

Wersja 1.0



## **COMPLIANCE W TERAPII ASTMY ORAZ PRZEWLEKŁEJ OBTURACYJNEJ CHOROBY PŁUC (POCHP)**

Elżbieta Łukomska  
Monika Mikita-Gądek  
Dominika Krawczuk  
Patrycja Niemczyk-Szechowska  
Monika Małowicka  
Przemysław Ryś

## **HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa**

ul. Starowiślna 17/3  
31-038 Kraków  
Tel.: +48 (0) 12 421-88-32;  
Faks: +48 (0) 12 395-38-32  
www.hta.pl

Projekt zakończono: 17 czerwca 2019 r.

### Autorzy:

Elżbieta Łukomska	nadzorowanie i koordynowanie prac, selekcja i analiza doniesień naukowych, charakterystyki badań włączonych do analizy
Monika Mikita-Gądek	selekcja i analiza doniesień naukowych, charakterystyki badań włączonych do analizy
Dominika Krawczuk	problem zdrowotny, wprowadzenie do tematyki <i>compliance</i> , selekcja i analiza doniesień naukowych, charakterystyki badań włączonych do analizy
Patrycja Niemczyk-Szechowska	metodyka, selekcja i analiza doniesień naukowych, charakterystyki badań włączonych do analizy

Zgodnie z procedurami firmy HTA Consulting analizę poddano wewnętrznej kontroli jakości w następujących obszarach:

Kontrola merytoryczna: Przemysław Ryś, Monika Małowicka

Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach, jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego fragmentów wymaga zgody właściciela praw majątkowych oraz podania źródła.

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

**GSK Services Sp. z o.o.**  
ul. Rzymowskiego 53  
02-697 Warszawa

# Spis treści

<b>INDEKS SKRÓTÓW .....</b>	<b>5</b>
<b>STRESZCZENIE .....</b>	<b>7</b>
<b>WSTĘP .....</b>	<b>10</b>
<b>CZĘŚĆ I STOSOWANIE SIĘ PACJENTÓW DO ZASAD LECZENIA – WPROWADZENIE .....</b>	<b>12</b>
<b>1. WAGA PROBLEMU ZDROWOTNEGO .....</b>	<b>13</b>
<b>2. TERMINOLOGIA (<i>ADHERENCE, COMPLIANCE, PERSISTENCE, CONCORDANCE</i>) .....</b>	<b>15</b>
<b>3. CZYNNIKI WPLYWAJĄCE NA STOPIEŃ PRZESTRZEGANIA ZALECEŃ TERAPEUTYCZNYCH .....</b>	<b>17</b>
<b>4. PRZYCZYNY NISKIEGO STOPNIA <i>COMPLIANCE</i> U PACJENTÓW Z ASTMĄ I POChP .....</b>	<b>19</b>
<b>5. SPOSOBY POMIARU I OPISYWANIA <i>COMPLIANCE</i> .....</b>	<b>22</b>
5.1. Metody bezpośrednie i pośrednie pomiaru <i>compliance</i> .....	22
5.2. Ilościowa ocena stopnia <i>compliance</i> .....	23
<b>6. KONSEKWENCJE NISKIEGO POZIOMU <i>COMPLIANCE</i> .....</b>	<b>24</b>
<b>7. STRATEGIE POPRAWY STOPNIA <i>COMPLIANCE</i> .....</b>	<b>26</b>
<b>CZĘŚĆ II PRZEGLĄD AKTUALNYCH DONIESIEŃ NAUKOWYCH DOTYCZĄCYCH <i>COMPLIANCE</i> .....</b>	<b>28</b>
<b>1. METODYKA .....</b>	<b>29</b>
<b>2. PODSUMOWANIE NAJWAŻNIEJSZYCH WYNIKÓW PRZEGLĄDU LITERATURY .....</b>	<b>31</b>
<b>3. SZEGÓŁOWE WYNIKI PRZEGLĄDU LITERATURY .....</b>	<b>38</b>
3.1. Wpływ poziomu <i>compliance</i> na kontrolę choroby i wyniki terapii .....	38
3.1.1. Zależność pomiędzy poziomem <i>compliance</i> i kontrolą astmy .....	43
3.1.2. Zależność pomiędzy <i>compliance</i> i zaostrzeniami POChP .....	59
3.1.3. Zależność pomiędzy <i>compliance</i> i zdolnością do pracy/nauki (astma/POChP) .....	67
3.1.4. Podsumowanie i wnioski .....	71
3.2. Wpływ poziomu <i>compliance</i> na koszty związane z chorobą .....	72
3.2.1. Zależność pomiędzy poziomem <i>compliance</i> a kosztami związanymi z astmą .....	72
3.2.2. Zależność pomiędzy poziomem <i>compliance</i> a kosztami związanymi z POChP .....	76
3.2.3. Podsumowanie i wnioski .....	82
3.3. Wpływ wybranych czynników na poziom <i>compliance</i> .....	83
3.3.1. Metodyka przeprowadzanych badań a raportowany poziom <i>compliance</i> .....	83

---

3.3.2.	Wpływ stosowanego schematu leczenia na poziom <i>compliance</i> .....	90
3.3.3.	Poziom <i>compliance</i> w zależności od metody pomiaru (metoda obiektywna vs metoda subiektywna) .....	105
3.3.4.	Zależność pomiędzy wiekiem chorego a poziomem <i>compliance</i> .....	109
3.3.5.	Podsumowanie i wnioski .....	116
<b>4.</b>	<b>BIBLIOGRAFIA .....</b>	<b>118</b>
<b>5.</b>	<b>SPIS TABEL .....</b>	<b>123</b>
<b>6.</b>	<b>SPIS RYSUNKÓW .....</b>	<b>125</b>
<b>ANEKS A.</b>	<b>CHARAKTERYSTYKI BADAŃ WŁĄCZONYCH DO ANALIZY .....</b>	<b>127</b>
A.1.	Podstawowa charakterystyka badań .....	128
A.2.	Definicje stosowania się do zaleceń terapeutycznych .....	136

## Indeks skrótów

<b>ACQ</b>	Kwestionariusz oceny stopnia <i>compliance</i> ( <i>Asthma Compliance Questionnaire</i> )
<b>ACT</b>	Test kontroli astmy ( <i>Asthma Control Test</i> )
<b>AMR</b>	Wskaźnik wykorzystania leków na astmę ( <i>Asthma Medication Ratio</i> )
<b>BID</b>	Dawkowanie 2 x / doba
<b>CI</b>	Przedział ufności ( <i>Confidence interval</i> )
<b>CMA</b>	Liczba dni z nieprzerwanym dostępem do leku ( <i>Continuous, multiple-interval measure of medication availability</i> )
<b>CMG</b>	Liczba dni przerwy w dostępie do leku ( <i>Continuous, multiple-interval measure of medication gaps</i> )
<b>CS</b>	Kortykosteroidy ( <i>Corticosteroids</i> )
<b>DPI</b>	Inhalator proszkowy ( <i>Dry powder inhaler</i> )
<b>FEV1</b>	Natężona pojemność wydechowa pierwszosekundowa ( <i>Forced Expiratory Volume in 1 second</i> )
<b>FSC</b>	Terapia złożona z flutykazonu / salmeterolu
<b>GINA</b>	Globalna Inicjatywa Zwalczania Astmy ( <i>Global Initiative for Asthma</i> )
<b>HR</b>	Hazard względny ( <i>Hazard Ratio</i> )
<b>ICS</b>	Wziewne glikokortykosteroidy ( <i>Inhaled corticosteroids</i> )
<b>LABA</b>	Długodziałające $\beta_2$ -agonisty ( <i>Long-acting <math>\beta_2</math>-agonists</i> )
<b>LAMA</b>	Długodziałające antagonisty receptora muskarynowego ( <i>Long-acting muscarinic antagonists</i> )
<b>LI</b>	Inhibitor leukotrienu ( <i>Leukotriene inhibitors</i> )
<b>LTRA</b>	Antagonisty receptora leukotrienowego ( <i>Leukotriene receptor antagonists</i> )
<b>MARS</b>	Skala oceny poziomu <i>adherence</i> ( <i>Medication Adherence Report Scale</i> )
<b>MDI</b>	Inhalator ciśnieniowy z dozownikiem ( <i>Pressurised metered-dose inhaler</i> )
<b>MMAS</b>	Skala oceny poziomu <i>adherence</i> Morisky'ego ( <i>Morisky Medication Adherence Scale</i> )

