bile 61 %, štetja odmerkov in tehtanja inhalatorjev 59 %, vrednosti elektronskega vrednotenja pa so bile 62 %. Pri nekaterih raziskavah je bilo sodelovanje bolnikov pri zdravljenju z zdravili podano v povprečju za več metod hkrati, kar smo prikazali v stolpcu »združene metode« in je bil rezultat 61 %.

Rezultati so bili nekoliko nepričakovani, saj smo v literaturi zasledili, da bolniki običajno navajajo višje vrednosti sodelovanja pri zdravljenju z zdravili, kot je dejanska, saj zelo

težko povejo, da ne jemljejo zdravila, kot so se dogovorili z zdravnikom (70), (27), (37). V nekaterih študijah so zato uporabljali tako subjektivno (samoporočanje) kot objektivno (elektronski monitorji) metodo, da so lahko primerjali rezultate. Ugotovili so, da je odstopanje lahko tudi okoli 30 %, saj so bolniki navajali povprečno sodelovanje okoli 90 %, izmerjena pa je bila bistveno nižja in sicer okoli 50 %. Kljub temu, da nekateri avtorji po zanesljivosti izpostavljajo objektivne metode (kot je MEMS), lahko tudi tu pride do napačnega merjenja oziroma do tega, da niso vsi podatki zabeleženi v sistem. Še posebej v primeru, če sta dva odmerka vzeta v zelo kratkem časovnem razmiku in zato monitor zabeleži le enkratno odmerjanje (29). To pomeni, da je zaenkrat najbolj učinkovita kombinacija subjektivne in objektivne metode.

### **5.5. Pregled raziskav, v katerih so izvajali intervencijo in njen vpliv na sodelovanje bolnikov pri zdravljenju z zdravili**

Pri sistematičnem pregledu člankov smo zajeli veliko število takšnih, ki so med raziskavo izvajali intervencijo in so potem opazovali, kakšen je njen vpliv na sodelovanje bolnikov pri zdravljenju z zdravili. V 23 raziskavah so izvajali izobraževanja za bolnike, ki so zajemala različne vidike bolezni. V nekaterih so bolnike izobraževali o patofiziologiji bolezni, simptomih bolezni, vrstah zdravljenja, pomembnosti zdravljenja in rednega jemanja zdravil ter pravilni tehniki uporabe vdihovalnikov. V eni je izobraževanje potekalo tako, da so bolnike razdelili na štiri skupine in jim dali knjižno gradivo ali video posnetke s poučno vsebino o astmi ali gradivo, ki ni bilo povezano z astmo. Potem so primerjali njihovo sodelovanje s kontrolno skupino, ki je dobila gradivo z vsebin, nepovezano z astmo. V dveh raziskavah so bolnikom dali akcijski načrt z navodili, kako ravnati v primeru simptomov in poslabšanja astme. V sedmih člankih so uporabljali različne metode, s katerimi so bolnike opominjali, da ne bi pozabili jemati zdravila. Eden izmed teh je bil na primer alarm na inhalatorju, ki je začel oddajati zvočni signal, ko je bil čas za odmerek zdravila in je piskal, dokler ni bil vdihovalnik ustrezno aktiviran in oddan celotni odmerek. Drugi načini opominjanja so bila sms sporočila, katerih namen je bil spodbujati bolnike k aktivnem zdravljenju ter avtomatski telefonski klici, ki so bolnike opozorili, da morajo po ponoven dvig zdravila v lekarno ali če že zamujajo. V eni raziskavi so izvajali nadzorovano jemanje zdravil pri šoloobveznih otrocih in sicer tako, da so bili raziskovalci prisotni, ko so otroci vdihnili predpisan odmerek zdravila. V tej raziskavi se je zelo

izboljšalo sodelovanje bolnikov, hkrati se je izboljšala tudi kontrola simptomov astme, zato je avtor članka predlagal, da bi se nadzorovano jemanje zdravil uvedlo tudi v prakso (53). Na podlagi pregledanih člankov lahko zaključimo, da način izobraževanja ni tako pomemben, saj so vsi opisani mehanizmi intervencije dosegli svoj namen.

Zaključili smo, da so intervencije v kakršni koli obliki zelo koristne, saj smo ugotovili bistvene razlike v povprečnem sodelovanju bolnikov med intervencijsko in kontrolno skupino. Seveda pa so rezultati odvisni tudi od tega, na kakšen način je bila intervencija izvedena. Ugotovili smo, da se je sodelovanje bolnikov bistveno izboljšalo v primeru, da so se intervencije redno ponavljale na določena časovna obdobja in v primeru, da so bolniki vedeli za vrednotenje sodelovanja pri zdravljenju z zdravili. Glede na pregledane članke lahko zaključimo, da je redno izobraževanje ključno za izboljšanje sodelovanja, potrebne pa bodo še raziskave, ki bodo natančneje opredelile kakšen časovni interval med izobraževanji je najbolj optimalen.

