GRADA®

Libor Jelínek, Samuel Genzor, Jan Václavík a kolektiv

Adherence k medikaci kardiovaskulárních onemocnění v praxi




GRADA®

Děkujeme společnostem, které v této publikaci inzerují nebo její vydání jiným způsobem podpořily (*v abecedním pořadí*):

- AstraZeneca Czech Republic s.r.o.
- Boehringer Ingelheim spol. s r.o.
- Novartis s.r.o.
- ResMed CZ s.r.o.
- Servier s.r.o.

Libor Jelínek, Samuel Genzor, Jan Václavík a kolektiv

Adherence k medikaci kardiovaskulárních onemocnění v praxi

Grada Publishing

Upozornění pro čtenáře a uživatele této knihy
Všechna práva vyhrazena. Žádná část této tištěné či elektronické knihy nesmí být reprodukována a šířena v papírové, elektronické či jiné podobě bez předchozího písemného souhlasu nakladatele. Neoprávněné užití této knihy bude ***trestně stíháno****.*
Automatizovaná analýza textů nebo dat ve smyslu čl. 4 směrnice 2019/790/EU a použití této knihy k trénování AI jsou ***bez souhlasu nositele práv zakázány****.*

Libor Jelínek, Samuel Genzor, Jan Václavík a kolektiv

Adherence k medikaci kardiovaskulárních onemocnění v praxi

Editoři:
MUDr. Libor Jelínek, Ph.D.
Klinika tělovýchovného lékařství a kardiovaskulární rehabilitace Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci a Fakultní nemocnice Olomouc

doc. MUDr. Samuel Genzor, Ph.D.
Klinika plicních nemocí a tuberkulózy Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci a Fakultní nemocnice Olomouc

prof. MUDr. Jan Václavík, Ph.D., FESC, FEFIM, MHA
Interní a kardiologická klinika Fakultní nemocnice Ostrava a Lékařské fakulty Ostravské univerzity
Katedra interních oborů Lékařské fakulty Ostravské univerzity

Kolektiv autorů
MUDr. Radek Adámek
MUDr. Bronislav Čapek
MUDr. Jozef Dodulík
MUDr. Lukáš Evin, PhD.
doc. MUDr. Samuel Genzor, Ph.D.
MUDr. Pavla Jadrníčková
MUDr. Libor Jelínek, Ph.D.
PharmDr. Martin Poruba, Ph.D.
MUDr. Zdeněk Ramík
MUDr. Markéta Sovová, Ph.D.
prof. MUDr. Jan Václavík, Ph.D., FESC, FEFIM, MHA
MUDr. Jakub Vaněk, Ph.D.
MUDr. Marek Vícha, Ph.D.

Recenzenti:
prof. MUDr. Ondřej Ludka, Ph.D., FESC
Všeobecná interní klinika Lékařské fakulty Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice Brno

prof. MUDr. Eliška Sovová, Ph.D., MBA
Klinika tělovýchovného lékařství a kardiovaskulární rehabilitace
Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci a Fakultní nemocnice Olomouc

Vydání odborné knihy schválila Vědecká redakce nakladatelství Grada Publishing, a.s.

Cover Design © Grada Publishing, a.s., 2025
Cover Photo © Libor Jelínek, Kristýna Seidlová, Kamila Pohlídalová, 2025

© Grada Publishing, a.s., 2025

Vydala Grada Publishing, a.s.
U Průhonu 22, Praha 7
jako svou 9975. publikaci
Šéfredaktorka lékařské literatury MUDr. Michaela Lízlerová
Odpovědná redaktorka Eva Fraňková, Mgr. Klára Procházková
Jazyková korektura Mgr. Štěpánka Ryšavá
Sazba a zlom Antonín Plicka
Počet stran 188
1. vydání, Praha 2025
Vytiskly Tiskárny Havlíčkův Brod a.s.

Názvy produktů, firem apod. použité v knize mohou být ochrannými známkami nebo registrovanými ochrannými známkami příslušných vlastníků, což není zvláštním způsobem vyznačeno.
Postupy a příklady v této knize, rovněž tak informace o lécích, jejich formách, dávkování a aplikaci jsou sestaveny s nejlepším vědomím autorů. Z jejich praktického uplatnění však pro autory ani pro nakladatelství nevyplývají žádné právní důsledky.

ISBN 978-80-271-7877-3 (ePub)
ISBN 978-80-271-7876-6 (pdf)
ISBN 978-80-271-5494-4 (print)

Seznam autorů

Editoři

MUDr. Libor Jelínek, Ph.D.
Klinika tělovýchovného lékařství a kardiovaskulární rehabilitace Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci a Fakultní nemocnice Olomouc

doc. MUDr. Samuel Genzor, Ph.D.
Klinika plicních nemocí a tuberkulózy Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci a Fakultní nemocnice Olomouc

prof. MUDr. Jan Václavík, Ph.D., FESC, FEFIM, MHA
Interní a kardiologická klinika Fakultní nemocnice Ostrava a Lékařské fakulty Ostravské univerzity
Katedra interních oborů Lékařské fakulty Ostravské univerzity

Autoři

MUDr. Radek Adámek
Klinika tělovýchovného lékařství a kardiovaskulární rehabilitace Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci a Fakultní nemocnice Olomouc

MUDr. Bronislav Čapek
Interní oddělení Sdruženého zdravotnického zařízení Krnov, příspěvková organizace

MUDr. Jozef Dodulík
Centrum srdečního selhání, Interní a kardiologická klinika Fakultní nemocnice Ostrava a Lékařské fakulty Ostravské univerzity

MUDr. Lukáš Evin, PhD.
Interní a kardiologická klinika Fakultní nemocnice Ostrava a Lékařské fakulty Ostravské univerzity
Katedra interních oborů Lékařské fakulty Ostravské univerzity

doc. MUDr. Samuel Genzor, Ph.D.
Klinika plicních nemocí a tuberkulózy Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci a Fakultní nemocnice Olomouc

MUDr. Pavla Jadrníčková
Lipidová ambulance, Interní a kardiologická klinika Fakultní nemocnice Ostrava a Lékařské fakulty Ostravské univerzity

MUDr. Libor Jelínek, Ph.D.
Klinika tělovýchovného lékařství a kardiovaskulární rehabilitace Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci a Fakultní nemocnice Olomouc

PharmDr. Martin Poruba, Ph.D.
Ústav farmakologie Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci
a Fakultní nemocnice Olomouc

MUDr. Zdeněk Ramík
Centrum pro hypertenzi, Interní a kardiologická klinika Fakultní nemocnice
Ostrava a Lékařské fakulty Ostravské univerzity

MUDr. Markéta Sovová, Ph.D.
Klinika tělovýchovného lékařství a kardiovaskulární rehabilitace Lékařské fakulty
Univerzity Palackého v Olomouci a Fakultní nemocnice Olomouc

prof. MUDr. Jan Václavík, Ph.D., FESC, FEFIM, MHA
Interní a kardiologická klinika Fakultní nemocnice Ostrava a Lékařské fakulty
Ostravské univerzity
Katedra interních oborů Lékařské fakulty Ostravské univerzity

MUDr. Jakub Vaněk, Ph.D.
Klinika psychiatrie Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci
a Fakultní nemocnice Olomouc

MUDr. Marek Vícha, Ph.D.
Klinika kardiovaskulární a transplantační chirurgie Lékařské fakulty
Univerzity Palackého v Olomouci a Fakultní nemocnice Olomouc



Zkrácená informace o léčivém přípravku Jardiance 10 mg potahované tablety

Složení: Jardiance 10 mg: jedna tableta obsahuje empagliflozinum 10 mg. **Indikace: K léčbě diabetes mellitus II. typu ke zlepšení kontroly glykémie u dospělých** a dětí ve věku 10 let a starších s nedostatečnou kompenzací diabetu samotnou dietou a tělesným cvičením: jako monoterapie pokud je metformin nevhodný z důvodu nesnášenlivosti; v kombinaci s jinými léčivými přípravky ke snížení hladiny glukózy, včetně kombinace s inzulinem. K léčbě dospělých se symptomatickým chronickým srdečním selháním. *K léčbě dospělých s chronickým onemocněním ledvin. **Dávkování a způsob podávání:** Diabetes mellitus II. typu: počáteční dávka empagliflozinu je 10 mg jednou denně v monoterapii nebo v kombinované terapii. U pacientů, kteří tolerují empagliflozin v dávce 10 mg jednou denně, kteří mají eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m^2 a potřebují přísnější kontrolu glykémie, lze dávku zvýšit na 25 mg jednou denně. Maximální denní dávka je 25 mg. U dětí s eGFR < 60 ml/min/1,73 m^2 a u dětí ve věku do 10 let nejsou dostupné žádné údaje. Srdeční selhání: doporučená dávka je 10 mg empagliflozinu jednou denně. *Chronické onemocnění ledvin: doporučená dávka je 10 mg empagliflozinu jednou denně. Nedoporučuje se zahajovat léčbu u pacientů s eGFR <20 ml/min/1,73 m^2. U pacientů s diabetem 2. typu se účinek empagliflozinu na snížení glykémie u pacientů s hodnotou eGFR <45 ml/min/1,73 m^2 snižuje a u pacientů s hodnotou eGFR <30 ml/min/1,73 m^2 pravděpodobně mizí zcela. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** U pacientů, u kterých existuje podezření na ketoacidózu nebo u kterých byla ketoacidóza diagnostikována, je nutné léčbu empagliflozinem okamžitě ukončit. Léčbu je třeba přerušit u pacientů, kteří jsou hospitalizováni z důvodu velkých chirurgických výkonů nebo akutního závažného zdravotního stavu. Před zahájením léčby empagliflozinem je třeba v pacientově anamnéze zvážit faktory s predispozicí k diabetické ketoacidóze. Empagliflozin může způsobit déletrvající ketoacidózu a glukosurii. Ketoacidóza může přetrvávat i po vysazení léku déle, než se očekává podle plazmatického poločasu. Na prodloužené ketoacidóze se mohou podílet i jiné faktory, například nedostatek inzulinu. Empagliflozin se nemá používat u pacientů s diabetem I. typu. Pacienti ve věku 75 let a starší mohou mít vyšší riziko hypovolemie. Tablety obsahují laktózu, proto pacienti s intolerancí galaktózy, vrozeným deficitem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy, by tento přípravek neměli užívat. U pacientů ženského i mužského pohlaví užívajících inhibitory SGLT2 včetně empagliflozinu byly hlášeny případy nekrotizující fasciitidy perinea (Fournierova gangréna). V případě podezření na Fournierovu gangrénu je třeba přípravek Jardiance vysadit a rychle zahájit léčbu. Empagliflozin může zvýšit hematokrit. Pacienti s výrazným zvýšením hematokritu by měli být sledováni a vyšetřeni na možné hematologické onemocnění. **Interakce:** Empagliflozin může zvýšit diuretický efekt thiazidových a kličkových diuretik a může zvyšovat riziko dehydratace a hypotenze. Pokud je empagliflozin podáván v kombinaci s inzulinem nebo inzulinovým sekretagogem, lze z důvodu snížení rizika vzniku hypoglykemie zvážit nižší dávku inzulinu nebo inzulinového sekretagoga. Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých. **Nežádoucí účinky:** Nejčastěji hlášenými nežádoucími příhodami v klinických hodnoceních na diabetes mellitus II. typu byly hypoglykemie (při kombinované léčbě s derivátem sulfonylurey nebo inzulinem). *Nejčastějším nežádoucím účinkem léčiva u dětí byla hypoglykemie. Celkově byl ale bezpečnostní profil u dětí podobný bezpečnostnímu profilu u dospělých s onemocněním diabetes mellitus II. typu. U dospělých se dále vyskytovala vaginální moniliáza, vulvovaginitida, balanitida a jiné infekce genitálu, infekce močových cest, žízeň, pruritus, časté močení; hypovolemie, dysurie; zvýšená hladina kreatininu v krvi/snížená glomerulární filtrace, zvýšený hematokrit, zvýšené sérové lipidy; a vzácně diabetická ketoacidóza. Nejčastěji hlášenými nežádoucími příhodami v klinických hodnoceních u srdečního selhání byla hypovolemie; dále zácpa, angioedém. Přítomnost Diabetes mellitus II. typu zvyšovala frekvenci nežádoucích účinků u pacientů se srdečním selháním. *Nejčastějším nežádoucím účinkem v **klinickém hodnocení u chronického onemocnění ledvin** byla dna a akutní selhání ledvin, které byly hlášeny častěji u pacientů, kteří dostávali placebo. Celkový bezpečnostní profil empagliflozinu byl obecně v rámci hodnocených indikací konzistentní. **Těhotenství a kojení:** Podávání přípravku Jardiance v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje. Přípravek Jardiance se během kojení nemá podávat. **Balení, výdej a uchovávání:** Jednodávkové PVC/Al blistry v krabičce obsahující 28x1, 30x1, 90x1 nebo 100x1 potahovaných tablet. Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis a je částečně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání. **Registrační čísla**: EU/1/14/930/013 – 28 tbl (10 mg), EU/1/14/930/014 – 30 tbl (10 mg), EU/1/14/930/017 – 90 tbl (10 mg), EU/1/14/930/018 – 100 tbl (10 mg). **Datum poslední revize textu:** 10. 2. 2025. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Boehringer Ingelheim International GmbH, Binger Str. 173, D 55216 Ingelheim am Rhein, Německo. **Před předepsáním se prosím seznamte s úplným zněním souhrnu údajů o přípravku.** Úplné znění souhrnu údajů o přípravku je uveřejněno na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: http://www.ema.europa.eu/ popř. na stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv www.sukl.cz.