---

<b>MPR</b>	Współczynnik posiadania leku ( <i>Medication Possession Ratio</i> )
<b>N</b>	Liczba pacjentów
<b>OB</b>	Badanie obserwacyjne
<b>OCS</b>	Doustne glikokortykosteroidy ( <i>Oral corticosteroids</i> )
<b>OIOM</b>	Oddział Intensywnej Opieki Medycznej
<b>OR</b>	Iloraz szans ( <i>Odds ratio</i> )
<b>p</b>	Poziom istotności statystycznej (wartość p)
<b>PDC</b>	Odsetek dni z dostępem do leku ( <i>Proportion of Days Covered</i> )
<b>PEF</b>	Szczytowy przepływ wydechowy ( <i>Peak expiratory flow</i> )
<b>POChP</b>	Przewlekła obturacyjna choroba płuc ( <i>Chronic Obstructive Pulmonary Disease</i> )
<b>QD</b>	Dawkowanie 1 x / doba
<b>QID</b>	Dawkowanie 4 x / doba
<b>r.ż.</b>	Rok życia
<b>RCT</b>	Randomizowane badanie(a) kliniczne ( <i>Randomized controlled trial(s)</i> )
<b>RR</b>	Iloraz częstości ( <i>Rate Ratio</i> )
<b>SABA</b>	Krótkodziałające $\beta_2$ -agonisty ( <i>Short-acting <math>\beta_2</math>-agonists</i> )
<b>SAMA</b>	Krótkodziałające antagonisty receptora muskarynowego ( <i>Short-acting muscarinic antagonists</i> )
<b>SOR</b>	Szpitalny Oddział Ratunkowy
<b>TID</b>	Dawkowanie 3 x / doba
<b>TIO</b>	Tiotropium

# Streszczenie

## ■ Wstęp

Astma i przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) stanowią dwie główne przyczyny chorobowości i śmiertelności na świecie z powodu przewlekłych chorób układu oddechowego [1]. Z uwagi, iż są to choroby przewlekłe, wymagają stosowania terapii długoterminowo, zwykle do końca życia [2]. Pacjenci mają obecnie dostęp do szerokiej gamy efektywnych terapii, których skuteczność została potwierdzona w licznych badaniach eksperymentalnych [3, 4]. Niestety, pomimo dostępności tych terapii problem braku kontroli wspomnianych chorób wciąż występuje w rzeczywistej praktyce klinicznej [5–8]. Jedną z przyczyn takiego stanu jest brak przestrzegania zaleceń terapeutycznych. Stosowanie leków zgodnie z zaleceniami lekarza (tzw. *compliance*) jest warunkiem powodzenia terapii chorób przewlekłych.

Konsekwencje nieprzestrzegania zaleceń terapeutycznych mogą być znaczące i obejmować:

- zmniejszenie efektu terapeutycznego związanego ze stosowaniem leków,
- zwiększenie liczby hospitalizacji w związku z chorobą,
- wzrost śmiertelności,
- spadek poziomu jakości życia
- obniżenie produktywności w pracy / braki w wykształceniu,
- wzrost kosztów leczenia [9, 10].

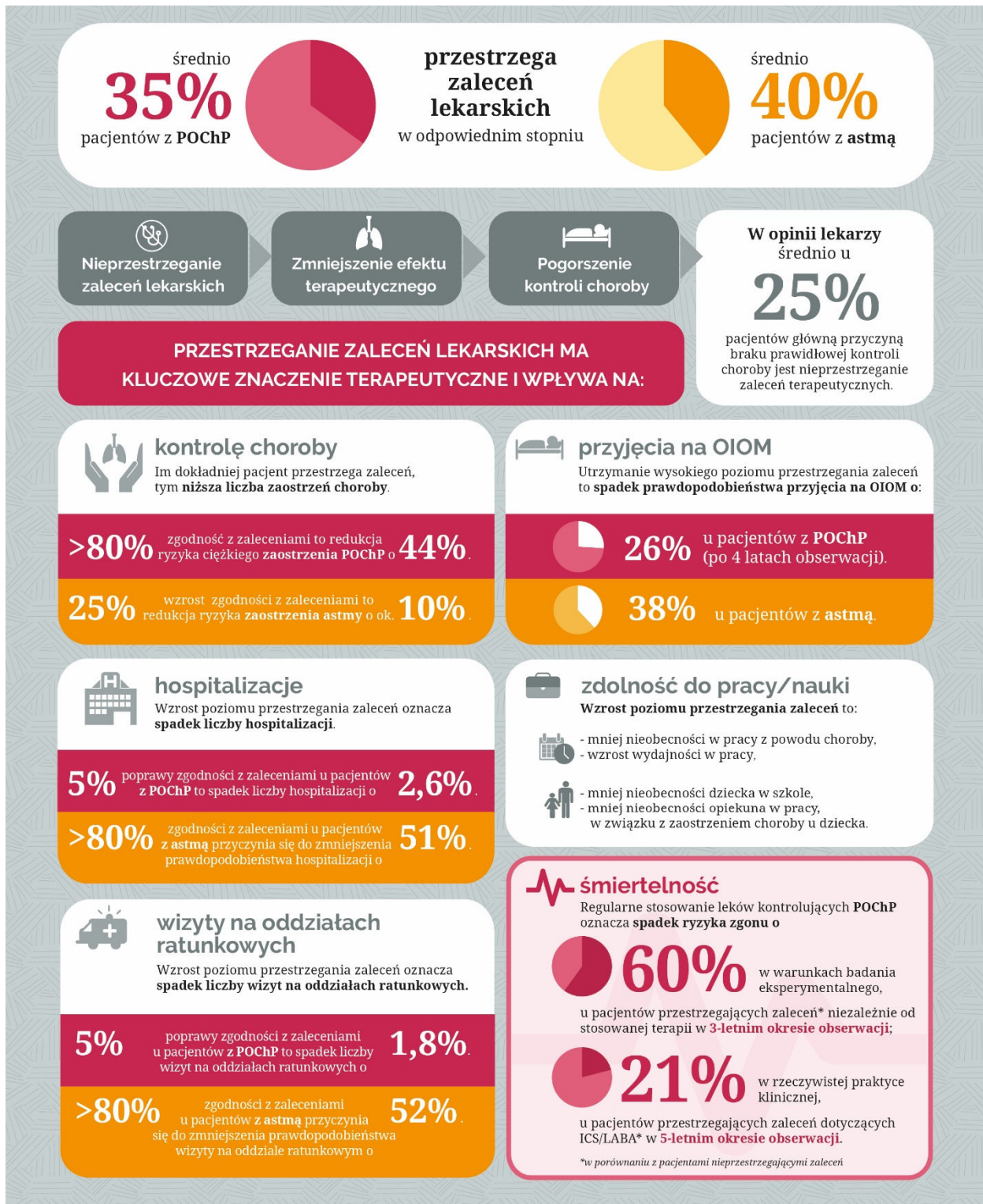
## ■ Cel analizy

Celem niniejszej analizy był przegląd literatury naukowej dotyczącej problematyki stosowania się do zaleceń lekarza (*compliance*) w terapii dwóch najczęściej występujących przewlekłych schorzeń układu oddechowego, tj. astmy oraz POChP.