Raziskave v katerih izvajajo intervencije je težko zasnovati na takšen način, da ne bi bilo vpliva na kontrolno skupino, saj so v nekaterih raziskavah ugotovili tudi izboljšanje sodelovanja bolnikov pri zdravljenju v kontrolni skupini (72). Eden izmed glavnih razlogov je ta, da je veliko bolnikov že prej sodelovalo v kliničnih študijah in se zaradi tega rezultati med študijo izboljšujejo. Drugi razlogi so pogosti pregledi bolnikov, ki sodelujejo v raziskavi, oziroma srečanja z raziskovalci. Bolniki tako pridobijo novo znanje o bolezni ali pa morda zaradi sodelovanja v študiji to znanje iščejo sami. V osnovi vrednotenja sodelovanja bolnikov želimo posnemati realno življenje, kar pa je nemogoče, če želimo pridobiti kakovostne podatke o bolnikih. Vsak dodaten pregled zdravstvenega delavca ali meritev namreč vpliva na izboljšanje sodelovanja.

V nekaterih raziskavah, ki so izvajale izobraževanje, so bolnike učili le pravilno uporabljati vdihovalnike tako, da so jim posamezne korake predstavili, jih opazovali kako so oni sami uporabljali vdihovalnike in jih pri napakah popravili. Ta izobraževanja so izvajali večkrat zapored, ampak pri tem niso omenili, da vrednotijo njihovo sodelovanje pri zdravljenju z zdravili. Ugotovili so, da je bilo poleg izboljšanja tehnike inhaliranja opazno tudi povečanje sodelovanja bolnikov (42), (62). V petih raziskavah so sodelovali tudi farmacevti, ki so s svojim znanjem o rabi zdravil ter s podrobno razlago o pravilni tehniki

uporabe vdihovalnika pomembno vplivali na bolnike in jih spodbudili k boljšem sodelovanju pri zdravljenju z zdravili. To pomeni, da lahko že samo izobraževanje o pravilni tehniki inhaliranja bistveno pripomore k izboljššanemu sodelovanju.

## **5.6. Popis povezav med sodelovanjem bolnikov pri zdravljenju z zdravili ter izidi zdravljenja**

V nekaterih raziskavah so poleg sodelovanja bolnikov pri zdravljenju z zdravili ugotovili tudi povezavo z izidi zdravljenja kot je urejenost bolezni, kakovost življenja, zadovoljstvo bolnikov in tehnika inhaliranja. Skupno so v kar 34 člankih ugotavljali statistično pomembne povezave, v nekaterih pa teh povezav niso mogli določiti (70), (40), (41), (43), (47), (48), (55), (68). Ugotovili smo, da so te raziskave, v katerih niso mogli določiti statistično pomembne povezave med različnimi dejavniki, potekale zelo kratko časovno obdobje in sicer 10 tednov (40), (68) ali tri mesece (41). Kar pa je po našem mnenju premalo, da bi se izboljšala npr. pljučna funkcija ali urejenost bolezni.

Ugotovili smo, da rezultati kažejo na medsebojni vpliv različnih dejavnikov. In sicer, da boljše sodelovanje bolnikov pri zdravljenju z zdravili statistično pomembno izboljša urejenost bolezni, uporabo vdihovalnikov, kakovost življenja, zmanjša število hospitalizacij in poveča zadovoljstvo bolnikov, kar so ugotovili v številnih študijah. Enak vpliv je v obratno smer, saj večje zadovoljstvo z vdihovalniki in boljše znanje njihove pravilne uporabe vpliva na boljše sodelovanje bolnikov pri zdravljenju. Podobna je povezava med zadovoljstvom staršev z vrsto vdihovalnika in njegovo uporabo pri otrocih z astmo. V dveh člankih so ugotavljali povezanost med sodelovanjem bolnikov pri zdravljenju z zdravili ter depresijo bolnikov. Ugotovili smo, da imata astma in depresija medsebojni vpliv, saj lahko slaba urejenost astme in pogosti simptomi poslabšanja povečajo depresivno razpoloženje bolnikov. Hkrati pa depresija vpliva na slabo sodelovanje bolnikov, kot je neredno jemanje le teh, neredni zdravniški pregledi, kar vse skupaj dodatno poslabša. V eni raziskavi so ugotovili signifikantno povezavo med depresijo, kajenjem in sodelovanjem bolnikov pri zdravljenju z zdravili (78). Iz rezultatov raziskav v katerih so preverjali znanje bolnikov o njihovi bolezni in o potrebnosti zdravljenja smo ugotovili povezavo med njihovim mnenjem in sodelovanjem, ki je bila še posebej očitna pri starejših bolnikih.