PC-CZ-103476

*Všimněte si, prosím, změny v informacích o léčivém přípravku

CKD – chronické onemocnění ledvin

Reference: 1. Ceny a úhrady dostupné na www.sukl.cz; v sekci Databáze léků – Jardiance – Ceny a úhrady **2.** Souhrn údajů o přípravku Jardiance®

Boehringer Ingelheim, spol. s r.o. • Purkyňova 2121/3, 110 00 Praha 1 – Nové Město • tel.: + 420 234 655 111
www.boehringer-ingelheim.cz • MEDinfo.CZ@boehringer-ingelheim.com

Boehringer Ingelheim

Obsah

Předmluva ..... **XI**

OBECNÁ ČÁST

Úvod **3**

1 Definice a terminologie *(Libor Jelínek, Samuel Genzor, Zdeněk Ramík, Martin Poruba)* **5**

1.1 Fáze adherence 6

2 Historie adherence *(Libor Jelínek, Samuel Genzor, Zdeněk Ramík, Martin Poruba)* **9**

3 Měření adherence *(Libor Jelínek, Samuel Genzor, Zdeněk Ramík, Martin Poruba)* **11**

3.1 Přímé metody detekce adherence 12
3.2 Nepřímé metody detekce adherence 16
3.3 Využití metod umělé inteligence v detekci adherence 21
3.4 Kombinace více metod 22

4 Psychologie adherence a základní principy komunikace s non-adherentním pacientem *(Libor Jelínek, Samuel Genzor, Zdeněk Ramík, Martin Poruba)* **23**

5 Intervence ke zlepšení adherence *(Libor Jelínek, Samuel Genzor, Zdeněk Ramík, Martin Poruba)* **26**

5.1 Intervence zaměřené na pacienta 27
5.2 Intervence zaměřené na poskytovatele zdravotní péče 29
5.3 Intervence na úrovni systémů 32

6 Psychologické aspekty adherence *(Jakub Vaněk)* **43**

Úvod 43
6.1 Faktory na straně pacienta 43
6.2 Faktory na straně lékaře a vyšetření 44
Závěr 45

SPECIÁLNÍ ČÁST

7 Adherence k medikaci u srdečního selhání *(Libor Jelínek)* **49**

Úvod 49
7.1 Epidemiologie 49
7.2 Patofyziologie 49
7.3 Klasifikace 50
7.4 Diagnostika 50
7.5 Léčba srdečního selhání 51
7.6 Prognóza 55
7.7 Význam adherence u srdečního selhání 55
7.8 Úroveň adherence u srdečního selhání 55
7.9 Smysl detekce adherence u srdečního selhání 55
7.10 Praktické rady, jak zlepšit adherenci 57
7.11 Kazuistika 58

8 Adherence u arteriální hypertenze *(Zdeněk Ramík, Bronislav Čapek, Jan Václavík)* **64**

Úvod 64
8.1 Význam adherence u arteriální hypertenze 65
8.2 Úroveň adherence u arteriální hypertenze 65
8.3 Rizikové faktory a příčiny non-adherence u arteriální hypertenze 66
8.4 Důsledky non-adherence a adherence k antihypertenzní medikaci 69
8.5 Nové přístupy k adherenci arteriální hypertenze 71
8.6 Modelové kazuistiky a návrhy řešení 71
Závěr 74

9 Adherence k hypolipidemické terapii *(Pavla Jadrníčková)* **78**

Úvod 78
9.1 Jednotlivé podjednotky a jejich léčba 78
9.2 Úroveň adherence k jednotlivým terapeutickým krokům 80
9.3 Praktické rady, jak adherenci zlepšit 81
9.4 Ověřování adherence a jeho význam 84
9.5 Postup při podezření na non-adherenci pacienta 86
9.6 Kazuistiky z klinické praxe s adherencí v lipidologii 86

10 Adherence k režimovým opatřením u kardiovaskulárních onemocnění *(Markéta Sovová)* **91**

Úvod 91
10.1 Režimová opatření 91
10.2 Úroveň adherence k režimovým opatřením u kardiovaskulárních onemocnění 93

11 Adherence k antiarytmické terapii *(Lukáš Evin)* **103**
Úvod 103
11.1 Tachyarytmie 103
11.2 Problematika adherence k antiarytmické léčbě 108
11.3 Kazuistika 109
Závěr 112

12 Adherence k přímo působícím antikoagulanciím *(Jozef Dodulík)* **115**
Úvod 115
12.1 Historie 116
12.2 Skórovací systémy používané u fibrilací síní 116
12.3 Výhody NOAC oproti starším antikoagulanciím 119
12.4 Farmakokinetika a farmakodynamika NOAC 119
12.5 Lékové interakce 119
12.6 Monitorování NOAC 120
12.7 Obézní a podvyživení pacienti 120
12.8 Pokyny před elektivními a akutními výkony 120
12.9 Alternativní možnosti pro pacienty s non-adherencí 121
12.10 Rizika při vynechání dávky 121
12.11 Antidota 121
12.12 Důvody non-adherence 122
12.13 Přínos adherence a praktické tipy pro zlepšení adherence 123
12.14 Kazuistika 124
12.15 Diskuse 124
Shrnutí a závěr 125

13 Adherence u osob s chlopenní vadou nebo protetickou náhradou *(Marek Vícha)* **129**
Úvod 129
13.1 Epidemiologie 129
13.2 Adherence u osob s chlopenní vadou 129
13.3 Kazuistika z praxe 134
Závěr 135

14 Adherence k dechové rehabilitaci *(Radek Adámek, Samuel Genzor)* **138**
Úvod 138
14.1 Význam dechové rehabilitace 138
14.2 Adherence 139
14.3 Telerehabilitace 139
14.4 Prehabilitace před operačními výkony 140

15 Adherence u syndromu obstrukční spánkové apnoe *(Samuel Genzor)* 144

Úvod 144
15.1 Terapie přetlakovou ventilací a její modality 145
15.2 Efekt terapie přetlakovou ventilací 146
15.3 Adherence k terapii přetlakovou ventilací a její kontrola 148
15.4 Kazuistika 149

16 Adherence a kardiovaskulární komplikace u chronické obstrukční plicní nemoci *(Samuel Genzor)* 155

Úvod 155
16.1 Léčba CHOPN 155
16.2 Volba vhodného inhalátoru 157
16.3 Správná inhalační technika 157
16.4 Exacerbace a jejich význam 158
16.5 Kardiovaskulární komplikace a komorbidity CHOPN 158
16.6 (Non-)adherence k terapii a její důsledky 159
16.7 Kazuistika 160