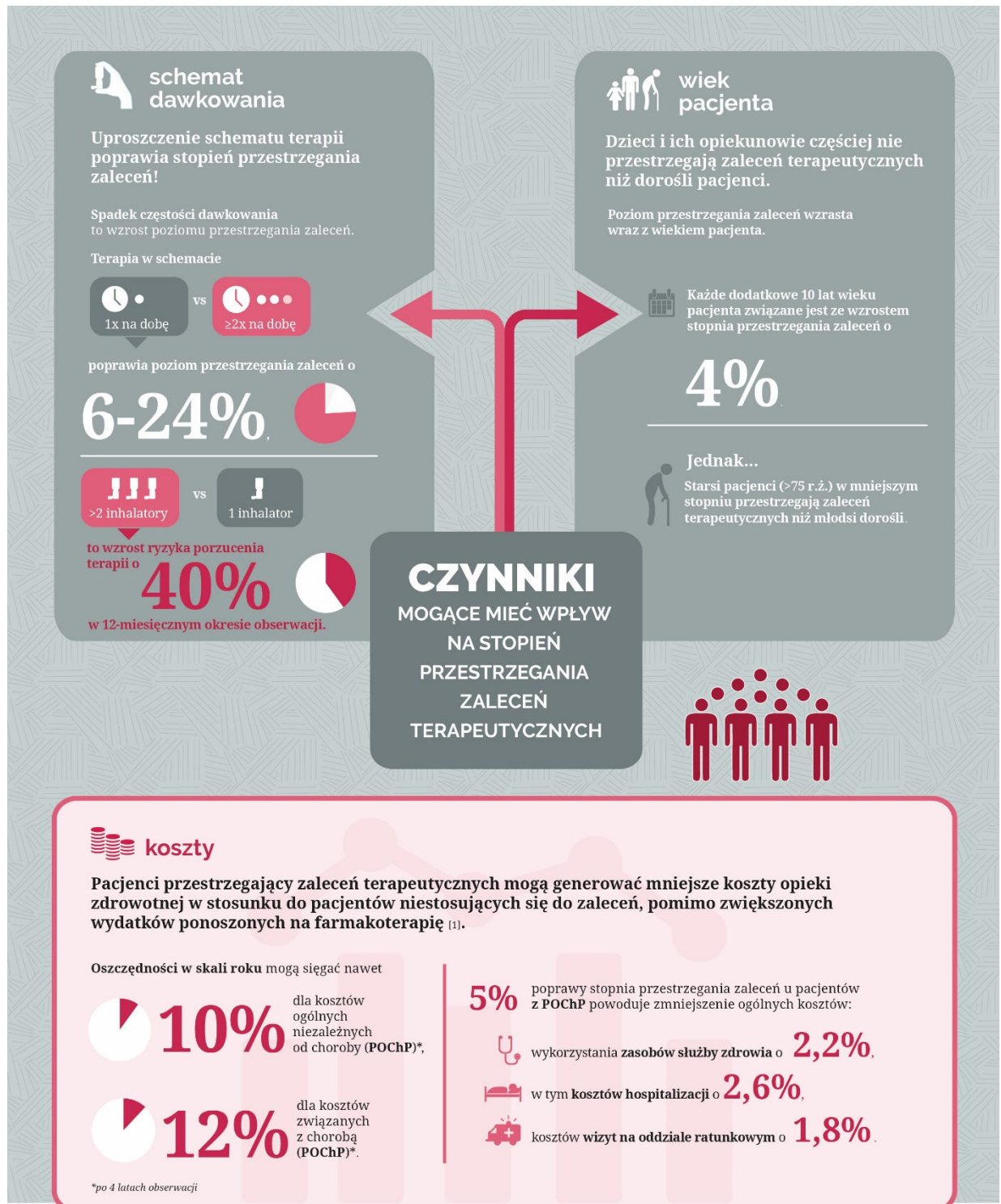
Temat analizowano dwuwymiarowo. Z jednej strony, w ramach analizy oceniano wpływ *compliance* na kontrolę choroby i wyniki terapii oraz koszty związane z chorobą. Z drugiej, analizowano wpływ wybranych czynników (metodyki badań, schematu dawkowania leków, metody oceny *compliance* i wieku chorego) na *compliance*.

## ■ Najważniejsze wyniki przeglądu aktualnych doniesień naukowych dotyczących *compliance*

Na kolejnych dwóch stronach zestawiono najważniejsze wyniki przeglądu aktualnych doniesień naukowych dotyczących *compliance* – wszystkie zaprezentowane dane przedstawiono szczegółowo w części II, rozdz. 3 niniejszego opracowania.







## Wstęp

Astma i przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) stanowią dwie główne przyczyny chorobowości i śmiertelności na świecie z powodu przewlekłych chorób układu oddechowego [1]. Z uwagi, iż są to choroby przewlekłe, wymagają stosowania terapii długoterminowo, zwykle do końca życia [2]. Pacjenci mają obecnie dostęp do szerokiej gamy efektywnych terapii, których skuteczność została potwierdzona w licznych badaniach eksperymentalnych [3, 4]. Niestety, pomimo dostępności tych terapii problem braku kontroli wspomnianych chorób wciąż występuje w rzeczywistej praktyce klinicznej [5–8]. Rozbieżność pomiędzy efektami terapeutycznymi uzyskiwanymi w badaniach klinicznych a realną praktyką tłumaczy się przede wszystkim tym, iż badania eksperymentalne obejmują wysoce wyselekcjonowane populacje pacjentów, okres obserwacji zwykle jest stosunkowo krótki, a zarówno przebieg badania, jak i sam pacjent podlegają ścisłemu monitorowaniu. Wymienione czynniki powodują, że w warunkach badania klinicznego poziom przestrzegania zaleceń terapeutycznych jest wysoki, przekraczający 80%. Z kolei w codziennej praktyce klinicznej, gdzie pacjenci są mocno zróżnicowani, podobnie jak standardy opieki medycznej, stopień zgodności z zaleceniami lekarskimi jest dużo niższy, nieprzekraczający 40%, co przekłada się na gorsze niż zakładane efekty zdrowotne [6–50].

### Cel analizy

Celem niniejszej analizy był przegląd literatury naukowej dotyczącej problematyki stosowania się do zaleceń lekarza (*compliance*) w terapii dwóch najczęściej występujących przewlekłych schorzeń układu oddechowego, tj. astmy oraz przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP).

W ramach analizy oceniano wpływ stopnia *compliance* na:

- kontrolę choroby,
- wyniki terapii,
- koszty związane z chorobą.

Ponadto analizowano wpływ wybranych czynników (metodyki badań, schematu dawkowania leków, metody oceny *compliance* i wieku chorego) na poziom *compliance*.

### Układ opracowania

Niniejszy dokument składa się z dwóch głównych części. Pierwsza część służy wprowadzeniu do tematu i obejmuje ogólne zagadnienia dotyczące problemu *compliance*, w tym m.in. kwestie definicyjne, terminologiczne i metodyczne. Druga część raportu to część zasadnicza, przedstawiająca

wyniki dogłębnego przeglądu literatury na temat *compliance* w POChP i astmie. W szczególności uwzględniono następujące zagadnienia:

1. Wpływ poziomu *compliance* na kontrolę choroby i wyniki terapii.
2. Wpływ poziomu *compliance* na koszty związane z chorobą.
3. Wpływ wybranych czynników na poziom *compliance*:
  - a. Metodyka badań – poziom *compliance* w badaniach randomizowanych i obserwacyjnych.
  - b. Schemat dawkowania leków.
  - c. Metoda oceny *compliance* – subiektywna vs obiektywna.
  - d. Wiek chorego.

Układ niniejszego dokumentu przedstawiono na poniższym schemacie:





## **CZĘŚĆ I**

### **Stosowanie się pacjentów do zasad leczenia – wprowadzenie**

# 1. Waga problemu zdrowotnego

**Astma oskrzelowa** jest przewlekłym stanem zapalnym dróg oddechowych związanym z nadreaktywnością oskrzeli. Wiodącymi objawami astmy są kaszel, świsty przy oddychaniu, uczucie ciężaru w klatce piersiowej i duszności, pojawiające się głównie przy wysiłku, w nocy i po kontakcie z alergenami lub czynnikami podrażniającymi drogi oddechowe [2, 11].