Nekateri bolniki ne verjamejo v to, da je bolezen kronična, saj težave niso vedno prisotne, kar pa pomembno vpliva na njihovo jemanje zdravil. Menimo, da je zelo pomembno izobraževanje bolnikov o njihovi bolezni in pomembnosti zdravljenja, očitno pa je, da nekateri pri tem potrebujejo tudi pomoč. To lahko vidimo iz rezultatov raziskave v kateri so ugotavljali vpliv negovalcev na sodelovanje bolnikov z KOPB pri zdravljenju z zdravili in na vodenje bolezni. Ugotovili so, da je bilo sodelovanje bolnikov zelo odvisno od tega, ali so imeli negovalca in ali so ga plačevali ali ne. Rezultati pri bolnikih brez negovalca so bistveno slabši kot pri tistih, ki so negovalca imeli in so ga plačevali (82). Pomen sodelovanja bolnikov s KOPB je dokazano ključnega pomena, saj zmanjša umrljivost za 60 % (76).

Ugotovili smo, da je sodelovanje bolnikov pri zdravljenju z zdravili odvisno tudi od režima odmerjanja. Pri raziskavah, v katerih so med seboj primerjali enkrat in dvakrat dnevno odmerjanje IGK, so ugotovili različno sodelovanje bolnikov pri zdravljenju z zdravili, boljše je bilo namreč pri 1x dnevem, ni pa bilo razlike v izidih zdravljenja (30). Prav tako niso ugotovili statistično pomembne razlike v izidih zdravljenja med bolnikih, ki so jemali IGK in LABA posebej ter tistimi, ki so jemali kombinacijo IGK/LABA. Ugotovili pa so, da je sodelovanje bolnikov pri zdravljenju z zdravili slabše, kadar so hkrati uporabljali več različnih vrst vdihovalnikov (72). Povezano s tem lahko zamenjava vdihovalnika in posledično nepravilna tehnika inhaliranja vpliva na slabo sodelovanje bolnikov pri zdravljenju z zdravili ter slabše izide zdravljenja.

### **5.7. Pomanjkljivosti sistematičnega pregleda raziskav**

Pri sistematičnem pregledu raziskav smo se znašli v marsikateri dilemi. Nekaj težav smo imeli pri selekciji člankov in pri združevanju rezultatov zaradi velike heterogenosti raziskav. Želeli smo namreč prikazati rezultate, ki bi najboljše prikazovali realne vrednosti sodelovanja bolnikov z astmo ali s KOPB pri zdravljenju z zdravili. Sistematični pregled bi lahko izboljšali tako, da bi vključili dodatne raziskovalce, saj bi se tako zmanjšala verjetnost nenamernih napak in napačnih odločitev pri vključevanju člankov v raziskavo.

## 6. SKLEP

V raziskovalni nalogi smo želeli ugotoviti vrednosti sodelovanja bolnikov z astmo ali s KOPB pri zdravljenju z zdravili. Zato smo naredili sistematični pregled raziskav, ki smo jih dobili z iskalnim profilom. Vključili smo 85 člankov, ki so ustrezali našim vključitvenim kriterijem. Potem smo naredili analizo podatkov in ugotovili naslednje:

- Najslabše rezultate vrednotenja sodelovanja bolnikov pri zdravljenju z zdravili imajo odrasli, potem otroci in mladostniki ter najboljše starejši od 65 let.
- Pri analizi različnih FO smo ugotovili najboljše sodelovanje bolnikov v raziskavi, ki je uporabljala transdermalni obliž. Nekoliko slabši rezultati so bili za peroralne FO in najnižje vrednosti sodelovanja smo zaslediti pri uporabi vdihovalnikov.
- Ugotovili smo da imajo bolniki v primerjavi z inhalacijsko raje peroralno jemanje zdravil, saj je redkejše odmerjanje.
- V raziskavah so najpogosteje za vrednotenje sodelovanja bolnikov pri zdravljenju z zdravili uporabljali metodo samoporočanja, potem elektronsko metodo, štetje odmerkov ali tehtanje inhalatorjev, lekarniške izpise in najmanj pogosto testiranje vzorcev telesnih tekočin, kar smo zasledili v le dveh raziskavah iz 90. let.
- Analiza rezultatov iz raziskav je pokazala, da so z lekarniškimi izpisi in testiranjem vzorcev dobili nižje rezultate sodelovanja kot pri drugih metodah.
- Pri analizi raziskav, v katerih so izvajali intervencije smo ugotovili, da so te pozitivno vplivale na sodelovanje bolnikov pri zdravljenju. Največje izboljšanje smo ugotovili pri izobraževanjih. Ni bilo toliko odvisno od tega, kakšno je bilo izobraževanje, lahko je bilo o značilnostih bolezni, simptomih ali uporabi vdihovalnikov, le da so se ta ponavljala. Tu je bila poudarjena tudi vloga farmacevtov, ki lahko s svojim znanjem o zdravilih in uporabi inhalatorjev pozitivno vplivajo na sodelovanje bolnikov.
- Iz raziskav smo ugotovili, da se z izboljšanjem sodelovanja bolnikov pri zdravljenju z zdravili bistveno izboljša urejenost bolezni, pljučna funkcija, kakovost življenja, zadovoljstvo bolnikov in pravilnost uporabe vdihovalnikov ter zmanjša pogostost poslabšanj, hospitalizacij in obiskov pri zdravniku zaradi težav z dihanjem.