Seznam zkratek 163

Souhrn 168

Summary 169

Rejstřík 170



TRIPLIXAM®

perindopril arginin / indapamid / amlodipin

NEČEKEJTE, AŽ BUDE PŘÍLIŠ POZDĚ

Zkrácená informace o přípravku TRIPLIXAM®: SLOŽENÍ*: Triplixam 5 mg/1,25 mg/5 mg obsahuje 5 mg perindopril-argininu/1,25 mg indapamidu/5 mg amlodipinu; Triplixam 5 mg/1,25 mg/10 mg obsahuje 5 mg perindopril-argininu/1,25 mg indapamidu/10 mg amlodipinu; Triplixam 10 mg/2,5 mg/5 mg obsahuje 10 mg perindopril-argininu/2,5 mg indapamidu/5 mg amlodipinu; Triplixam 10 mg/2,5 mg/10 mg obsahuje 10 mg perindopril-argininu/2,5 mg indapamidu/10 mg amlodipinu. **INDIKACE*:** Substituční terapie pro léčbu esenciální hypertenze u pacientů, kteří již dobře odpovídají na léčbu kombinací perindopril/indapamid a amlodipinu, podávanými současně v téže dávce. **DÁVKOVÁNÍ A PODÁVÁNÍ*:** Jedna tableta denně, nejlépe ráno a před jídlem. Fixní kombinace není vhodná pro iniciální léčba. Je-li nutná změna dávkování, dávka jednotlivých složek by měla být titrována samostatně. *Pediatrická populace:* přípravek by se neměl podávat. **KONTRAINDIKACE*:** Dialyzovaní pacienti. Pacienti s neléčeným dekompenzovaným srdečním selháním. Závažná porucha funkce ledvin (Clcr < 30 ml/min). Středně závažná porucha funkce ledvin (Clcr 30–60 ml/min) pro Triplixam 10 mg/2,5 mg/5 mg a 10 mg/2,5 mg/10 mg. Hypersenzitivita na léčivé látky, jiné sulfonamidy, deriváty dihydropyridinu, jakýkoli jiný inhibitor ACE nebo na kteroukoli pomocnou látku. Anamnéza angioneurotického edému (Quinckeho edému) související s předchozí terapií inhibitory ACE (viz bod Upozornění). Dědičný/idiopatický angioedém. Druhý a třetí trimestr těhotenství (viz body Upozornění a Těhotenství a kojení). Hepatální encefalopatie. Závažná porucha funkce jater. Hypokalemie. Závažná hypotenze. Šok, včetně kardiogenního šoku. Obstrukce výtokového traktu levé komory (např. vysoký stupeň stenózy aorty). Hemodynamicky nestabilní srdeční selhání po akutním infarktu myokardu. Současné užívání přípravku Triplixam s přípravky obsahujícími aliskiren u pacientů s diabetem mellitem nebo poruchou funkce ledvin (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (viz bod Interakce). Současné užívání se sacubitril/valsartanem, přípravek Triplixam nesmí být nasazen dříve než 36 hodin po poslední dávce sakubitrilu/valsartanu** (viz. body Upozornění a Interakce). Mimotělní léčba vedoucí ke kontaktu krve se záporně nabitým povrchem (viz. Interakce). Signifikantní bilaterální stenóza renální arterie nebo stenóza renální arterie u jedné fungující ledviny (viz. Upozornění). **UPOZORNĚNÍ*:** Zvláštní upozornění: *Duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS):* duální blokáda RAAS pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu se nedoporučuje. Inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II nemají být používány současně u pacientů s diabetickou nefropatií. *Neutropenie/agranulocytóza/trombocytopenie/anemie:* postupujte opatrně v případě kolagenového vaskulárního onemocnění, imunosupresivní léčby, léčby allopurinolem nebo prokainamidem, nebo kombinace těchto komplikujících faktorů, zvláště při existující poruše funkce ledvin. Monitorování počtu leukocytů. *Renovaskulární hypertenze:* pokud jsou pacienti s bilaterální stenózou renální arterie nebo stenózou renální arterie u jedné fungující ledviny léčeni inhibitory ACE, je zvýšené riziko závažné hypotenze a renálního selhání. Léčba diuretiky může být přispívající faktor. Ztráta renálních funkcí se může projevit pouze minimální změnou sérového kreatininu u pacientů s unilaterální stenózou renální arterie. *Hypersenzitivita/angioedém, intestinální angioedém:* přerušte léčbu a sledujte pacienta až do úplného vymizení příznaků. Angioedém spojený s otokem hrtanu může být smrtelný. Současné užívání perindoprilu a sakubitril/valsartanu je kontraindikováno z důvodu zvýšeného rizika vzniku angioedému. Léčbu sakubitrilem/valsartanem nelze zahájit dříve než 36 hodin po poslední dávce perindoprilu. Pokud je léčba sakubitrilem/valsartanem ukončena, léčbu nelze zahájit dříve než 36 hodin po poslední dávce sakubitrilu/valsartanu. Současné užívání inhibitorů ACE s racekadotrilem, mTOR inhibitory (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a gliptiny (např. linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin) může vést ke zvýšenému riziku angioedému (např. otok dýchacích cest nebo jazyka spolu s poruchou dýchání nebo bez poruchy dýchání) (viz bod Interakce). U pacientů, kteří již užívají inhibitor ACE, je třeba opatrnosti při počátečním podání racekadotrilu, mTOR inhibitorů (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a gliptinů (např. linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin**). *Anafylaktoidní reakce během desenzibilizace:* postupujte opatrně u alergických pacientů léčených desenzibilizací a nepoužívejte v případě imunoterapie jedem blanokřídlých. Alespoň 24 hodin před desenzibilizací dočasně vysaďte inhibitor ACE. *Anafylaktoidní reakce během LDL-aferézy:* před každou aferézou dočasně vysaďte inhibitor ACE. *Hemodialyzovaní pacienti:* zvažte použití jiného typu dialyzační membrány nebo jiné skupiny antihypertenziv. *Primární hyperaldosteronismus:* Pacienti s primárním hyperaldosteronismem obvykle neodpovídají na antihypertenzní léčbu působící přes inhibici systému renin-angiotenzin. Proto se užívání tohoto přípravku nedoporučuje. *Těhotenství:* nezahajovat užívání během těhotenství, v případě potřeby zastavit léčbu a zahájit vhodnou alternativní léčbu. *Hepatální encefalopatie, která může vyvolat jaterní kóma:* ukončit léčbu. *Fotosenzitivita:* ukončit léčbu. Opatření pro použití: *Renální funkce:* U některých hypertoniků s existujícími zjevnými renálními lézemi, u nichž renální krevní testy ukazují funkční renální insuficienci, by měla být léčba ukončena a je možno ji znovu zahájit v nízké dávce nebo pouze s jednou složkou. Monitorujte draslík a kreatinin, a to po dvou týdnech léčby a dále každé dva měsíce během období stabilní léčby. V případě bilaterální stenózy renální arterie nebo jedné fungující ledviny: nedoporučuje se. Riziko arteriální hypotenze a/nebo renální insuficience (v případech srdeční insuficience, deplece vody a elektrolytů, u pacientů s nízkým krevním tlakem, stenózou renální arterie, městnavým srdečním selháním nebo cirhózou s edémy a ascitem): zahajte léčbu dávkami nižší dávce a postupně je zvyšujte. *Hypotenze a deplece vody a sodíku:* riziko náhlé hypotenze v přítomnosti preexistující deplece sodíku (zejména, je-li přítomna stenóza renální arterie): sledujte hladinu elektrolytů v plazmě, obnovte objem krve a krevní tlak, znovu zahajte léčbu nižším snížené dávce nebo pouze jednou složkou přípravku. *Hladina sodíku:* kontrolovat častěji u starších a cirhotických pacientů. Jakákoli diuretická léčba může vyvolat hyponatremii, někdy s velice závažnými následky. Hyponatremie s hypovolemií mohou způsobit dehydrataci a ortostatickou hypotenzi. Současná ztráta chloridových iontů může vést k sekundárně kompenzační metabolické alkalóze: výskyt a stupeň tohoto jevu je malý. *Hladina draslíku:* hyperkalemie: kontrolovat plazmatickou hladinu draslíku v případě renální insuficience, zhoršení funkce ledvin, vyššího věku (> 70 let), diabetes mellius, přidružené komplikace, zejména dehydratace, akutní srdeční dekompenzace, metabolické acidózy a současné užívání kalium-šetřících diuretik, doplňků draslíku nebo doplňků soli obsahující draslík nebo jiných léků spojených se zvyšováním hladiny draslíku v séru a zejména antagonistů aldosteronu nebo blokátorů receptorů angiotensinu**. U pacientů užívajících ACE inhibitory mají být proto kalium šetřící diuretika a blokátory receptorů angiotensinu užívány opatrně a má být kontrolována hladina draslíku v séru a funkce ledvin. *Hypokalemie:* Hypokalemie může způsobit svalové poruchy, zejména v souvislosti se závažnou hypokalemií, byly hlášeny případy rhabdomyolýzy; vysoké riziko u starších a/nebo podvyživených osob, cirhotických pacientů s edémem a ascitem, koronárních pacientů, u pacientů se selháním ledvin nebo srdečním selháním, dlouhým intervalem QT: sledovat plazmatickou hladinu draslíku. Může napomoci rozvoji torsades de pointes, které mohou být fatální. Hypokalemie zjištěná v souvislosti s nízkou koncentrací hořčíku v séru může být na léčbu neodpovídající, pokud není korigován sérový hořčík**. *Hladina vápníku:* hyperkalcemie: před vyšetřením funkce příštítných tělísek ukončete léčbu. *Hladina hořčíku:* bylo prokázáno, že thiazidy a podobná diuretika včetně indapamidu zvyšují vylučování hořčíku močí, což může mít za následek hypomagnezemii** *Renovaskulární hypertenze:* v případě stenózy renální arterie: zahajte léčbu v nemocnici v nízké dávce; sledujte funkci ledvin a hladinu draslíku. *Suchý kašel, Ateroskleróza:* u pacientů s ischemickou chorobou srdeční nebo cerebrovaskulární ischemií zahajte léčbu nízkou dávkou. *Hypertenzní krize. Srdeční selhání/těžká srdeční insuficience:* v případě srdečního selhání postupujte opatrně. Těžká srdeční nedostatečnost (stupeň IV): zahajte léčbu nižšími iniciálními dávkami pod lékařským dohledem. *Stenóza aortální nebo mitrální chlopně/hypertrofická kardiomyopatie:* v případě obstrukce průtoku krve levou komorou postupujte opatrně. *Diabetici:* V případě inzulin-dependentního diabetes mellitus zahajte léčbu iniciální nižší dávkou pod lékařským dohledem; během prvního měsíce a/nebo v případě hypokalemie sledujte hladinu glukózy v krvi. *Černoši:* vyšší incidence angioedému a zjevně menší účinnost při snižování krevního tlaku ve srovnání s jiným rasami. *Operace/anestezie:* přerušte léčbu jeden den před operací. *Porucha funkce jater:* míná až středně závažná: postupujte opatrně. Podání inhibitorů ACE mělo vzácně souvislost se syndromem počínajícím cholestatickou žloutenkou a progredujícím až v náhlou hepatickou nekrózu a (někdy) úmrtí. V případě žloutenky nebo výrazného zvýšení játerních enzymů ukončete léčbu. *Kyselina močová:* hyperurikemie: zvýšená tendence k záchvatům dny. *Starší pacienti:* před zahájením léčby vyšetřit renální funkci a hladiny draslíku. Dávku zvyšovat opatrně. *Hladina sodíku:* v podstatě bez sodíku. *Choroidální efuze, akutní myopie a sekundární glaukom s uzavřeným úhlem:* Sulfonamidy nebo deriváty sulfonamidů mohou způsobit idiosynkratickou reakci vedoucí k choroidální efuzi s defektem zorného pole, přechodné myopii a akutnímu glaukomu s uzavřeným úhlem. Příznaky zahrnují náhlý pokles zrakové ostrosti nebo bolesti očí a obvykle se objevují během hodin až týdnů po zahájení léčby. Neléčený akutní glaukom s uzavřeným úhlem může vést k trvalé ztrátě zraku. Primární léčba spočívá v co nejrychlejším vysazení léčiva. Pokud se nitrooční tlak nepodaří dostat pod kontrolu, je třeba zvážit rychlou medikamentózní nebo chirurgickou léčbu. Rizikové faktory pro rozvoj akutního glaukomu s uzavřeným úhlem mohou zahrnovat alergie na sulfonamidy nebo penicilíny v anamnéze. *Sportovci:* tento léčivý přípravek obsahuje léčivou látku, která může vyvolat pozitivitu dopingových testů. **INTERAKCE*:** *Kontraindikován:* Aliskiren u diabetických pacientů nebo pacientů s poruchou funkce ledvin. Mimotělní léčba. Sakubitril/valsartan. *Nedoporučuje se:* lithium, aliskiren u jiných pacientů než diabetických nebo pacientů s poruchou funkce ledvin, souběžná léčba inhibitorem ACE a blokátorem receptoru pro angiotenzin, estramustin, kalium-šetřící léky (např. triamteren, amilorid…), soli draslíku, dantrolen (infuze), grapefruit nebo grapefruitová šťáva. *Vyžadující zvláštní opatrnost:* baklofen, nesteroidní antiflogistika (včetně kyseliny acetylsalicylové ve vysokých dávkách), antidiabetika (inzulin, perorální antidiabetika), kalium-nešetřící diuretika a kalium-šetřící diuretika (eplerenon, spironolakton), racekadotril, inhibitory mTor (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus), gliptiny (linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin), léky vyvolávající „torsades de pointes", amfotericin B (i.v. podání), glukokortikoidy a mineralkortikoidy (systémové podání), tetrakosaktid, stimulační laxativa, srdeční glykosidy (hypokalemie a/nebo hypomagnezemie zvyšuje toxické účinky digitalisu; v těchto případech je nutné sledovat plazmatické hladiny draslíku, hořčíku a EKG a v případě potřeby přehodnotit léčbu), alopurinol (současná léčba s indapamidem může zvýšit výskyt reakcí hypersenzitivity na alopurinol), induktory CYP3A4, inhibitory CYP3A4, klarithromycin (existuje zvýšené riziko hypotenze). *Vyžadující určitou opatrnost:* antidepresiva imipraminového typu (tricyklická), neuroleptika, jiná antihypertenziva a vazodilatancia, tetrakosaktid, alopurinol (současné podávání s inhibitory ACE), cytostatika nebo imunosupresiva, systémové kortikosteroidy nebo prokainamid, anestetika, diuretika (thiazid nebo kličková diuretika), sympatomimetika, zlato, metformin, jodované kontrastní látky, vápník (soli), cyklosporin, atorvastatin, digoxin nebo warfarin, takrolimus, cyklosporin, simvastatin. *Léky vyvolávající hyperkalemii***:* aliskiren, soli draslíku, draslík šetřící diuretika (např. spironolakton, triamteren nebo amilorid), inhibitory ACE, antagonisté receptorů pro angiotenzin II, NSAID, hepariny, imunosupresiva jako cyklosporin nebo takrolimus, trimethoprim a kotrimoxazol (trimethoprim/sulfamethoxazol). Proto není kombinace přípravku Triplixam s výše zmíněnými přípravky doporučena. Pokud je současné podávání indikováno, je třeba je podávat s opatrností a s pravidelnými kontrolami hladin draslíku v séru. **TĚHOTENSTVÍ A KOJENÍ*:** Kontraindikován během druhého a třetího trimestru těhotenství Nedoporučuje se během prvního trimestru těhotenství a při kojení. **FERTILITA*:** Reverzibilní biochemické změny na hlavové části spermatozoií u některých pacientů léčených blokátory kalciového kanálu. **SCHOPNOST ŘÍDIT A OBSLUHOVAT STROJE*:** Může být narušena v důsledku nízkého krevního tlaku, který se může vyskytnout u některých pacientů, zejména na začátku léčby. **NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY*:** *Velmi časté:* otoky. *Časté:* závratě, bolest hlavy, parestezie, vertigo, somnolence, dysgeusie, zhoršení zraku, tinitus, palpitace, zrudnutí, hypotenze (a účinky spojené s hypotenzí), kašel, dušnost, bolest břicha, zácpa, průjem, dyspepsie, nausea, zvracení, změny ve vypracovávání střeva, pruritus, vyrážka, makulopapulární vyrážka, svalové křeče, otok kotníku, astenie, únava, hypokalemie** *Méně časté:* rinitida, eozinofilie, hypersenzitivita, hypoglykemie, hyperkalemie vratná po přerušení léčby, hyponatremie, insomnie, změny nálad (včetně úzkosti), deprese, poruchy spánku, hypoestezie, třes, synkopa, diplopie, tachykardie, arytmie (včetně bradykardie, ventrikulární tachykardie a fibrilace síní), vaskulitida, bronchospazmus, sucho v ústech, kopřivka, angioedém, alopecie, purpura, změna zabarvení kůže, hyperhidróza, exantém, fotosenzitivní reakce, pemfigoid, artralgie, myalgie, bolest v zádech, poruchy močení, noční močení, polakisurie, renální selhání, erektilní dysfunkce, gynekomastie, bolest, bolest na hrudi, nevolnost, periferní edém, horečka, zvýšená tělesná hmotnost, snížená tělesná hmotnost, zvýšení sérové hladiny urey, zvýšení sérové hladiny kreatininu, pád. *Vzácné:* stav zmatenosti, zvýšení sérové hladiny bilirubinu, zvýšení hladiny jaterních enzymů, zhoršení psoriázy, syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu (SIADH)**, hypochloremie**, hypomagnezemie**, zčervenání**, anurie/oligurie**, akutní renální selhání** *Velmi vzácné:* agranulocytóza, aplastická anemie, pancytopenie, leukopenie, neutropenie, hemolytická anemie, trombocytopenie, hyperglykemie, hyperkalcemie, hypertonie, periferní neuropatie, cévní mozková příhoda, možná sekundárně k nadměrné hypotenzi u vysoce rizikových pacientů, angina pectoris, infarkt myokardu, možná sekundárně k nadměrné hypotenzi u vysoce rizikových pacientů; eozinofilní pneumonie, gingivální hyperplazie, pankreatitida, gastritida, hepatitida, žloutenka, abnormální hepatální funkce, erythema multiforme, Stevens-Johnsonův syndrom, exfoliativní dermatitida, toxická epidermální nekrolýza. Quinckeho edém, snížení hemoglobinu a hematokritu. *Není známo:* Deplece draslíku s hypokalemií, u určitých rizikových populací zvláště závažná, extrapyramidové poruchy (extrapyramidový syndrom), akutní glaukom s uzavřeným úhlem, choroidální efuze, myopie, rozmazané vidění, torsades de pointes (potenciálně fatální), možný rozvoj hepatální encefalopatie v případě jaterní insuficience, svalová slabost, rhabdomyolýza, možnost zhoršení stávajícího systémový lupus erythematodes, EKG: prodloužený interval QT, zvýšená hladina glukózy v krvi, zvýšená hladina kyseliny močové v krvi, Raynaudův fenomén. **PŘEDÁVKOVÁNÍ**:** Nekardiogenní plicní edém byl vzácně hlášen v důsledku předávkování amlodipinem, nástup se může projevit až opožděně (24–48 hodin po požití a může být vyžadovat ventilační podporu. Včasná resuscitační opatření (včetně hypervolemie) k udržení perfuze a srdečního výdeje mohou být spouštějící faktory**. **VLASTNOSTI*:** Perindopril je inhibitor angiotenzin-konvertujícího enzymu (inhibitor ACE), který konvertuje angiotenzin I na vazokonstriktor angiotenzin II. Indapamid je derivát sulfonamidů s indolovým kruhem, farmakologicky příbuzný thiazidovým diuretikům. Amlodipin je inhibitorem transportu kalciových iontů (blokátor pomalých kanálů nebo antagonista kalciových iontů), který inhibuje transmembránový transport kalciových iontů do srdečních buněk a buněk hladkého svalstva cévních stěn. **BALENÍ*:** 30 a 90 tablet. Uchovávání: nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání. Doba použitelnosti: 3 roky. Doba použitelnosti po prvním otevření je 30 dní. Držitel rozhodnutí o registraci: Les Laboratoires Servier, 50, rue Carnot, 92284 Suresnes cedex, Francie. Registrační čísla: 58/100/14-C, 58/101/14-C, 58/102/14-C, 58/103/14-C. Datum poslední revize textu: 5. 5. 2023. Před předepsáním přípravku si přečtěte Souhrn údajů o přípravku. Přípravek je k dispozici v lékárnách. Přípravek je na lékařský předpis. Přípravek je částečně hrazen z veřejného zdravotního pojištění, viz Seznam cen a úhrad léčivých přípravků: https://sukl.gov.cz/prehledy-cen-a-uhrad-leciv/seznam-leciv-a-pzu-hrazenych-ze-zdravotniho-pojisteni. Další informace na adrese: Servier s.r.o., Na Florenci 2116/15, 110 00 Praha 1, tel: 222 118 111, www.servier.cz