Astma zaczyna się zwykle przed 5. r.ż. i ma zmienny charakter, z okresami zaostrzeń i remisji. Choroba ta jest jedną z najczęstszych chorób przewlekłych – w Polsce cierpi na nią ponad 3 mln osób [2, 11].

**Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP)** cechuje się utwalonym postępującym ograniczeniem przepływu powietrza przez dolne drogi oddechowe. Choroba ta jest związana z nadmierną reakcją zapalną w oskrzelach i płucach w odpowiedzi na szkodliwe działanie gazów i pyłów [12].

POChP poddaje się profilaktyce i leczeniu, a wpływ na przebieg choroby mają jej zaostrzenia oraz obecność chorób współistniejących. POChP występuje przede wszystkim u osób powyżej 40 r.ż., palących papierosy od wielu lat lub narażonych na środowiskowe zanieczyszczenia powietrza. Objawami choroby są kaszel i wykrztuszanie plwociny (zazwyczaj rano), a dolegliwości te utrzymują się przez wiele lat. Chorzy odczuwają także duszność, która w początkowym stadium choroby występuje jedynie podczas wysiłku fizycznego, jednak z czasem dolegliwość ta narasta i może być odczuwana także podczas spoczynku. Chorobie może towarzyszyć również świszczący oddech oraz uczucie ciasnoty w klatce piersiowej [12].

Częstość POChP, u badanych powyżej 40. roku życia potwierdzona badaniem spirometrycznym, wynosi ok. 9%. Szacuje się jednak, że w Polsce około 80% chorych na POChP znajduje się w łagodnym lub umiarkowanym stadium choroby i często poostaje bez ostatecznego rozpoznania [12].

Ze względu na przewlekły charakter tych chorób **w obu przypadkach celem leczenia jest spowolnienie postępu choroby, zmniejszenie objawów wpływających na pogorszenie jakości życia chorego, zapobieganie oraz leczenie zaostrzeń i powikłań choroby, które w skrajnych przypadkach mogą prowadzić do inwalidztwa lub zgonu** [3, 4]. W przypadku nieodpowiedniej kontroli choroby, zarówno chorzy na astmę, jak i POChP mogą doświadczać znacznego ograniczenia funkcjonowania fizycznego, społecznego i zawodowego, co wiąże się ze znacznymi kosztami pośrednimi [13, 14].

Zarówno w terapii astmy, jak i POChP wymagane jest przyjmowanie leków codziennie, długoterminowo. Preferowaną formą terapii obu chorób jest leczenie wziewne. Istnieje kilka rodzajów

inhalatorów, a każdy wymaga różnej techniki inhalacji. **Prawidłowa technika inhalacji warunkuje natomiast powodzenie terapii.** Trudności związane z prawidłowym użyciem inhalatora mogą powodować niechęć pacjentów do terapii, a w konsekwencji przyczyniać się do pomijania dawek lub zaprzestania stosowania leczenia. Należy przy tym podkreślić, że **niekiedy pacjenci wymagają zastosowania kilku rodzajów inhalatorów, co dodatkowo komplikuje sytuację chorego. Istnieje bowiem zależność, że im dłuższe i bardziej skomplikowane leczenie, tym mniejszy jest stopień przestrzegania zaleceń terapeutycznych,** co stanowi istotny problem w przypadku przewlekłych chorób, jakimi są astma i POChP [15, 16]. Należy również pamiętać, iż chorzy na POChP to z reguły osoby starsze i przyjmujące większą liczbę leków w związku ze swoimi schorzeniami, co również jest czynnikiem przyczyniającym się do niestosowania się do zaleceń. Pacjenci, którzy zażywają wiele różnych leków, spośród których każdy ma inny schemat dawkowania, często bywają bowiem sfrustrowani, co prowadzi do pomijania przez nich dawek. Podeszły wiek pacjentów jest także związany z pogorszeniem zdolności poznawczych (w szczególności z problemami z pamięcią), trudnościami z przeczytaniem drobnego druku na ulotkach leków i otwarciem pojemnika z lekami, co może prowadzić do nieprzestrzegania zaleceń dotyczących prowadzenia terapii [17, 18].

Powyższe czynniki powodują, że w przypadku astmy i POChP, które wymagają regularnego przyjmowania leków i przestrzegania zaleceń terapeutycznych, wciąż obserwuje się brak kontroli wspomnianych chorób pomimo dostępności do skutecznych terapii. Na wagę problemu wskazuje fakt, iż choroby płuc, wśród których POChP jest najczęściej spotykaną, w 2017 roku były trzecią przyczyną zgonów w Polsce [19].

## 2. Terminologia (*adherence, compliance, persistence, concordance*)

Nieprzestrzeganie zaleceń terapeutycznych otrzymanych od lekarza jest zjawiskiem, które – jak każde z zachowań ludzkich – ma wiele różnych odmian i niełatwo poddaje się opisowi, a tym bardziej kwantyfikacji. W literaturze fachowej funkcjonuje szereg pojęć opisujących to zjawisko, jednak stosowana terminologia bywa niejednoznaczna, co w konsekwencji utrudnia porównywanie badań naukowych. W języku angielskim funkcjonują cztery podstawowe pojęcia wykorzystywane w celu opisanego zachowań pacjenta w odniesieniu do przestrzegania zaleceń lekarskich: *adherence* (współpraca), *compliance* (zgodność), *persistence* (wytrwałość) oraz *concordance* (porozumienie) [4].

W języku polskim brak jest powszechnie przyjętych i ustandaryzowanych terminów stanowiących odpowiedniki tych funkcjonujących w języku angielskim, a przedstawione tutaj tłumaczenia nie są formalnie obowiązujące. W związku z tym, na potrzeby niniejszego dokumentu, postanowiono zachować terminologię pochodzącą z języka angielskiego.

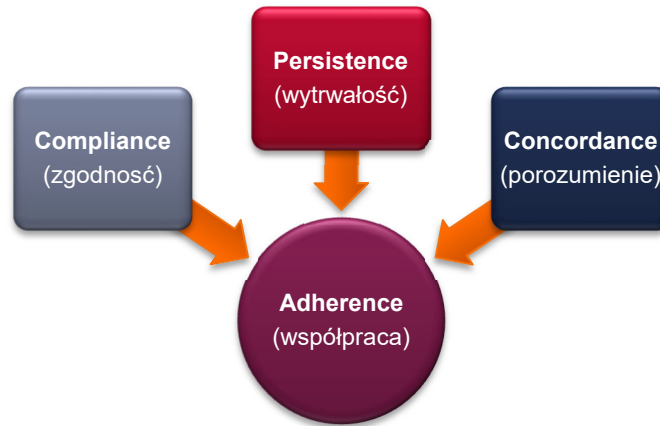
Na poniższym rysunku (Rysunek 1) przedstawiono przyjęte w niniejszym dokumencie definicje dla każdego z wymienionych terminów.

**Rysunek 1.**  
Definicje pojęć opisujących zachowanie pacjenta w odniesieniu do przestrzegania zaleceń lekarskich [11, 20, 21]

<b>Adherence</b> (współpraca)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zakres, w jakim zachowanie pacjenta pozostaje zgodne z zaakceptowanymi przez niego zaleceniami medycznymi w odniesieniu do przyjmowania leków, przestrzegania diety oraz modyfikacji stylu życia.</li> </ul>
<b>Compliance</b> (zgodność)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zakres, w jakim pacjent przestrzega dawki i czasu przyjęcia leku zgodnie ze zleconym schematem.</li> </ul>
<b>Persistence</b> (wytrwałość)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Czas, przez jaki chory przyjmuje leki, od rozpoczęcia zaleczonej terapii do chwili jej przerwania lub odsetek pacjentów stosujących leczenie w określonym przedziale czasowym bez przerwy w terapii.</li> </ul>
<b>Concordance</b> (porozumienie)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Porozumienie pacjenta i lekarza w dokonaniu wyboru terapii i współodpowiedzialność za podejmowane decyzje terapeutyczne.</li> </ul>

Termin *adherence* jest najszerszym pojęciem spośród wymienionych i całościowo opisuje pozostałe zjawiska, czyli *compliance*, *persistence* oraz *concordance* (Rysunek 2).