Ugotovili smo, da je sodelovanje bolnikov z astmo ali s KOPB pri zdravljenju z zdravili še vedno preslabo in da obstaja veliko možnosti za izboljšave, ki bi lahko pomembno vplivale na urejenost bolezni, pogostost simptomov poslabšanja in kakovost življenja bolnikov. Sodelovanje bolnikov pri zdravljenju in njihovo uporabo zdravil pa lahko izboljšamo z izobraževanjem bolnikov in njihovih družinskih članov, z optimizacijo odmerjanja in določitvijo najbolj primerne vdihovalnikov za posameznika ter z vzpostavitvijo dobrega odnosa med bolnikom in medicinskim osebjem.

## 7. LITERATURA IN VIRI

1. Stališča bolnišnice Golnik-kopa za obravnavo persistentne astme pri odraslem. Najdeno 8. februarja 2014 na spletnem naslovu: [http://www.klinika-golnik.si/uploads/si/strokovna-javnost/strokovne-publikacije/staliska\\_KOPA\\_do\\_obravnave\\_trajne\\_astme\\_pri\\_odrasl](http://www.klinika-golnik.si/uploads/si/strokovna-javnost/strokovne-publikacije/staliska_KOPA_do_obravnave_trajne_astme_pri_odrasl).
2. Global initiative for asthma. Global strategy for asthma management and prevention (2012). Najdeno 8. februarja 2014 na spletnem naslovu: <http://www.ginasthma.org/>.
3. Šuškovič S, et al: Prevalenca astme pri odraslih v Sloveniji. Zdrav Vestn junij 2011;80.
4. Sembajwe G, et.al: National income, self-reported wheezing and asthma diagnosis from the World Health Survey. Eur Respir J. 2010 Feb;35(2):279-86.
5. Asthma facts and figures, Asthma and Allergy Foundation of America. Najdeno 3. februarja 2014 na spletnem naslovu: <http://www.aafa.org/display.cfm?id=9&sub=42#prev> .
6. ACT. Najdeno 8. februarja 2014 na spletnem naslovu: <http://www.asthmacontroltest.com/worldmap/europe.htm>.
7. Astma. Najdeno 8. februarja 2014 na spletnem naslovu: <http://www.klinika-golnik.si/dejavnost-bolnisnice/opis-bolezni-in-preiskav/astma.php>.
8. PEF meter. Najdeno 13. februarja 2014 na spletnem naslovu: <http://www.medicaexpo.com/medical-manufacturer/peak-flow-meter-5929.html>.
9. Global initiative for chronic obstructive lung disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (2006). Najdeno 8. februarja 2014 na spletnem naslovu: <http://www.goldcopd.org/>.
10. Kronična obstruktivna pljučna bolezen. Najdeno 8. februarja 2014 na spletnem naslovu:<http://www.klinika-golnik.si/dejavnost-bolnisnice/opis-bolezni-in-preiskav/kronicna-obstruktivna-pljucna-bolezen.php>.
11. World Health Organization. Najdeno 15. februarja 2014 na spletni strani: <http://www.who.int/respiratory/copd/burden/en/>.
12. Inštitut za varovanje zdravja. Najdeno 8. februarja 2014 na spletnem naslovu: [http://www.ivz.si/Mp.aspx?ni=78&pi=6&\\_6\\_id=2197&\\_6\\_PageIndex=0&\\_6\\_groupId=-2&\\_6\\_newsCategory=IVZ+kategorija&\\_6\\_action=ShowNewsFull&pl=78-6.0](http://www.ivz.si/Mp.aspx?ni=78&pi=6&_6_id=2197&_6_PageIndex=0&_6_groupId=-2&_6_newsCategory=IVZ+kategorija&_6_action=ShowNewsFull&pl=78-6.0).
13. Gržetič-Romčević T, et al: Pomen zgodnjega odkrivanja kronične obstruktivne pljučne bolezni. Zdrav Vestn 2008; 77: 111-6.
14. Horne R: Compliance, adherence, and concordance: implications for asthma treatment. Chest. 2006 Jul;130(1 Suppl):65S-72S.
15. Osterberg L, Blaschke T: Adherence to medication. N Engl J Med. 2005 Aug 4;353(5):487-97.
16. Sodelovalnost. Najdeno 8. februarja 2014 na spletnem naslovu: <http://sl.wikipedia.org/wiki/Sodelovalnost>.
17. Improving adherence in cardiovascular care (2011). Najdeno 8. februarja 2014 na spletnem naslovu: <http://www.heartfoundation.org.au/SiteCollectionDocuments/Improving-adherence-in-cardiovascular-care-toolkit.pdf>.