** pro úplnou informaci si prosím přečtěte celý Souhrn údajů o přípravku*

*** všimněte si prosím změn v informaci o léčivém přípravku Triplixam*

Servier s.r.o., Na Florenci 2116/15, 110 00 Praha 1, tel: 222 118 111, www.servier.cz

SERVIER
moved by you

Předmluva

Vážení čtenáři,

dostává se vám do rukou publikace zaměřená na adherenci pacientů k léčbě. Adherence představuje jeden ze základních pilířů úspěšné léčby chronických onemocnění, je v poslední době intenzivně vědecky zkoumána a postupně se dostává do povědomí široké odborné veřejnosti.

V klinické praxi se často objevují situace, kdy pacient nereaguje na léčbu takovým způsobem, jakým bychom si představovali. Jedním z možných vysvětlení může být nedostatečná adherence. Existuje řada možností, jak si ověřit, zda pacient skutečně adherentní je. Každá metoda má své výhody, nevýhody a také finanční nákladnost a s tím spojenou efektivitu.

Ačkoliv existují kapitoly zaměřené na adherenci v různých knihách na českém trhu, zatím nevyšla souhrnná publikace, která by se na toto téma zaměřila jako na téma hlavní. Rozhodli jsme se tedy tuto mezeru vyplnit.

Metody diagnostiky adherence a její intervence se u jednotlivých onemocnění do značné míry překrývají. Proto jsme se rozhodli je shrnout v obecné první části monografie a ve druhé části se zaměřit na některá konkrétní onemocnění a lékové skupiny. Jednotlivé kapitoly zpracovávali různí autoři, kteří se danou problematikou zabývají v rámci své klinické a vědecké kariéry. Tato spolupráce byla nesmírně obohacující a jsme hrdí na to, že jsme byli její součástí.

V průběhu vzniku knihy se počet konkrétně zaměřených kapitol rozrostl z původně zamýšlených čistě kardiologických diagnóz i na režimová opatření a dechovou rehabilitaci a některá pneumologická onemocnění. U typických pacientů se ale v praxi nemoci vyskytují zároveň a ani adherenci nelze dělit striktně podle diagnóz. Každé téma je na začátku představeno všeobecným úvodem do dané problematiky a na konci kapitol jsou uvedeny kazuistiky, které ukazují využití v běžné praxi.

Přejeme vám příjemnou četbu a doufáme, že vás kniha bude nejen bavit, ale povede i k dalšímu rozšíření tématu adherence do obecného lékařského povědomí, a tím přispěje ke zlepšení péče o pacienty.

Za kolektiv autorů

Libor Jelínek, Samuel Genzor, Jan Václavík

OBECNÁ ČÁST

Úvod

Aby jakákoli léčba byla účinná zamýšleným způsobem, je nutné, aby pacient dodržoval léčebný režim. Už od počátků medicíny je tato potřeba součástí uvažování zdravotníků nad možnostmi, jak pomoci pacientům.

> *Dejte si pozor… na chyby pacientů, které je často nutí lhát o užívání předepsaných věcí. Kvůli neužívání nepříjemných nápojů, očistných prostředků nebo jiných, někdy umírají.*
>
> – Hippokratés *(přeloženo z [1])*[1]

Pokud je cílem zlepšení pacientova zdraví, definovaného Světovou zdravotnickou organizací (WHO) jako „stav kompletní fyzické, mentální a sociální pohody", je třeba dávat nejen konkrétní léčebné instrukce, ale i přemýšlet nad tím, jak docílit toho, aby se jimi pacient řídil. Základní vlastností pacientova individuálního léčebného procesu je míra jeho adherence k léčebným opatřením, obvykle úžeji chápaná jako adherence k medikaci.

Zlepšení adherence k medikaci je jednou z ekonomicky efektivních strategií péče o pacienty s chronickými onemocněními. Hlavní výzvou při zavádění intervencí na zlepšení adherence (zejména zaměřených na pacienta) je potřeba dlouhodobého působení a individuálního přístupu k pacientovi, aby se dosáhlo klinického efektu [2]. K dobrému zacílení těchto metod je třeba vědět, kteří pacienti jsou adherentní a kteří ne. Základním problémem interpretace výsledků výzkumu je heterogenita existujících studií. Intervenční populace se liší výchozími klinickými charakteristikami, délkou sledování, a především metodikou sledování adherence.

[1] Literatura pro kapitoly 1–5 je uvedena za kapitolou 5.