**Rysunek 2.**  
Zależność pomiędzy *adherence*, *compliance*, *persistence* i *concordance* [20]



Mimo różnic w definicjach, autorzy publikacji często zamiennie stosują terminy przedstawione powyżej, dlatego też przy analizie doniesień naukowych każdorazowo należy zwracać uwagę na przyjętą w danym badaniu definicję opisującą stosowanie się do zaleceń. Szczególnie często zdarza się sytuacja, w której terminy *adherence* i *compliance* stosowane są zamiennie, nawet w obrębie jednej publikacji.



### 3. Czynniki wpływające na stopień przestrzegania zaleceń terapeutycznych

O stopniu przestrzegania zaleceń terapeutycznych decyduje wiele czynników zależnych od indywidualnej charakterystyki danego pacjenta, ale także od otaczającego go środowiska, rodzaju terapii oraz stopnia współpracy między lekarzem a pacjentem (Rysunek 3) [17].

**Rysunek 3.**  
Czynniki wpływające na współpracę pacjenta w zakresie prowadzonej terapii [17]



Prawidłowe przestrzeganie zaleceń terapeutycznych zależy od czterech kluczowych etapów procesu leczniczego (Rysunek 4). Na każdym z nich mogą występować przeszkody, w wyniku których nieprzestrzeganie zaleceń terapeutycznych przyjmuje różne formy. Najczęściej występującymi i zarazem najważniejszymi formami nieprzestrzegania zaleceń terapeutycznych są: pomijanie pojedynczych dawek leków oraz przedwczesne zakończenie terapii [22].

**Rysunek 4.**  
**Kluczowe etapy procesu leczniczego, na których może wystąpić nieprzestrzeganie zaleceń terapeutycznych [22]**



Wysoki poziom *compliance* uzyskuje się na oddziałach szpitalnych, gdzie obowiązuje procedura codziennego zażywania leków, uniemożliwiająca pominięcie dawki. Ponadto, leki otrzymywane w szpitalu są bezpłatne. W tych warunkach poziom *compliance* jest wysoki i często osiąga poziom 90%–100%. Tak duże wartości są jednak bardzo rzadko spotykane w warunkach pozaszpitalnych. Obecnie uważa się, że poziom *compliance* jest niski, gdy wynosi ok. 40–75% [11]. Poziom *compliance* jest uważany za istotny, o czym może świadczyć fakt, że w próbach klinicznych, przy analizie wyników zdarza się oddzielanie chorych utrzymujących niski poziom *compliance* (najczęściej <80%) od tych z wysokim [11]. W przeglądzie systematycznym Zhang 2014 (którego celem było określenie *compliance* i ocena sposobów jego pomiaru w badaniach RCT publikowanych w czasopiśmie z wysokim współczynnikiem wpływu), spośród 111 uwzględnionych badań RCT, w 51 raportowano poziom *compliance* dotyczący terapii lekami doustnymi. Mediana poziomu *compliance* wynosiła 88,4% [23].

## 4. Przyczyny niskiego stopnia *compliance* u pacjentów z astmą i POChP

Dane pochodzące z badań eksperymentalnych wskazują, że stosowanie się pacjentów z POChP do zaleceń lekarskich w warunkach kontrolowanych badań klinicznych mieści się w przedziale 70–90%. Niestety, dane pochodzące z badań obserwacyjnych, odzwierciedlających warunki rzeczywistej praktyki klinicznej wskazują, że odsetek ten jest znacznie niższy i kształtuje się na poziomie 10–40% [17, 24]. Podobna sytuacja obserwowana jest wśród pacjentów z astmą. Badania obserwacyjne ukazują rzeczywisty poziom *compliance* utrzymujący się najczęściej na poziomie 30–50% [8, 25–31]. Poziom ten jest z reguły wyższy w warunkach kontrolowanych badań klinicznych (>80%), jednak nawet w tych badaniach zdarza się, iż pacjenci utrzymują *compliance* na poziomie 70% (szczegółowa analiza tego zagadnienia została przedstawiona w Rozdz. 3.3.1) [32–35].

Nieprzestrzeganie przez pacjentów zaleceń lekarskich jest najczęstszą przyczyną niewystarczającej kontroli objawów astmy. Należy zauważyć, że brak utrzymywania wysokiego poziomu *compliance* może być zamierzony bądź niezamierzony – szczegóły przedstawiono na poniższym rysunku (Rysunek 5) [36].

**Rysunek 5.**  
Przyczyny *non-compliance* u pacjentów z astmą [36]

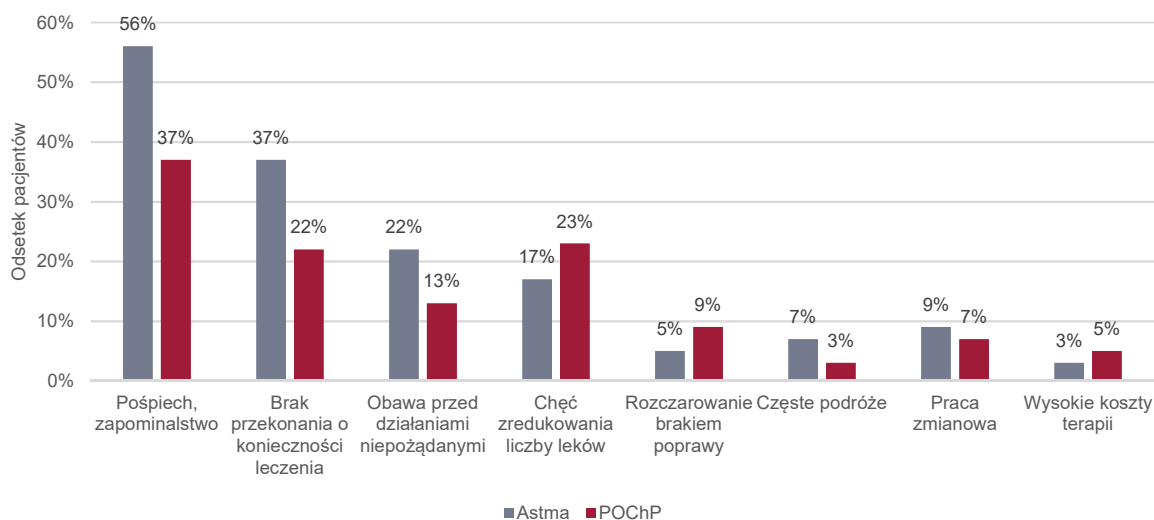


DPI – inhalator proszkowy; MDI – inhalator ciśnieniowy z dozownikiem

Powyższe przyczyny braku *compliance* znalazły potwierdzenie w badaniu ankietowym Olszanecka-Glinianowicz 2014, przeprowadzonym w Polsce, w którym uczestniczyło 3618 pacjentów z astmą oraz 2602 chorych z POChP. W badaniu tym najczęściej wymienianą przyczyną braku *compliance* były pośpiech i zapominalstwo. Wysoki odsetek chorych wskazywał również na brak przekonania o konieczności leczenia, czy obawę przed wystąpieniem działań niepożądanych. Ponadto niemal

1/5 ankietowanych stwierdziła, iż jedną z przyczyn niedostatecznego *compliance* jest zbyt duża liczba leków przyjmowanych w ciągu dnia (Rysunek 6) [37].