18. Inhalator. Najdeno 13. februarja 2014 na spletnem naslovu: <http://symbicorttouchpoints.com/copd-therapy/management-medicine/symbicort-dosing.html>.
19. Maspero JF, Dueñas-Meza E, Volovitz B, et al: Oral montelukast versus inhaled beclomethasone in 6- to 11-year-old children with asthma: results of an open-label extension study evaluating long-term safety, satisfaction, and adherence with therapy. *Curr Med Res Opin.* 2001;17(2):96-104.
20. Bukstein DA, Luskin AT, Bernstein A: Real-world effectiveness of daily controller medicine in children with mild persistent asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2003 May;90(5):543-9.
21. Bukstein DA, Bratton DL, Firriolo KM, et al: Evaluation of parental preference for the treatment of asthmatic children aged 6 to 11 years with oral montelukast or inhaled cromolyn: a randomized, open-label, crossover study. *J Asthma.* 2003;40(5):475-85.
22. Bailey WC, Kohler CL, Richards JM, et al: Asthma self-management: do patient education programs always have an impact? *Arch Intern Med.* 1999 Nov 8;159(20):2422-8.
23. Rand C, Bilderback A, Schiller K, et al: Adherence with montelukast or fluticasone in a long-term clinical trial: results from the mild asthma montelukast versus inhaled corticosteroid trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2007 Apr;119(4):916-23.
24. Sofianou A, Martynenko M, Wolf MS, et al: Asthma beliefs are associated with medication adherence in older asthmatics. *J Gen Intern Med.* 2013 Jan;28(1):67-73.
25. Mochizuki H, Nanjo Y, Takahashi H: Better adherence to a transdermal tulobuterol patch than inhaled salmeterol in elderly chronic obstructive pulmonary disease patients. *Geriatr Gerontol Int.* 2013 Apr;13(2):398-404. .
26. Weinstein C, Staudinger H, Scott I, et al: Dose counter performance of mometasone furoate/formoterol inhalers in subjects with asthma or COPD. *Respir Med.* 2011 Jul;105(7):979-88.
27. Krishnan JA, Bender BG, Wamboldt FS, et al: Adherence to inhaled corticosteroids: an ancillary study of the Childhood Asthma Management Program clinical trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2012 Jan;129(1):112-8.
28. Spector SL, Kinsman R, Mawhinney H, et al: Compliance of patients with asthma with an experimental aerosolized medication: implications for controlled clinical trials. *J Allergy Clin Immunol.* 1986 Jan;77(1 Pt 1):65-70.
29. O'Connor SL, Bender BG, Gavin-Devitt LA, et al: Measuring adherence with the Doser CT in children with asthma. *J Asthma.* 2004 Sep;41(6):663-70.
30. Price D, Robertson A, Bullen K, et al: Improved adherence with once-daily versus twice-daily dosing of mometasone furoate administered via a dry powder inhaler: a randomized open-label study. *BMC Pulmonary Medicine.* 2010; 10, p1-9.
31. Jónasson G, Carlsen KH, Sødal A, et al: Patient compliance in a clinical trial with inhaled budesonide in children with mild asthma. *Eur Respir J.* 1999 Jul;14(1):150-4.
32. Chung KF, Naya I: Compliance with an oral asthma medication: A pilot study using an electronic monitoring device. *Respir Med.* 2000 Sep;94(9):852-8.
33. Braunstein GL, Trinquet G, Harper AE: Compliance with nedocromil sodium and a nedocromil sodium/salbutamol combination. Compliance Working Group. *Eur Respir J.* 1996 May;9(5):893-8.