1 Definice a terminologie

Libor Jelínek, Samuel Genzor, Zdeněk Ramík, Martin Poruba

Adherence

Světová zdravotnická organizace definuje adherenci k medikaci jako „míru, do jaké odpovídá chování osoby – užívání léků, dodržování diety a/nebo změny životního stylu – dohodnutým doporučením poskytovatele zdravotní péče“ [3]. Důležitý je důraz na slovo „dohodnutý“. Nemělo by se jednat jen o slepé dodržování pokynů lékaře, ale o sledování určitého domluveného konsenzu. Adherence k medikaci konkrétního pacienta není jednorázový snadno uchopitelný a jednoznačně popsatelný fenomén. Například pacient může nedodržovat léčebný režim vědomě, nebo omylem, nebo třeba jen v určitém období. Adherence je často také výrazně vyšší v počátečních fázích léčby a postupem času se obvykle snižuje.

Adherence k léčbě se liší v závislosti na studované populaci, časovém rámci a různých onemocněních. V klinických studiích je adherence obvykle vysoká, ale v běžné praxi u pacientů s chronickými onemocněními může být velmi nízká. [4]

Ve studiích, které sledují adherenci pouze v jednom časovém bodě, lze použít kvalitativní binární přístup – např. sérové koncentrace léčiv lze uvádět jako detekovatelné a nedetekovatelné. Přesnější kvantitativní metodou je zohlednění různých farmakokinetik a úprava mezních hodnot v závislosti na dávce léku, přičemž pacienti s koncentracemi léku pod známým terapeutickým rozmezím jsou považováni za non-adherentní. [5]

Při použití metod, které sledují adherenci v průběhu času, je obtížnější určit mezní hodnotu, při které lze pacienta klasifikovat jako adherentního. Navíc se tato mezní hodnota v různých studiích liší a také se liší mezi jednotlivými onemocněními. U srdečního selhání za použití monitorování lékových událostí (medication event monitoring system, MEMS) Wu a kol. definovali adherentní pacienty jako ty, kteří užívali 88 % tablet, a to na základě jejich lepší prognózy [6]. Ačkoli poměr drženého množství léků (medication possesion ratio, MPR) a poměr počtu dnů pokrytých léky (proportion of days covered, PDC) nepopisují přesně stejnou skutečnost (viz níže), obě se obvykle interpretují pomocí mezní hodnoty 80 % [7].

Typicky je non-adherence k medikaci vnímána jako zapomínání/neužívání léků. Vzácněji ale může nastat i situace, kdy pacient užívá léků více (nebo vyšší dávku). Ten také nedodržuje léčebný režim, ale vymyká se běžné představě. Co se týče detekce, může být obtížné toto chování odhalit. Jednorázové kvalitativní metody jako detekce hladin léků v organismu mohou selhat, protože hladina detekovatelná bude. Pokud však pacient nemá jiný zdroj léků než výdej léku v lékárně na recept, neměl by se k většímu množství dostat. Problémem se pak stane nepravidelnost; pokud má omezený počet tablet a užije jich více, v jiné dny mu budou chybět. Tento typ chování může být odhalen pomocí MEMS, nebo pokud jej pacient zmíní sám, pomocí sebehodnoticích metod.

V neposlední řadě by se také nemělo zapomínat na dodržování léčebných opatření ve smyslu správného režimu léčby, zejména v dodržování denní doby léčby a vztahu k jídlu. Současné podání jídla a léčiv, která musejí být užívána striktně nalačno, může vyústit ve značně snížený až kompletně zrušený účinek léčby. Na druhou stranu jídlo v některých případech snižuje rizika nežádoucích účinků na gastrointestinální trakt a nedodržení tohoto opatření může vést pacienta k odmítnutí léčby z důvodu její špatné tolerance. Nedodržení tohoto režimu může být opět jak neúmyslné, tak i úmyslné.

Kompliance

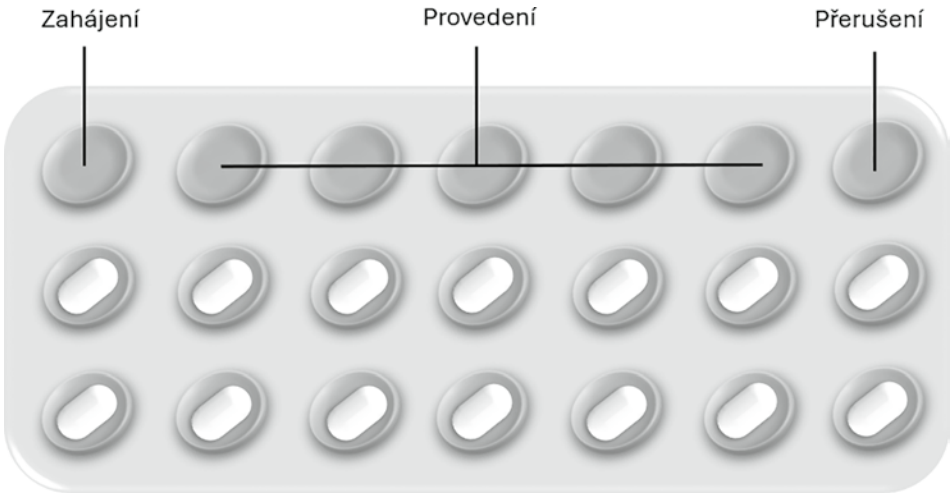
Kompliance (součinnost) je definována jako míra, do jaké pacient dodržuje léčebný režim nastavený lékařem [8]. V dnešní době se jedná o obsoletní termín. Pro potřeby současné medicíny příliš připomíná dřívější paternalistické uvažování. Adherence oproti komplianci sémanticky více vyjadřuje rovnější vztah pacient–lékař, ve kterém si jsou obě strany rovnocennějšími partnery.

Perzistence

Trvalá adherence v průběhu času se nazývá perzistence. Perzistenci lze sledovat a kvantifikovat pomocí metod, které měří adherenci po delší dobu, jako jsou záznamy o vyzvednutí léků v lékárně nebo MEMS.

1.1 Fáze adherence

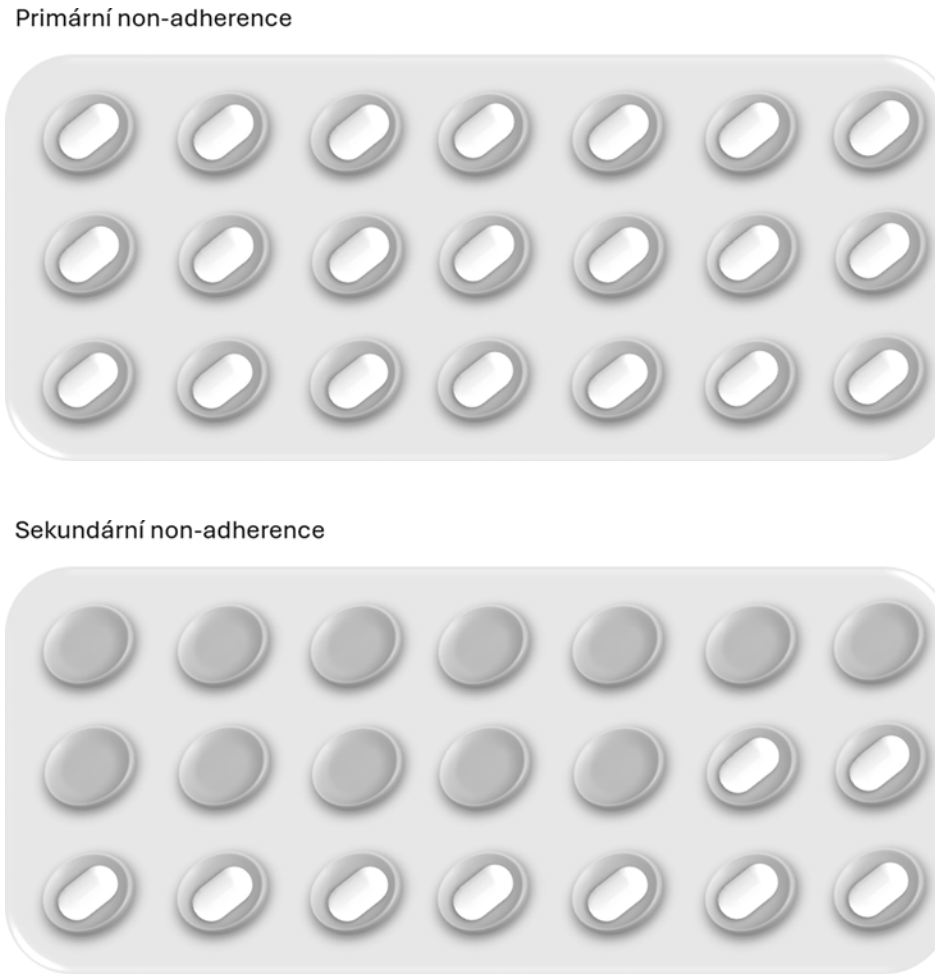
Pro účely zkoumání adherence jako vzorce chování lze pojem rozdělit na jednotlivé komponenty. Obvykle používané je zahájení, provedení (implementace) a eventuálně přerušení, viz obrázek 1.1. Zatímco zahájení a přerušení jsou jednorázové události, implementace léčebného režimu je nepřetržitá komponenta. [9]



Obr. 1.1 Jednotlivé fáze adherence
Obrázek ukazuje plato léku po jednom týdnu užívání se 100% adherencí. Stejné fáze lze vyjádřit u libovolně dlouhého období medikace.
(vytvořeno autory)

1.1.1 Primární a sekundární non-adherence

Non-adherence se dá rozdělit na primární a sekundární, viz obrázek 1.2 [10]. Jako primární non-adherenci lze označit situaci, kdy pacient léky ani nezačal užívat, např. si ani vyzvedl recept u lékaře, nebo jej nevyzvedl v lékárně. Nebyla zahájena ani iniciace léčby. Tento druh non-adherence se v českém prostředí dá odhalit pomocí záznamů o vyzvednutí e-receptu v lékárně.



Obr. 1.2 Primární a sekundární non-adherence
První obrázek ukazuje plato léku 3 týdny od vyzvednutí pacientem, pacient ani nezačal lék užívat, jedná se o primární non-adherenci. Na druhém obrázku je plato stejného léku opět za 3 týdny u jiného pacienta, nyní pacient začal lék užívat, ale po 12 dnech přestal a už nezačal, jedná se o sekundární non-adherenci.
(vytvořeno autory)

Sekundární non-adherence je naproti tomu situace, kdy pacient užívat lék začal, ale za různě dlouhou periodu užívání (třeba nepravidelného) následně přestal. Iniciace a implementace proběhla, nastala ale fáze přerušení. Sekundární non-adherence je v podstatě synonymum nedostatečné perzistence.

1.1.2 Úmyslná a neúmyslná adherence

Dále lze adherenci dělit na úmyslnou a neúmyslnou. Význam je především v tom, že na každou tuto možnost cílí jiné intervence [11].

V případě úmyslné adherence se pacient aktivně rozhodl jít proti doporučení lékaře. Proběhlo zde posouzení vnímaných rizik a benefitů léčby na základě pacientových znalostí a důvěry. Možným řešením je dobrá edukace ohledně benefitu léčby, aby pacient důkladně pochopil přímou souvislost mezi léčbou a zlepšením kvality/délky života.