**Rysunek 6.**  
**Przyczyny braku *compliance* u polskich pacjentów z astmą w ankietowym badaniu Olszanecka-Glinianowicz 2014 [37]**



Z kolei badanie GAPP (*Global Asthma Physician and Patient Survey*) obejmujące 16 krajów (w tym Polskę), ujawniło szereg problemów w komunikacji między chorymi na astmę a lekarzami. Wyniki badania dowiodły, że pomiędzy chorymi a lekarzami występuje bardzo niski stopień porozumienia w zakresie edukacji pacjentów. Prawie 90% lekarzy przyznało, że przeznaczają połowę czasu trwania wizyty na edukację chorego, mimo to 23% ankietowanych chorych stwierdziło, że lekarze nie informują ich w ogóle o zasadach leczenia astmy. Ponad połowa polskich pacjentów stwierdziła, że lekarze nie omawiają z nimi ryzyka działań niepożądanych, podczas gdy 90% lekarzy zapewniło, że jest odwrotnie [38].

Podobnie jak w przypadku astmy również w POChP, stosowanie się pacjentów do zaleceń lekarskich jest jednym z najważniejszych aspektów terapii, a przyczyny braku *compliance* w obu chorobach są zbliżone. W przypadku POChP także jest widoczna zależność – im dłuższe i bardziej skomplikowane leczenie, tym mniejszy jest stopień *compliance*. Zwiększona częstość dawkowania leku związana jest z obniżeniem *compliance*. Dodatkowo, tak jak w przypadku pacjentów z astmą, powszechnie występuje brak odpowiednich umiejętności koniecznych do właściwej obsługi inhalatora. *Compliance* jest również obniżone w przypadku leków, które nie powodują natychmiastowej poprawy stanu zdrowia pacjenta i złagodzenia objawów choroby. Pacjenci obawiają się wystąpienia nieprzyjemnych działań niepożądanych i z tego powodu niejednokrotnie gotowi są zrezygnować ze skutecznej terapii. Chorzy na POChP to z reguły osoby starsze i przyjmujące większą liczbę leków w związku ze swoimi schorzeniami, co również jest czynnikiem zmniejszającym stopień *compliance*. Pacjenci, którzy zażywają wiele różnych leków, spośród których każdy ma inny schemat dawkowania, często bywają

sfrustrowani, co prowadzi do pomijania przez nich dawek. Podeszły wiek pacjentów jest także związany z pogorszeniem zdolności poznawczych (w szczególności z problemami z pamięcią), trudnościami z przeczytaniem drobnego druku na ulotkach leków i otwarciem pojemnika z lekami. W niektórych krajach koszty terapii również bywają przeszkodą w utrzymaniu *compliance* [17, 18].

## 5. Sposoby pomiaru i opisywania *compliance*

### 5.1. Metody bezpośrednio i pośrednio pomiaru *compliance*

Metody wykorzystywane w szacowaniu stopnia *compliance* dzieli się na bezpośrednie i pośrednie (Tabela 1). Metody bezpośrednie obejmują m.in.: bezpośrednią obserwację procesu terapii, oznaczenie stężenia leku w płynach ustrojowych pacjenta lub pomiar aktywności wybranych markerów. Metody biochemiczne mogą być jednak obarczone ryzykiem błędu związanym choćby ze zmiennością osobniczą, polegającą na różnicach w szybkości metabolizowania leku u poszczególnych chorych [17, 20].

W ocenie *compliance* z reguły wykorzystuje się jednak metody pośrednie, takie jak liczenie tabletek w opakowaniach leków zwróconych przez pacjenta, ważenie leku pozostałego w inhalatorze oraz zastosowanie czujników elektronicznych każdorazowo rejestrujących fakt otwarcia pojemnika z lekiem. Badania prowadzone przy pomocy tych metod pozwalają na uzyskanie wielu szczegółowych informacji na temat zachowań pacjenta związanych z przyjmowaniem zalecanych leków. Innym cennym źródłem danych są rejestry apteczne, których stosowanie może być przydatne zwłaszcza w badaniach obejmujących duże populacje pacjentów. Kolejną metodą pomiaru jest zastosowanie specjalnych kwestionariuszy, wypełnianych przez pacjentów lub ich opiekunów, a czasem także przez lekarzy. Do pomiaru *compliance* można wykorzystywać także ocenę efektu terapeutycznego, jednakże wadą tej metody jest fakt, że na końcowy efekt terapeutyczny mają wpływ także inne czynniki niż sam poziom *compliance* [17, 20].

Tabela 1.  
Metody pomiaru stopnia *compliance* oraz ich wady i zalety [17, 20]

Metoda pomiaru	Zalety	Wady
<b>Bezpośrednia</b>		
<b>Biochemiczna<sup>a</sup></b>	Potwierdzenie zażycia leku i jego dawki, mniejsze prawdopodobieństwo błędu.	Błędny wynik, jeśli lek został zażyty specjalnie przed samym badaniem, ograniczenie przedziałów czasowych, w których pacjent może być monitorowany, metoda niewrażliwa na preparaty wziewne, ograniczona dostępność i wysoki koszt.
<b>Pośrednia</b>		
<b>Analiza kwestionariuszy wypełnianych przez pacjentów lub ich opiekunów</b>	Łatwość pomiaru.	Metoda o niskiej wiarygodności, nie określa, czy pacjent naprawdę zażył lek.
<b>Analiza rejestrów aptecznych</b>	Potwierdzenie wykupienia recepty.	Potrzeba utworzenia scentralizowanej bazy danych wykupionych recept (która może być niekompletna), nie określa, czy pacjent naprawdę zażył lek.
<b>Liczenie tabletek lub ważenie</b>	Łatwość pomiaru,	Przeszacowanie wyników,

Metoda pomiaru	Zalety	Wady
inhalatora	koreluje z innymi metodami pomiaru.	nie określa, czy pacjent naprawdę zażył lek.
Pomiar efektu terapeutycznego	Łatwość pomiaru.	Efekt terapeutyczny może zależeć od innych czynników.
Monitorowanie elektroniczne	Każdorazowo monitoruje otwarcie pojemnika, pomaga określić, jak przyjmowany jest lek.	Metoda jest droga i nie zawsze można ją zastosować do inhalatorów (zależy od rodzaju inhalatora), nie określa, czy pacjent naprawdę zażył lek.

a) Np. pomiar stężenia leku lub jego metabolitu w płynach ustrojowych, pomiar stężenia/aktywności odpowiednich markerów biologicznych.

## 5.2. Ilościowa ocena stopnia *compliance*

W systemach opieki zdrowotnej, które odnotowują wystawienie i realizację recepty, istnieje możliwość oceny przestrzegania zaleceń z wykorzystaniem rejestrów aptecznych. W ramach liczbowego wyrażenia wartości *compliance* najczęściej wykorzystuje się wartość MPR (*Medication Possession Ratio*) lub PDC (*Proportion of Days Covered*):

- **MPR** – współczynnik posiadania leku; oznacza liczbę dni, podczas których chory posiadał niezbędny dla kuracji lek w stosunku do czasu trwania terapii lub okresu obserwacji; współczynnik ten oddaje systematyczność w realizacji recept i porównuje czas, na jaki leki zostały przepisane z czasem pomiędzy realizacją kolejnych recept; w przypadku terapii wielolekowej, dzień, w którym pacjent miał dostęp do przynajmniej jednego leku, jest liczony jako dzień, w którym pacjent utrzymywał *compliance*,
- **PDC** – odsetek dni z dostępem do leku; podobnie jak MPR oznacza liczbę dni, podczas których chory posiadał lek w stosunku do czasu trwania okresu obserwacji (najczęściej stałego i ustalonego na początku badania); w przypadku terapii wielolekowej przyjmuje się, że jedynie dzień, w którym pacjent miał dostęp do wszystkich przepisanych leków, jest uznawany za dzień, w którym *compliance* był utrzymany [21, 39].

W przypadku, gdy *compliance* jest liczone względem jednego leku, rezultaty MPR i PDC są jednakowe [21, 39].