34. LeBaron S, Zeltzer LK, Ratner P, et al: A controlled study of education for improving compliance with cromolyn sodium (Intal): the importance of physician-patient communication. *Ann Allergy*. 1985 Dec;55(6):811-8.
35. De Tullio PL, Kirking DM, Arslanian C, et al: Compliance measure development and assessment of theophylline therapy in ambulatory patients. *J Clin Pharm Ther*. 1987 Feb;12(1):19-26.
36. Rand CS, Nides M, Cowles MK, et al: Long-term metered-dose inhaler adherence in a clinical trial. The Lung Health Study Research Group. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995 Aug;152(2):580-8.
37. Rand CS, Wise RA, Nides M, et al: Metered-dose inhaler adherence in a clinical trial. *Am Rev Respir Dis*. 1992 Dec;146(6):1559-64.
38. Berg J, Dunbar-Jacob J, Sereika SM: An evaluation of a self-management program for adults with asthma. *Clin Nurs Res*. 1997 Aug;6(3):225-38.
39. Ducharm FM, Zemek RL, Chalut D, et al: Written Action Plan in Pediatric Emergency Room Improves Asthma Prescribing, Adherence, and Control. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011 Jan 15;183(2):195-203.
40. Gamble J, Stevenson M, Heaney LG: A study of a multi-level intervention to improve non-adherence in difficult to control asthma. *Respir Med*. 2011 Sep;105(9):1308-15.
41. Apter AJ, Wang X, Bogen DK, et al: Problem solving to improve adherence and asthma outcomes in urban adults with moderate or severe asthma: a randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2011 Sep;128(3):516-23.e1-5.
42. Giraud V, Allaert FA, Roche N: Inhaler technique and asthma: feasibility and acceptability of training by pharmacists. *Respir Med*. 2011 Dec;105(12):1815-22.
43. Jarab AS, Alqudah SG, Khmour M, et al: Impact of pharmaceutical care on health outcomes in patients with COPD. *Int J Clin Pharm*. 2012 Feb;34(1):53-62.
44. Petrie KJ, Perry K, Broadbent E, et al: A text message programme designed to modify patients' illness and treatment beliefs improves self-reported adherence to asthma preventer medication. *Br J Health Psychol*. 2012 Feb;17(1):74-84.
45. 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 Jul-Aug;18(6):427-33.
46. Christakis A, Garrison M, Zimmerman J: An Interactive Website to Improve Parental Adherence with Asthma Treatment Guidelines: a randomized controlled trial. *Acad Pediatr*. 2012 Jul-Aug; 12(4): 302-311.
47. Vollmer WM, Feldstein A, Smith DH, et al: Use of health information technology to improve medication adherence. *Am J Manag Care*. 2011 Dec;17(12 Spec No.):SP79-87.
48. Bender BG, Apter A, Bogen DK, et al: Test of an interactive voice response intervention to improve adherence to controller medications in adults with asthma. *J Am Board Fam Med*. 2010 Mar-Apr;23(2):159-65.
49. Janson SL, McGrath KW, Covington JK, et al: Objective airway monitoring improves asthma control in the cold and flu season: a cluster randomized trial. *Chest*. 2010 Nov;138(5):1148-55.
50. Burgess SW, Sly PD, Devadason SG: Providing feedback on adherence increases use of preventive medication by asthmatic children. *J Asthma*. 2010 Mar;47(2):198-201.

51. Chatkin JM, Blanco DC, Scaglia N, et al: Impact of a low-cost and simple intervention in enhancing treatment adherence in a Brazilian asthma sample. *J Asthma*. 2006 May;43(4):263-6.
52. Santos Dde O, Martins MC, Cipriano SL, et al: Pharmaceutical care for patients with persistent asthma: assessment of treatment compliance and use of inhaled medications. *J Bras Pneumol*. 2010 Jan-Feb;36(1):14-22.
53. Gerald LB, McClure LA, Mangan JM, et al: Increasing adherence to inhaled steroid therapy among schoolchildren: randomized, controlled trial of school-based supervised asthma therapy. *Pediatrics*. 2009 Feb;123(2):466-74.
54. Mehuys E, Van Bortel L, De Bolle L, et al: Effectiveness of pharmacist intervention for asthma control improvement. *Eur Respir J*. 2008 Apr;31(4):790-9.
55. Hesselink AE, Penninx BW, van der Windt DA, et al: Effectiveness of an education programme by a general practice assistant for asthma and COPD patients: results from a randomised controlled trial. *Patient Educ Couns*. 2004 Oct;55(1):121-8.
56. Otsuki M, Eakin MN, Rand CS, et al: Adherence feedback to improve asthma outcomes among inner-city children: a randomized trial. *Pediatrics*. 2009 Dec;124(6):1513-21.
57. Strandbygaard U, Thomsen SF, Backer V: A daily SMS reminder increases adherence to asthma treatment: a three-month follow-up study. *mRespir Med*. 2010 Feb;104(2):166-71.
58. Khdour MR, Kidney JC, Smyth BM, et al: Clinical pharmacy-led disease and medicine management programme for patients with COPD. *Br J Clin Pharmacol*. 2009 Oct;68(4):588-98. .
59. Gallefoss F, Bakke PS: How does patient education and self-management among asthmatics and patients with chronic obstructive pulmonary disease affect medication? *Am J Respir Crit Care Med*. 1999 Dec;160(6):2000-5.
60. Weinberger M, Murray MD, Marrero DG, et al: Effectiveness of pharmacist care for patients with reactive airways disease: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2002 Oct 2;288(13):1594-602.
61. Holzheimer L, Mohay H, Masters IB: Educating young children about asthma: comparing the effectiveness of a developmentally appropriate asthma education video tape and picture book. *Child Care Health Dev*. 1998 Jan;24(1):85-99.
62. Couturaud F, Proust A, Frachon I, et al: Education and self-management: a one-year randomized trial in stable adult asthmatic patients. *J Asthma*. 2002 Sep;39(6):493-500.
63. van der Palen J, Klein JJ, Zielhuis GA, et al: Behavioural effect of self-treatment guidelines in a self-management program for adults with asthma. *Patient Educ Couns*. 2001 May;43(2):161-9.
64. Charles T, Quinn D, Weatherall M, et al: An audiovisual reminder function improves adherence with inhaled corticosteroid therapy in asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2007 Apr;119(4):811-6.
65. Turner MO, Taylor D, Bennett R, et al: A randomized trial comparing peak expiratory flow and symptom self-management plans for patients with asthma attending a primary care clinic. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998 Feb;157(2):540-6.
66. Chan DS, Callahan CW, Sheets SJ, et al: An Internet-based store-and-forward video home telehealth system for improving asthma outcomes in children. *Am J Health Syst Pharm*. 2003 Oct 1;60(19):1976-81.
67. Smith NA, Seale JP, Ley P, et al: Effects of intervention on medication compliance in children with asthma. *Med J Aust*. 1986 Feb 3;144(3):119-22.