Naopak v případě neúmyslné non-adherence neužívá pacient léky v podstatě omylem. Nejedná se o aktivní rozhodnutí. Buď pacient nepochopil léčebný režim, tak jak byl zamýšlen lékařem (např. si neuvědomil, že dostal recept, a „papírek" někam založil), nebo mu nepřisuzuje dostatečnou důležitost a v užívání medikace postupně přestal (např. když došla krabička s léky), nebo užívá jen nepravidelně. V případě zapomínání jsou efektivním řešením připomínací zařízení.

Průřezová studie (Clifford a kol., 2008) zkoumala rozdíl mezi vnímáním důležitosti medikace a jejích rizik mezi pacienty adherentními a úmyslně a neúmyslně non-adherentními. Na základě dotazníkového šetření se ukázalo, že pacienti, kteří úmyslně neberou léky, vnímají výrazněji subjektivní riziko medikace oproti vnímanému benefitu. Naproti tomu vnímání rizik a benefitů bylo obdobné u pacientů plně adherentních a neúmyslně non-adherentních [12]. Z toho vyplývá, že rozdělení non-adherence na úmyslnou a neúmyslnou má důsledky v intervencích ke zlepšení adherence. U úmyslné je třeba pacienta přesvědčit o důležitosti léčby proti jeho aktivnímu rozhodnutí. U neúmyslné bude třeba také benefit léčby vysvětlit, ale jen tak, aby pacient ocenil její důležitost natolik, aby užíval léky pravidelně. Není nutné jít proti pacientovým názorům a aktivnímu rozhodnutí. U neúmyslné non-adherence mohou být užitečná různá připomínací zařízení – týdenní dávkovače léků, separátní list s vytisknutým seznamem léků přiložený k propouštěcí zprávě, aplikace v telefonu apod.

Ne vždy lze rozlišit úmyslnou a neúmyslnou non-adherenci. Pokud se pacient např. rozhodl brát léky nepravidelně (třeba ob týden) a potom je kvůli tomu zapomněl brát vůbec, pak je to kombinace obou případů a ke korekci je nutné kombinovat i možné intervence. [12]

2 Historie adherence

Libor Jelínek, Samuel Genzor, Zdeněk Ramík, Martin Poruba

Už v 5. století před Kristem Hippokrates z Kósu varoval před spoléháním se na vlastní sdělení pacienta o jeho dodržování léčebného režimu. Domníval se, že pacienti často nemluví pravdu. Jako důvody uvádí, že se pacienti snaží vyhnout obviněním, rozpakům nebo odmítnutí ze strany lékaře tím, že odpovídají společensky žádoucím způsobem. [8]

Ačkoli se adherencí zabývala medicína už od dob Hippokrata, většího zájmu se dočkala až od 70. let 20. století. Do té doby byla v lékařských diskusích maximálně zmiňována jako určitá překážka efektu terapie, ale nebyla zkoumána jako samostatná veličina, jejíž míru lze zkoumat a následně cílit na její zlepšení [13]. V tehdejší medicíně byl často přítomen obecný konsenzus ve stylu, že pacient je strůjcem svého štěstí a neúspěch terapie je do značné míry pacientova vina, obzvláště pokud nebylo uposlechnuto rad lékaře [14]. Změna vnímání adherence jako celospolečenského problému přišla s objevem kurativních antituberkulotik. V první polovině 20. století představovala tuberkulóza zásadní problém veřejného zdravotnictví a zároveň díky experimentům R. Kocha z roku 1882 bylo zřejmé, že se jedná o infekční onemocnění přenositelné z člověka na člověka. Dobrá adherence k režimovým opatřením a účinné léčbě se tedy stala nejen zájmem pacienta, ale i celé společnosti [15]. To vedlo k velkému navýšení zájmu o adherenci k medikaci, ale zároveň ke zhoršení vnímání neadherentních pacientů (nejen tuberkulózních) jako těch, kteří jsou nějakým způsobem nespolehliví, nebo dokonce schválně sabotující dobře míněné rady lékaře. Nicméně ani dokonalá adherence nemusí vždy vést k úspěchu terapie a pacient může mít snadno pocit, že léčba je neúčinná, což může vést k nižší ochotě dodržovat léčebný režim. Také lze diskutovat o tom, jestli by vyšší adherence k některým historickým léčebným metodám zahrnujícím např. nespecifickou venepunkci nebo heroin jako léčbu kašle vůbec prognózu pacienta zlepšila, nebo by bylo dosaženo opaku. Otázka, do jaké míry se vysoká adherence asociuje s pozorovatelným zlepšením zdravotního stavu, je pacienty obzvláště vnímána u chronických onemocnění s nízkou nadějí na kompletní uzdravení, jako je např. hypertenze, diabetes nebo srdeční selhání. Představa, že non-adherence je především vlastností pacienta, vedla ke snaze o detekci faktorů určujících míru adherence na základě věku, víry, pohlaví, nebo vzdělání. Toto hledání se podle autorů kapitoly o adherenci v tehdejší populární učebnici z roku 1979 (Dunbar a Stunkard) ukazuje jako velmi nesnadné [16]. Podobně je závěrem publikace o adherenci autorů Meichenbauma a Turka z roku 1987 tvrzení, že „nebyly doposud zjištěny žádné osobnostní předpoklady, které by přesně předpovídaly nedostatek motivace a následně non-kompliantní chování“ [17].

První obsáhlejší publikace, která měla adherenci k medikaci jako hlavní téma, Compliance with Therapeutic Regimens, vyšla v roce 1976. [18] Tato kniha zpopularizovala slovo kompliance spojené s představou neposlušného pacienta, což odpovídalo dobovému paternalistickému pojetí medicíny. Postupně se na základě neúspěšné snahy o nalezení asociace mezi pacientskými vlastnostmi a adherencí debata více posunula ke hledání faktorů asociovaných s non-adherencí ve druzích onemocnění, formách terapie nebo typech poskytovatele zdravotní péče. [13]

Zásadním mezníkem v diskusi a přístupu k adherenci k medikaci u chronických onemocnění je publikace WHO, Adherence to Long-term Therapies: Evidence

for Action. Publikace shrnuje dosavadní poznatky o adherenci k medikaci u devíti chronických onemocnění (např. diabetu, hypertenze, deprese, ale i HIV/AIDS nebo závislosti na tabáku) a navrhuje směr, kterým by se měl zaměřit další výzkum a jakým by měli poskytovatelé zdravotní péče uvažovat o adherenci, aby došlo k jejímu zlepšování [3]. Jednou z hlavních myšlenek je význam adherence v pokračování ke zlepšování zdravotního stavu populace. Autoři předkládají myšlenku, že u mnoha onemocnění by k většímu zdravotnímu benefitu vedlo zaměřit se na zlepšení adherence ke stávající terapii než investovat do vývoje dalších specifických léčebných metod. Dále je zdůrazňována změna ve spektru onemocnění, kterými se zdravotnické systémy (v roce 2003 především ve „vyspělých" zemích) zabývají. Se zlepšením v péči o akutní onemocnění dochází v populaci k nárůstu pacientů s chronickými nemocemi, a tím ke zvýšení významu dlouhodobé, často celoživotní, terapie a adherence k takto dlouhodobým léčebným režimům. Zároveň se stírá rozdíl v přístupu k péči o pacienty s některými infekčními onemocněními (např. HIV/AIDS) a neinfekčními chronickými onemocněními, jako je např. diabetes. U obojího je chronická terapie ve výsledku podobná – pravidelná farmakoterapie, která je, při vysoké adherenci, účinná takovým způsobem, že v kombinaci s režimovými opatřeními často umožňuje udržet dlouhodobou remisi onemocnění. [3]

Tento nárůst prevalence chronických onemocnění s chronickou medikací vede k velkému zájmu o adherenci k léčebným opatřením jako vlastnost léčby, kterou lze zkoumat v klinických studiích. S tím souvisí rozvoj metod zjišťování míry adherence jak v prostředí výzkumu, tak v přímé péče o pacienta. Jak lze zjistit, jestli a do jaké míry je neúspěch léčby způsoben její neúčinností, nebo nedodržením předepsaného režimu? Tato otázka vede k další rovině významu adherence k medikaci. S narůstajícími globálními výdaji na zdravotnictví existuje výrazná pobídka k optimalizaci nákladů. V roce 2020 dle WHO došlo (částečně díky pandemii covidu-19) k novému rekordu ve výdajích za zdravotní péči, celosvětově se jednalo o devět bilionů dolarů, cca 11 % globálního hrubého domácího produktu [19]. V tomto kontextu je zvýšení adherence k medikaci jednou z nejvíce nákladově efektivních metod vedoucích k lepšímu využití dostupných prostředků [20]. Aby šlo dobře metody zlepšení adherence cílit, je třeba detekovat, kterých pacientů (a kdy a do jaké míry) se problematika týká.

Kromě nyní obsoletního výrazu kompliance a majoritně užívaného výrazu adherence, který je používán dominantně i v této práci, se lze setkat se slovem konkordance. Konkordance vyjadřuje spíše vztah mezi lékařem a pacientem, tedy zda pacient souhlasí se způsobem léčby obecně, než dodržování léčebného režimu pacientem. [21]

3 Měření adherence

Libor Jelínek, Samuel Genzor, Zdeněk Ramík, Martin Poruba

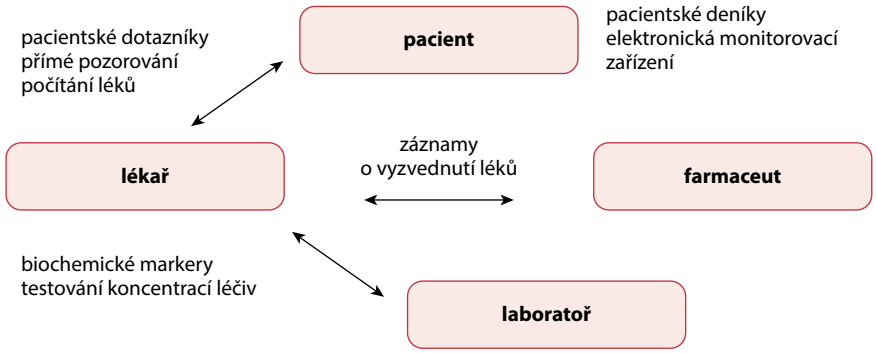
Adherenci k léčbě lze hodnotit pomocí různých metod. Obvyklé základní dělení je na metody přímé a nepřímé [22]. Přímé metody umožňují zjistit, zda pacient užil své léky, zatímco nepřímé metody pouze odhalí, zda měl pacient léky k dispozici [23]. Nepřímé metody lze dále rozdělit na objektivní a subjektivní podle toho, zda informaci podává pacient sám. Jejich obecnou nevýhodou je závislost na vlastních odpovědích pacientů, především na pravdivosti odpovědí. Z tohoto důvodu mohou být poskytované informace omezeny mírou spolupráce a porozumění pacientem. Přímé metody jsou obecně drahé, náročné na zdroje a používané méně často, ale jejich výsledky (až na některé výjimky, zejména adherenci bílého pláště) popisují skutečnou adherenci v určitém časovém okamžiku [24, 25]. V současné době je většina dostupných údajů o adherenci k medikaci u pacientů s nejen kardiovaskulárními onemocněními založena na nepřímých metodách [26].

Každá metoda má své výhody a nevýhody a je důležité zvolit takovou, která je nejvhodnější v závislosti na našich konkrétních cílech. Tabulka 3.1 uvádí seznam těchto metod. V klinické praxi by měla být adherence kontrolována pravidelně, ideálně s využitím obou druhů metod. Hlubší pochopení praktických problémů měření adherence může pomoci při zavádění takových opatření, která budou pro pacienty větším přínosem a napomohou snižování ekonomické zátěže spojené s non-adherencí.