*Compliance* można także wyrazić poprzez odsetek pojedynczych dawek, które rzeczywiście przyjął chory, w stosunku do liczby, którą powinien przyjąć w określonym przedziale czasowym. Dane takie uzyskuje się przy pomocy metody liczenia tabletek w opakowaniach zwróconych przez pacjenta, ważenie inhalatora, bądź też dzięki wykorzystaniu elektronicznego licznika dawek [20].

## 6. Konsekwencje niskiego poziomu *compliance*

Stosowanie leków zgodnie z zaleceniami lekarza jest warunkiem powodzenia terapii chorób przewlekłych. Bez stałej obecności cząsteczek leku w organizmie nie można liczyć na jego działanie. Zarówno astma, jak i POChP są przyczyną znaczącego obniżenia jakości życia, szczególnie gdy objawy choroby są niewystarczająco kontrolowane [11].

Choroba dotyka zarówno fizycznej, jak i emocjonalnej oraz społecznej sfery życia pacjenta. Chorzy na astmę często odczuwają przygnębienie, obniżone poczucie własnej wartości i nieprzystosowanie społeczne. Szacuje się, że nawet do 40% pacjentów z POChP cierpi na depresję, a podobny odsetek odczuwa strach i obawę związaną z chorobą [17, 40].

Astma jest przyczyną niskiej aktywności chorych w szkole/pracy, a także licznych nieobecności. Może to stanowić przeszkodę w realizacji planów zawodowych, co w konsekwencji może prowadzić do rezygnacji, bądź modyfikacji wybranej ścieżki kariery. W skrajnych przypadkach astmy i POChP chorzy są całkowicie niezdolni do pracy i zmuszeni przez to do przejścia na rentę czy wcześniejszą emeryturę. Ma to negatywny wpływ nie tylko na sytuację finansową pacjentów, ale również generuje wysokie koszty z perspektywy społecznej [9, 10, 41, 42].

Jedną z przyczyn nieprawidłowej kontroli astmy i POChP, a co za tym idzie pogorszenia się stanu pacjenta, jest brak odpowiedniego poziomu *compliance*, w następstwie czego zwykle konieczna jest dalsza intensyfikacja leczenia. To z kolei skutkuje dalszym zwiększeniem kosztów ponoszonych nie tylko przez pacjenta w związku z leczeniem, ale także wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego, związanych z refundacją leków oraz finansowaniem hospitalizacji i innych świadczeń wynikających z absencji chorobowej [9, 10, 41, 42].

Najważniejsze możliwe konsekwencje niskiego poziomu *compliance* u pacjentów z astmą i POChP przedstawiono na poniższym rysunku (Rysunek 7).



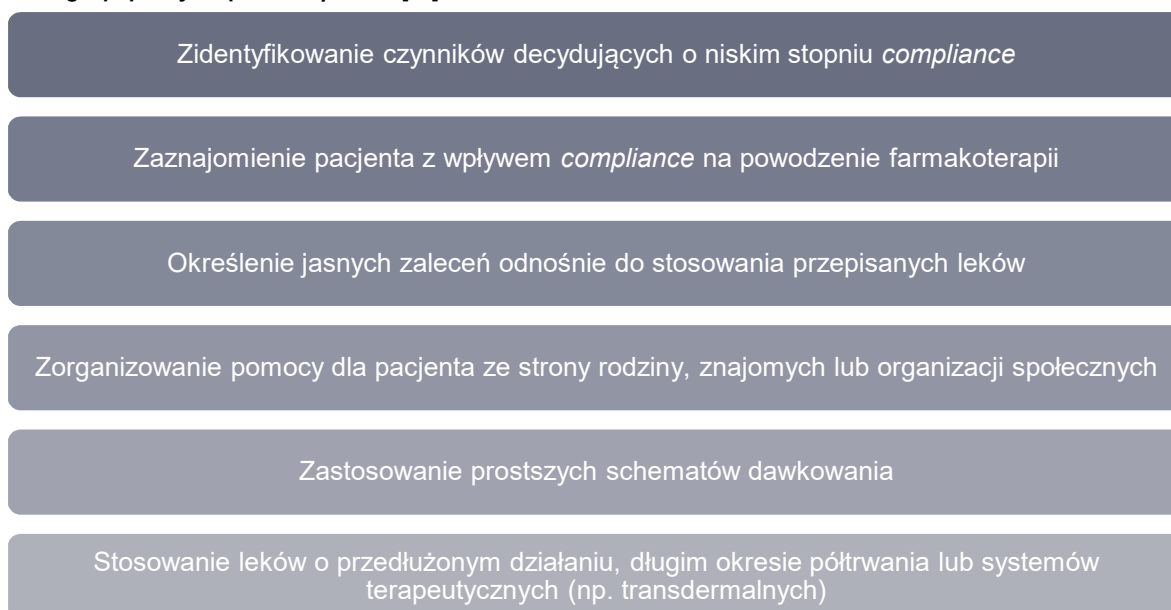
**Rysunek 7.**  
**Skutki braku *compliance* u pacjentów z astmą i POChP [9, 10]**



## 7. Strategie poprawy stopnia *compliance*

Działania służące poprawie *compliance* obejmują przede wszystkim uproszczenie schematów dawkowania, zwiększenie systematyczności wizyt lekarskich oraz polepszenie komunikacji pomiędzy pacjentem a lekarzem (Rysunek 8). Kiedy jest to tylko możliwe, należy ograniczyć liczbę stosowanych leków, w szczególności u pacjentów w wieku podeszłym [20, 22].

**Rysunek 8.**  
**Strategie poprawy stopnia *compliance* [20]**



Najważniejszym aspektem podczas próby poprawy stopnia *compliance* jest identyfikacja czynników decydujących o jego niskim stopniu. Może bowiem zdarzyć się tak, że o ile z punktu widzenia lekarza osiągnięcie pełnej kontroli astmy jest najważniejszym celem terapii, o tyle dla pacjenta większe znaczenie ma wpływ choroby i stosowanej terapii na jego życie codzienne [11]. Badanie ankietowe przeprowadzone na grupie 147 pacjentów z astmą (Haughney 2007) pozwoliło ustalić hierarchię ważności celów terapii, dla których chory jest w stanie poświęcić inne potrzeby, by uzyskać cel najwyższej stojący w hierarchii. Badanie to wyłoniło sześć najważniejszych cech terapii astmy z punktu widzenia chorych (zaczynając od najczęściej ocenianych jako najważniejsze):

1. jak najmniejsza liczba inhalatorów,
2. mała dawka steroidu wziewnego,
3. posiadanie pisemnego planu leczenia,
4. leczenie zaostrzenia astmy w domu,
5. kontrola astmy,
6. całkowite ustąpienie objawów astmy [43].

Wyniki tego badania sugerują wyraźnie, że pacjenci przedkładają wygodę stosowanej terapii i jej bezpieczeństwo ponad osiągnięcie kontroli astmy [43].

W przypadku terapii POChP regularne przyjmowanie leków, zgodnie z zaleceniami lekarza, jest kluczowym aspektem zwiększającym szanse powodzenia terapii. Zalecenia lekarskie powinny być przede wszystkim dostosowane do stanu pacjenta i jego umiejętności poznawczych. Bardzo ważnym aspektem jest także elementarne wsparcie uzyskane od lekarza prowadzącego, ponieważ chorzy na POChP bardzo często zmagają się z depresją, zaburzeniami lękowymi oraz bardzo niską jakością życia [11].



## **CZĘŚĆ II**

# **Przegląd aktualnych doniesień naukowych dotyczących *compliance***

# 1. Metodyka

## Cele analizy

Celem niniejszej analizy obejmującej problematykę *compliance* w astmie i POChP było opracowanie następujących zagadnień:

1. Wpływ poziomu *compliance* na kontrolę choroby i wyniki terapii.
2. Wpływ poziomu *compliance* na koszty związane z chorobą.
3. Wpływ wybranych czynników na poziom *compliance*:
  - a. Metodyka badań – poziom *compliance* w badaniach randomizowanych i obserwacyjnych.
  - b. Schemat dawkowania leków.
  - c. Metoda oceny *compliance* – subiektywna vs obiektywna w tym poziom *compliance* w zależności od osoby oceniającej (pacjent vs lekarz).
  - d. Wiek chorego.