68. Onyirimba F, Apter A, Reisine S, et al: Direct clinician-to-patient feedback discussion of inhaled steroid use: its effect on adherence. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2003 Apr;90(4):411-5.
69. Schaffer SD, Tian L: Promoting adherence: effects of theory-based asthma education. *Clin Nurs Res.* 2004 Feb;13(1):69-89.
70. Clerisme-Beaty E, Bartlett JS, Teague G, et al: The Madison Avenue effect: How drug presentation style influences adherence and outcome in patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2011 Feb;127(2):406-11.
71. Apter AJ, Wan F, Reisine S, et al: The association of health literacy with adherence and outcomes in moderate-severe asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2013 Aug;132(2):321-7.
72. Sovani MP, Whale CI, Osborne J, et al: Poor adherence with inhaled corticosteroids for asthma: can using a single inhaler containing budesonide and formoterol help? *Br J Gen Pract.* 2008 Jan;58(546):37-43.
73. Mancuso CA, Wenderoth S, Westermann H, et al: Patient-reported and physician-reported depressive conditions in relation to asthma severity and control. *Chest.* 2008 May;133(5):1142-8.
74. McIvor RA, Kaplan A, Koch C, et al: Montelukast as an alternative to low-dose inhaled corticosteroids in the management of mild asthma (the SIMPLE trial): an open-label effectiveness trial. *Can Respir J.* 2009 May-Jun;16 Suppl A:11A-21A.
75. Lasmar L, Camargos P, Bousquet J, et al: Factors related to lower adherence rates to inhaled corticosteroids in children and adolescents: a prospective randomized cohort study. *J Trop Pediatr.* 2009 Feb;55(1):20-5.
76. Vestbo J, Anderson JA, Calverley PM, et al: Adherence to inhaled therapy, mortality and hospital admission in COPD. *Thorax.* 2009 Nov;64(11):939-43.
77. Bauman LJ, Wright E, Leickly FE, et al: Relationship of adherence to pediatric asthma morbidity among inner-city children. *Pediatrics.* 2002 Jul;110(1 Pt 1):e6.
78. Bosley CM, Fosbury JA, Cochrane GM: The psychological factors associated with poor compliance with treatment in asthma. *Eur Respir J.* 1995 Jun;8(6):899-904.
79. Kishan J, Garg K: Effect of health education on compliance in asthma. *J Indian Med Assoc.* 2012 Oct;110(10):700, 702-5.
80. Jonasson G, Carlsen K, Mowinckel P: Asthma drug adherence in a long term clinical trial. *Arch Dis Child.* 2000 October; 83(4): 330–333.
81. Mäkelä MJ, Backer V, Hedegaard M, et al: Adherence to inhaled therapies, health outcomes and costs in patients with asthma and COPD. *Respir Med.* 2013 Oct;107(10):1481-90.
82. Trivedi RB, Bryson CL, Udris E, et al: The influence of informal caregivers on adherence in COPD patients. *Ann Behav Med.* 2012 Aug;44(1):66-72.
83. Perrin K, Williams M, Wijesinghe M, et al: Randomized controlled trial of adherence with single or combination inhaled corticosteroid/long-acting beta-agonist inhaler therapy in asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2010 Sep;126(3):505-10.
84. Moldrup C, Stein J, Sondergaard B: Patients don't lie; a view on adherence in asthma. *Pharm World Sci.* 2010 Dec;32(6):795-8.