Tab. 3.1 Metody zjišťování adherence

	Výhody	**Nevýhody**
Přímé		
přímo pozorované užití medikace	ověření efektu medikace, zároveň intervence ke zlepšení adherence	jednorázovost, potenciální zhoršení vztahu lékař–pacient, finanční náročnost
měření koncentrace léčiv	100% jistota přítomnosti léku v těle, reproducibilita	jednorázovost, finanční náročnost, kvalitativní charakter výsledku
měření biomarkerů	hodnocení klinické odezvy	nutnost vhodného biomarkeru
Nepřímé subjektivní		
rozhovor pacient–lékař	velmi nízké náklady	záleží na pacientem podané informaci
pacientské dotazníky	reproducibilita, nabídka validovaných dotazníků	záleží na pacientem podané informaci, nutnost dobře zvolených otázek
pacientské deníky	množství dat	pracnost, záleží na motivaci pacienta
Nepřímé objektivní		
počítání léků	nízké náklady, stanovení horní hranice adherence	časová náročnost
elektronické monitorovací zařízení pro monitorování lékových událostí (MEMS)	objektivní hodnocení pro výzkum, eliminace recall bias	vyšší náklady, neexistuje jistota, že pacient lék užil
záznamy o vyzvednutí léku v lékárně	přehlednost, kontrola lékových interakcí	pacient nemusí vyzvednutý lék užít, musíme mít záznam k dispozici

(upraveno podle [22])



Obr. 3.1 Různé metody detekce adherence ve vztahu pacient–lékař–farmaceut–laboratoř *(vytvořeno autory)*

Zlepšení adherence k léčbě vyžaduje spolupráci pacienta, lékaře a lékárníka, kteří mají odlišné, ale vzájemně propojené role při zajišťování optimální léčby pacienta. Různé metody se zaměřují na různé kroky ve vztahu pacient–lékař–farmaceut, viz obrázek 3.1.

Aby vůbec mohlo dojít k volbě metody detekce adherence, je třeba mít podezření na non-adherenci. K tomu obvykle vede nestandardní průběh pacientova onemocnění a léčby. Typicky schází předpokládaný efekt terapie. V případě arteriální hypertenze nedojde (ani po dostatečném odstupu) ke snížení krevního tlaku. U onemocnění s dobře detekovatelnými laboratorními hladinami kauzálního faktoru onemocnění (např. LDL-cholesterol u dyslipidemie, INR u terapie warfarinem) musí dojít ke změně detekovaných hodnot.

Ne každé onemocnění ale má jednoduše sledovatelné parametry, které se změní při dodržení léčebného režimu. U srdečního selhání může dojít k dekompenzaci v rámci přirozené biologické progrese onemocnění i přes adekvátní terapii. Ke zkoumání adherence nás mohou nasměrovat nepřímé ukazatele. Může být odhalena non-adherence ke dříve zmíněné medikaci s dobře měřitelným efektem, nedojde třeba ani k mírnému zlepšení stavu pacienta po nasazení medikace nebo třeba už dříve pacient přiznal non-adherenci u jiného onemocnění. Pak můžeme zkusit non-adherenci ověřit např. testováním koncentrací léčiv v séru a následně informaci využít ke konfrontaci pacienta a opětovné edukaci o důležitosti terapie a důsledcích non-adherence.

3.1 Přímé metody detekce adherence

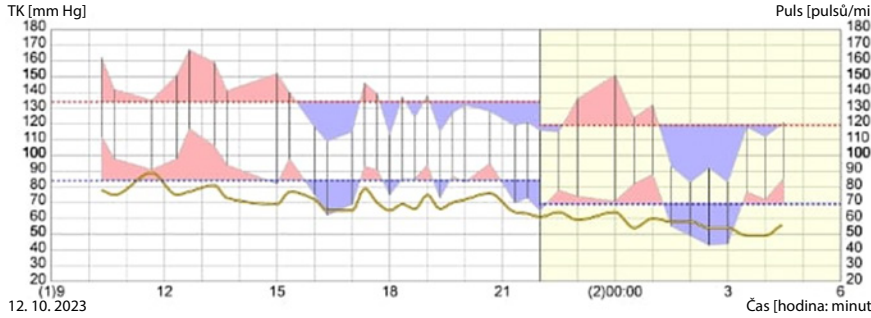
3.1.1 Přímo pozorované užití medikace

Při přímo sledované léčbě jsou léky podávány pod přímým dohledem zdravotnického pracovníka. Tato metoda je náročná na prostředky a vyžaduje hospitalizaci pacienta nebo četné ambulantní kontroly. Pozorování užívání léků k ověření adherence se používá nejčastěji u pacientů s arteriální hypertenzí [27]. U jiných diagnóz je kontrolované užití léků užitečnější v prevenci chyb při podávání léků během hospitalizace než pro stanovení adherence [28]. U arteriální hypertenze je principem užití předepsané medikace pod dohledem zdravotnického personálu (např. při kontrole v ambulanci) s kontrolou krevního tlaku a následně (po několika hodinách) ověření efektu léčby – opětovné

změření tlaku. Alternativou je nasazení ambulantního monitorování krevního tlaku (ABPM) při užití léčiv a měření krevního tlaku po následujících 24 hodin, což přináší další informace. Metoda neumožňuje kontrolu perzistence, ale pouze jednorázové ověření efektu medikace na krevní tlak. Dále jí lze dobře odhalit non-adherenci u silně non-adherentních pacientů, a navíc také pomáhá při nastavení adekvátní antihypertenzní terapie, viz obrázek 3.2a–c. U přímého pozorování je třeba také dobře zvládnout komunikaci s pacientem. Metodou implikujeme, že pacientovi nevěříme.

(a)	Triplixam	10/2,5/10 mg	tbl. p. o.	1–0–0
	Verospiron	25 mg	tbl. p. o.	0–1/2–0
	Bisoprolol	2,5 mg	tbl. p. o.	1–0–0
	Rilmenidin	1 mg	tbl. p. o.	1–0–1
	Zoxon	2 mg	tbl. p. o.	2–1–2
(b)	Triplixam	10/2,5/10 mg	tbl. p. o.	1–0–0
	Verospiron	25 mg	tbl. p. o.	1–0–0

(c) Trendy



Souhrn

12. 10. 2023 8.01 – 13. 10. 2023 4.30

Perioda	Celkový	Den 6.00–21.59	Noc 22.00–5.59
SYS avg (mm Hg)	128 (< 130): normální	135 (< 140): hraniční	115 (< 120): normální
DIA avg (mm Hg)	80 (< 85): hraniční	88 (< 90): hraniční	68 (< 70): normální

Obr. 3.2a–c Ověřená non-adherence při užití ABPM s dohledem nad užitím léků u hypertonika s těžce dekompenzovanou hypertenzí
(a) původní předepsaná medikace – bez efektu na krevní tlak
(b) medikace zvolená při ABPM pod dohledem (redukováno pro obavy ze závažné hypotenze)
(c) výsledek ambulantního měření krevního tlaku pod dohledem nad užitím medikace – došlo k normalizaci krevního tlaku
ABPM – ambulantní monitorování krevního tlaku, DIA avg – průměrný diastolický tlak, SYS avg – průměrný systolický tlak
(vytvořeno autory, zdroj Fakultní nemocnice Ostrava, Integrovaný klinický informační systém /IKIS/, Kardio Pudich s.r.o.)

Studie britských autorů ověřila efekt užití medikace pod dohledem u pacientů s nekontrolovanou hypertenzí. Došlo k normalizaci krevního tlaku u téměř 50 % pacientů, čímž byla prokázaná jejich non-adherence [29]. Metoda může do určité míry fungovat i jako intervence ke zlepšení adherence, ve studii na 56 dříve non-adherentních pacientech se po kontrolovaném podání medikace snížil jejich krevní tlak při ABPM průměrně o 19,5/9,4 mm Hg ($p < 0{,}001$) [27].

3.1.2 Testování sérové koncentrace léčiv

Další přímou metodou testování adherence je sledování sérových koncentrací léčiv. Tuto laboratorní metodu umožnil rozvoj vysoce účinné kapalinové chromatografie a hmotnostní spektrometrie (HPLC-MS), která se používá pro terapeutické monitorování léčiv (TDM) s úzkým terapeutickým rozmezím, ve forenzních případech a také při odhalování dopingu ve sportu [30]. Léky lze detekovat v různých tělesných tekutinách, přičemž nejčastěji se pro klinickou analýzu používá krev (sérum) a v některých případech moč. Výhodou sběru moči je, že je neinvazivní, avšak lze ji použít pouze v případě léčiv, která se močí eliminují. V případě využití HPLC-MS bývá obvykle časově nejnáročnější příprava samotného vzorku. Analyzovanou látku v séru či krvi s přidaným interním standardem je potřeba nejprve pomocí vhodných metod, jako je např. precipitace či extrakce na pevnou fázi (SPE), oddělit od bílkovin v matrici a následně je možné vzorek doupravit např. zkoncentrováním. V konečné fázi je analyt rozpuštěn ve vhodném rozpouštědle a určen k analýze. V budoucnu se nebude třeba omezovat jen na odběr séra či moči, zkoumají se i metody detekce koncentrace antihypertenziv ve vlasech. [31]

Výhodou testování koncentrací léčiv je, že výsledek není ovlivněn hodnocením adherence samotným pacientem. Navíc na rozdíl od jiných objektivních metod, jako je elektronické monitorování léků, neexistuje možnost, že pacient zaznamená otevření krabičky s léky, ale z různých důvodů si ho ve skutečnosti nevezme [32]. Pro příklad využití odběru koncentrací léčiv *ad hoc* v ambulanci viz tabulku 3.2.

Hlavní nevýhodou stanovení hladiny léků jsou vysoké požadavky na prostředky – jak finanční náklady, tak potřeba laboratorního testování vzorků. Další nevýhodou je jednorázový charakter testování adherence. Studie sledování sérových koncentrací jsou nejčastěji koncipovány jako jednorázová měření. To omezuje reálnou výtěžnost získaných informací, protože pacienti nejsou vždy stoprocentně adherentní a prakticky každý čas od času z různých důvodů vynechá dávku. Ke zvýšení spolehlivosti diagnózy by bylo vhodné provádět opakované testy, což by výrazně zvýšilo náklady. Nevýhodou stanovování koncentrací léčiv je i omezená dostupnost. Počty laboratoří stanovujících sérové koncentrace antihypertenziv se ale v poslední době rozšiřují.

Další nevýhodou je, že hodnocení adherence pomocí měření koncentrací léčiv je většinou kvalitativní. Ve studiích nebo v klinické praxi je pacient obvykle považován za non-adherentního pouze tehdy, pokud u něj není detekovatelná měřitelná koncentrace léčiva. Pokud pacient užívá léky nepravidelně nebo v nižších dávkách, než mu byly předepsány, může být léčivo stále zjistitelné. Neexistuje konsenzus ohledně jasných hraničních hodnot (nad nulou), při kterých by měl být pacient považován za adherentního nebo non-adherentního. Je třeba poznamenat, že nepravidelnost užívání léků může být zvýrazněna tzv. fenoménem adherence bílého pláště, kdy blízkost návštěvy

Tab. 3.2 Využití odběru koncentrací léčiv *ad hoc* v ambulanci u pacienta s těžce dekompenzovanou hypertenzí na šestikombinaci antihypertenziv

Farmaka	Terapeutické rozmezí léčiva	Naměřená hladina v séru
nebivolol	1 … 20	1,3
amlodipin	3 … 15	< 1,0
perindopril	80 … 150	< 2,5
perindoprilát	80 … 150	< 2,5
indapamid	130 … 250	< 1,0
spironolakton	50 … 500	< 10,0
doxazosin	10 … 150	< 1,0

Při ambulantní kontrole byla zjištěna dekompenzovaná hypertenze (TK 230/110 mm Hg) na předepsané šestikombinační terapii. Standardně následuje dotaz, zda pacient dnes ráno užil všechny předepsané léky. Potvrdí-li, že ano, přistoupí se k *ad hoc* ambulantnímu odběru krve ke stanovení koncentrace léčiv v séru, která bude vyhodnocena na příští kontrole. V tomto případě odběry prokázaly totální non-adherenci k léčbě, a tím dokázaly, že se jednalo o pseudorezistentní hypertenzi.
(vytvořeno autory, zdroj Fakultní nemocnice Ostrava, Integrovaný klinický informační systém /IKIS/)

lékaře může pacientovi připomenout, aby lék užil, a vést tak k pozitivní detekci léku navzdory delšímu období non-adherence [33]. Podobně se v souvislosti se srdečním selháním může vyskytnout efekt non-adherence bílého pláště ve specifickém případě diuretik. Aby se vyhnuli zvýšené mikci, pacienti často neužívají diuretika před návštěvou lékaře, testování adherence tak může poskytnout nezjistitelné koncentrace diuretik.

Výše zmíněnou nevýhodu lze částečně eliminovat měřením nejenom parentní látky v séru či moči, ale také současnou detekcí metabolitu či metabolitů. Tato metoda je však finančně ještě náročnější a vyžaduje náročnou interpretaci a validaci. Na druhou stranu zde není významně delší časová náročnost z důvodu možnosti simultánní detekce za využití HPLC-MS. Pivoriunas a kol. vyvinuli metodu založenou na simultánní detekci atorvastatinu a metabolitů, která na základě dávkově normalizované naměřené koncentrace umožnila detekovat non-adherentní pacienty lépe než pouze metody založené na detekci léčivé látky [34]. Jinou možností je přístup založený na dávce očekávatelné koncentrace, tzv. dose-related concentration přístup. V tomto případě se stanovuje v krvi pouze léčivo, avšak naměřená koncentrace je porovnána s očekávatelnou koncentrací vypočítanou dle farmakokinetických vlastností látky. Metodika je velmi podobná jednoduchému změření koncentrace léčiva, ale je obohacená o výpočet, který umožňuje i kvantitativní interpretaci. [5]

Ve studii 81 pacientů se srdečním selháním bylo zjištěno, že 79 % bylo adherentních, tj. že všechny vzorky byly pozitivní na léky, které užívali [35]. Zajímavé je, že polovina pacientů podstoupila druhý a třetí odběr během ambulantních kontrol a míra adherence se postupně snížila na 71 %, resp. 66 %. Tento nález je častý u studií zkoumajících perzistenci k terapii v čase a naznačuje, že hodnocení hladin léků pouze jednou nemusí korelovat s dlouhodobou adherencí pacientů.

3.1.3 Biomarkery a klinická odezva

Další přímou metodou hodnocení adherence je měření biomarkerů. Například u dyslipidemie lze jednoduše změřit pokles hladiny cholesterolu po zahájení léčby statiny, zatímco u non-adherentních pacientů k žádnému poklesu hladiny cholesterolu nedojde.

U arteriální hypertenze existuje ještě jednodušší neinvazivní test – měření krevního tlaku. Při nasazení antihypertenziv lze očekávat u většiny pacientů zlepšení kompenzace krevního tlaku. Dosažení normotenzních hodnot nemusí platit v případě rezistentních hypertoniků a v případech sekundární hypertenze, ale obvykle dojde alespoň ke zlepšení. Nedojde-li po přidání 2 různých synergicky působících antihypertenziv k poklesu systolického krevního tlaku alespoň o 10 mm Hg, je non-adherence pravděpodobná [36]. Kromě vlivu na samotný krevní tlak se lze orientovat i dle dalších efektů léčiv, např. podle tepové frekvence v případě užívání betablokátorů. Pacienti užívající betablokátor s klidovou tepovou frekvencí v ordinaci > 75/min jsou velmi pravděpodobně non-adherentní (se senzitivitou 62,6 % a specificitou 86,8 %), hraniční hodnota je o něco vyšší u nebivololu, 82/min [37].

V laboratorních parametrech lze např. sledovat hodnotu kalemie po nasazení antagonistů mineralokortikoidních receptorů, kdy očekáváme vzestup hladiny draslíku nebo normalizaci z hypokalemie. Pokles hladiny draslíku můžeme pozorovat po nasazení kličkových nebo thiazidových diuretik**.** Užívání některých léků může být naopak asociováno s rozvojem nežádoucí hyponatremie. V některých případech lze i pozorovat vzestup hodnoty reninu po nasazení léků blokujících systém aldosteron-renin a diuretik. Dále bývá známý vzestup hladiny kyseliny močové po nasazení diuretik.

Ke zhodnocení dlouhodobého užívání terapie můžeme sledovat kýžený efekt předepsaného léku – v případě hypertenze zejména regresi orgánového postižení po korekci krevního tlaku (ústup či zmírnění hypertrofie LK, regrese albuminurie či proteinurie, zmírnění nálezu na očním pozadí, stabilizace chronické renální insuficience) apod. Tyto orgánové změny se zpravidla dostavují nejdříve po několika měsících adekvátní léčby onemocnění, proto např. v případě hypertrofie LK nemá smysl provádět kontrolní vyšetření dříve než za 6–12 měsíců. U albuminurie se efekt zlepšení krevního tlaku může projevit v její regresi dříve, již za několik týdnů až měsíců.

Bohužel podobný jednotný biomarker zatím neexistuje pro velkou část chronických, nejen kardiovaskulárních onemocnění, např. pro pacienty se srdečním selháním. Někdy lze alespoň použít zástupné, třeba jen kvalitativní parametry, např. detekci glykosurie u terapie SGLT2 inhibitory, viz kapitolu 7 o adherenci u srdečního selhání.

3.2 Nepřímé metody detekce adherence

3.2.1 Metody založené na sebehodnocení adherence pacientem

Základní metodou hodnocení adherence pacienta k medikaci je rozhovor pacienta s lékařem během vyšetření. Většina pravidelných kontrol zahrnuje dotaz lékaře, zda pacient užívá léky tak, jak má. Nicméně z dostupných důkazů vyplývá, že lékaři nemohou předpovědět, zda je pacient adherentní. Dokonce i u praktických lékařů a jejich dlouhodobých pacientů existuje malá shoda mezi adherencí uváděnou pacientem a odhadnutou jeho lékařem [38]. U chronických onemocnění se senzitivita hodnocení

adherence lékařem pohybuje mezi 24 a 62 %. Například ve studii 1064 rezistentních hypertoniků lékař správně určil pacienta jako non-adherentního jen ve 45 %, adherence byla ověřena pomocí záznamů o vyzvednutí léků, non-adherentní pacienti si nevyzvedli léky, autoři konstatovali, že je efektivnější si hodit mincí. [39]

Senzitivita je vyšší, pokud se nespokojíme jen s prostým dotazem „Berete všechny léky?", na který se dá prostě odpovědět ano/ne. Měli bychom se snažit položit více cílených dotazů a očekávat rozvinutou odpověď [40]. Hodnocení adherence dle anamnézy silně závisí na zkušenostech vyšetřujícího a neméně zásadní je důvěra ve vztahu lékař – pacient. Je velmi snadné zjistit validní informace od pacienta, který nám důvěřuje, a je to naopak prakticky nemožné u toho, který v nás důvěru nemá. Očekáváme přiměřené odpovědi bez výrazné latence s konkrétními informacemi: pacient léky vyjmenuje, případně ukáže seznam/balení, zmíní např. častější močení po diuretic ích a mnohdy přizná, že 1–2× měsíčně zapomene. U tohoto pacienta můžeme očekávat spíše lepší adherenci. Pozor ale u pacientů, kteří zarputile trvají na 100% užívání předepsané medikace vícečetné kombinace antihypertenziv, u nichž nedošlo k poklesu krevního tlaku a stále je hypertenze (doma nebo v ambulanci) těžce dekompenzována – non-adherence je u nich velmi pravděpodobná.

Metody sebehodnocení mají dvě hlavní nevýhody. Za prvé – závisí na schopnosti pacienta přesně si vybavit požadované informace, tzv. **recall bias**. Za druhé – pacient nemusí být ochoten poskytnout zcela přesné informace a může nadhodnocovat svou adherenci, aby se vyhnul složitému rozhovoru s lékařem, tzv. **social desirability bias**. Kvůli těmto nevýhodám metody sebehodnocení nadhodnocují adherenci [41]. Na druhou stranu tyto metody nepřinášejí prakticky žádné náklady navíc.

Nadto podle některých dostupných dat lze na základě jediné otázky předpovědět jak celkovou úmrtnost, tak hospitalizaci ze všech příčin. Wu a kol. zaznamenali odpovědi 592 pacientů na otázku „Kolikrát jste za posledních 7 dní vynechal/a dávku některého ze svých léků na srdce?" Pacienti, kteří odpověděli, že nezapomněli ani jednou, byli označeni jako adherentní skupina, zatímco ti, kteří vynechali alespoň jednou, byli označeni jako kontrolní skupina. U adherentních pacientů byl primární ukazatel 0,71 příhod za rok, zatímco u neadherentních pacientů 0,86 příhod za rok [42]. Stejný autor však provedl dřívější studii na vzorku 134 pacientů a zjistil, že klinická otázka „Jak často jste v posledních čtyřech týdnech užíval/a léky podle předpisu (včas, bez vynechání dávek)?" nepředpovídala prognózu [43]. To naznačuje, že užitečnost tohoto typu otázek se liší v závislosti na délce doby, na kterou je pacient dotazován, a na přesné formulaci otázky [41].

Dalším typem sebehodnoticí metody měření adherence jsou pacientské deníky. Vedení deníku, do kterého si pacient zapisuje symptomy, hmotnost a léky, podporuje větší zapojení pacienta do procesu rozhodování o jeho nemoci, a tím i lepší adherenci nejen k medikaci, ale i k léčebným opatřením obecně. Park a kol. sledovali 393 pacientů po dobu 24 měsíců a zjistili, že pacienti, kteří častěji vyplňovali standardizované deníky o své nemoci, měli o 68 % nižší celkovou mortalitu [44]. Podobně Jones a kol. ve studii na 216 pacientech ukázali, že větší adherence k psaní deníku (a z toho plynoucí větší adherence k medikaci a životnímu stylu) byla spojena s 63% snížením počtu hospitalizací pro dekompenzaci srdečního selhání během jednoho roku sledování [45]. Jednou z výhod této metody je, že poskytuje značné množství údajů, které mohou být s pacientem diskutovány při následné kontrole. Nevýhody jsou podobné jako u jiných sebehodnoticích metod. Recall-bias je však omezen tím, že pacient si užívání léků přímo zapisuje. [46]

Vážení čtenáři, právě jste dočetli ukázku z knihy Adherence k medikaci kardiovaskulárních onemocnění v praxi**.**
Pokud se Vám ukázka líbila, na našem webu si můžete zakoupit celou knihu.