85. Small M, Anderson P, Vickers A, et al: Importance of inhaler-device satisfaction in asthma treatment: real-world observations of physician-observed compliance and clinical/patient-reported outcomes. *Adv Ther.* 2011 Mar;28(3):202-212.
86. Jentzsch NS, Camargos P, Sarinho ES, et al: Adherence rate to beclomethasone dipropionate and the level of asthma control. *Respir Med.* 2012 Mar;106(3):338-43.
87. Vasbinder E, Dahhan N, Wolf B, et al: The association of ethnicity with electronically measured adherence to inhaled corticosteroids in children. *Eur J Clin Pharmacol.* 2013 Mar;69(3):683-90.
88. Martin MA, Olson D, Mosnaim G, et al: Recruitment, asthma characteristics, and medication behaviors in Midwestern Puerto Rican youth: data from Project CURA. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2012 Aug;109(2):121-7.
89. Burgess SW, Sly PD, Cooper DM, et al: Novel spacer device does not improve adherence in childhood asthma. *Pediatr Pulmonol.* 2007 Aug;42(8):736-9.
90. Walders N, Kopel SJ, Koinis-Mitchell D, et al: Patterns of quick-relief and long-term controller medication use in pediatric asthma. *J Pediatr.* 2005 Feb;146(2):177-82.
91. Kuna P, Creemers JP, Vondra V, et al: Once-daily dosing with budesonide/formoterol compared with twice-daily budesonide/formoterol and once-daily budesonide in adults with mild to moderate asthma. *Respir Med.* 2006 Dec;100(12):2151-9.
92. Corsico AG, Cazzoletti L, de Marco R, et al: Factors affecting adherence to asthma treatment in an international cohort of young and middle-aged adults. *Respir Med.* 2007 Jun;101(6):1363-7.
93. Foden J, Hand CH: Does use of a corticosteroid/long-acting beta-agonist combination inhaler increase adherence to inhaled corticosteroids? *Prim Care Respir J.* 2008 Dec;17(4):246-7.
94. da Costa IG, Rapoff MA, Lemanek K, et al: Improving adherence to medication regimens for children with asthma and its effect on clinical outcome. *J Appl Behav Anal.* 1997 Winter;30(4):687-91.
95. Bosley CM, Parry DT, Cochrane GM: Patient compliance with inhaled medication: does combining beta-agonists with corticosteroids improve compliance? *Eur Respir J.* 1994 Mar;7(3):504-9.
96. Cohen JL, Mann DM, Wisnivesky JP, et al: Assessing the validity of self-reported medication adherence among inner-city asthmatic adults: the Medication Adherence Report Scale for Asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2009 Oct;103(4):325-31.
97. van Grunsven PM, van Schayck CP, van Deuveren M, et al: Compliance during long-term treatment with fluticasone propionate in subjects with early signs of asthma or chronic obstructive pulmonary disease (COPD): results of the Detection, Intervention, and Monitoring Program of COPD and Asthma (DIMCA) Study. *J Asthma.* 2000 May;37(3):225-34.
98. Tinkelman DG, Vanderpool GE, Carroll MS, et al: Compliance differences following administration of theophylline at six- and twelve-hour intervals. *Ann Allergy.* 1980 May;44(5):283-6.
99. Mawhinney H, Spector SL, Kinsman RA, et al: Compliance in clinical trials of two nonbronchodilator, antiasthma medications. *Ann Allergy.* 1991 Apr;66(4):294-9.
100. Ahmedani BK, Peterson EL, Wells KE, et al: Asthma medication adherence: the role of God and other health locus of control factors. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2013 Feb;110(2):75-9.e2.
101. Nikander K, Turpeinen M, Pelkonen AS, et al: True adherence with the Turbuhaler in young children with asthma. *Arch Dis Child.* 2011 Feb;96(2):168-73.

102. Nikander K, Arheden L, Denyer J, et al: Parents' adherence with nebulizer treatment of their children when using an adaptive aerosol delivery (AAD) system. *J Aerosol Med.* 2003 Fall;16(3):273-81.
103. Celano M, Geller RJ, Phillips KM, et al: Treatment adherence among low-income children with asthma. *J Pediatr Psychol.* 1998 Dec;23(6):345-9.
104. Bender BG, Long A, Parasuraman B, et al: Factors influencing patient decisions about the use of asthma controller medication. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2007 Apr;98(4):322-8.