## Metody selekcji doniesień naukowych

Niniejsza analiza jest wyczerpującym przeglądem aktualnych doniesień naukowych w przedmiotowej tematyce. Danych poszukiwano w dwóch etapach:

1. W pierwszej kolejności zidentyfikowano opublikowane przeglądy systematyczne i opracowania wtórne obejmujące odpowiednie zagadnienia.
2. W przypadku braku przeglądów systematycznych lub odnalezienia przeglądów, w oparciu, o które analiza danego zagadnienia nie została uznana za wyczerpującą, poszukiwano dodatkowo dużych badań obserwacyjnych (N >1000 pacjentów) oraz badań randomizowanych pozwalających w sposób możliwie jak najbardziej pełny opracować dane zagadnienie.

Publikacji poszukiwano poprzez przeszukanie bazy MEDLINE (przez Pubmed). W tym celu opracowano strategię przeszukania, która ukierunkowana była na identyfikację przeglądów i badań pierwotnych obejmujących zagadnienia dotyczące *compliance* w astmie i POChP. W strategii uwzględniono następujące słowa kluczowe: „pulmonary disease chronic obstructive”[MeSH Terms], "chronic obstructive pulmonary disease", COPD, COAD, "chronic obstructive airway disease", "chronic obstructive lung disease", chronic airflow obstruction, asthma, asthma [MeSH Terms], asthmas, adherence, compliance, concordance, "treatment refusal", nonadherence, non-adherence, noncompliance, non-compliance, persistence, nonpersistence, non-persistence, "medication possession ratio", "patients days covered", adherent, compliant, adhere\*, "drug taking behavior", medication, patient, patient\*, therapy, pharmacotherapy, treatment, drug\*, regimen.

W pierwszej kolejności poszukiwano przeglądów systematycznych i opracowań wtórnych i na tej podstawie zidentyfikowano badania pierwotne. Z uwagi, iż żaden z odnalezionych przeglądów nie

przedstawił w sposób wyczerpujący analizowanego zagadnienia, przeprowadzono dodatkowe przeszukanie w celu identyfikacji badań pierwotnych. Przeprowadzono również analizę referencji odnalezionych publikacji. Selekcji publikacji dokonywało dwóch analityków.

### **Charakterystyki badań**

W ramach analizy przygotowano charakterystyki włączonych badań. Szczególną wagę przywiązano do definicji oraz metod pomiaru *compliance* (Aneks A.1, A.2).

### **Terminologia**

W celu ujednoczenia terminologii w niniejszym dokumencie zdecydowano o stosowaniu terminu *compliance* za każdym razem, gdy w publikacji oceniano stopień przestrzegania dawki i czasu przyjęcia leku zgodnie ze zleconym schematem, natomiast termin *non-compliance* był używany do opisu zjawiska nieprzestrzegania zaleceń terapeutycznych (w pozostałych przypadkach posługiwano się terminami takimi, jak zastosowane przez autorów omawianej publikacji).

## 2. Podsumowanie najważniejszych wyników przeglądu literatury

### ■ Wpływ przestrzegania zaleceń na kontrolę objawów choroby

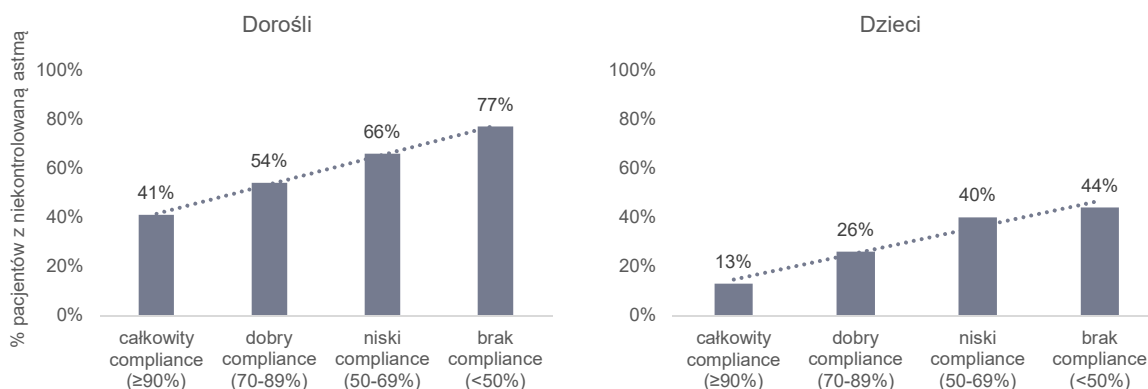
#### Astma

- Wykazano korelację pomiędzy wzrostem odsetka pacjentów z niekontrolowaną chorobą a stopniem nieprzestrzegania zaleceń zarówno w populacji dorosłych, jak i dzieci (badania Xiang 2016 i Zhong 2016; Rysunek 9) [44, 45].
- W opinii lekarzy średnio u 25% pacjentów główną przyczyną braku prawidłowej kontroli choroby jest nieprzestrzeganie zaleceń [5, 46].
- W przeglądzie systematycznym Engelkes 2015 stwierdzono, że u pacjentów z astmą **wzrost poziomu compliance o 25% przyczynia się do zmniejszenia ryzyka zaostrzenia choroby o około 10%** [47].
- W badaniu Ismaila 2014a utrzymanie *compliance* na poziomie nie niższym niż 80% przyczyniało się do **zmniejszenia szansy zaostrzenia astmy o 52%** w porównaniu z nieprawidłowym *compliance*, natomiast utrzymanie *persistence* związane było z **redukcją zaostrzeń astmy o 58%** w porównaniu z brakiem *persistence* [31].

Szczegółowe wyniki pozostałych badań opisano w Rozdz. 3.1.1.

#### Rysunek 9.

Odsetek pacjentów z niekontrolowaną astmą w zależności od stopnia *compliance* (Xiang 2016 i Zhong 2016)



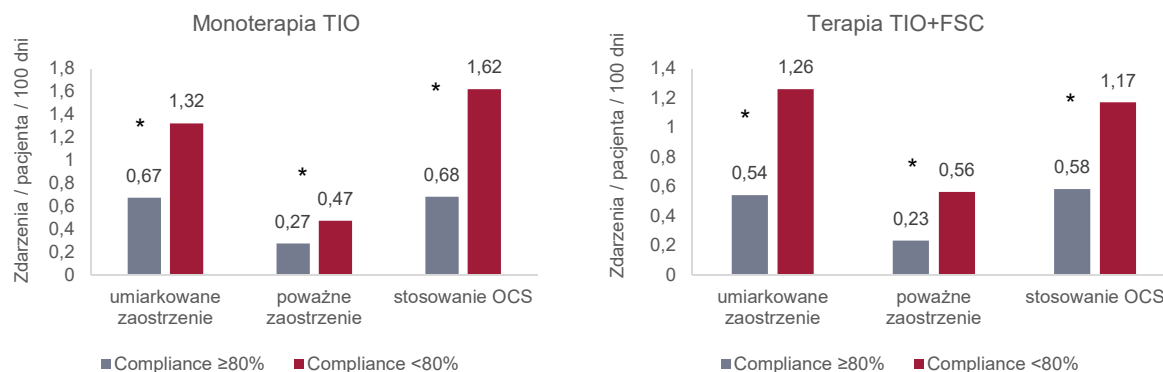
#### POChP

- W badaniu Vestbo 2009 u pacjentów, którzy utrzymywali *compliance* na poziomie co najmniej 80%, obserwowano **44-procentową redukcję ryzyka ciężkiego zaostrzenia** [48].

- W pracy Ismaila 2014b wysoki *compliance* przyczynił się do **istotnego zmniejszenia częstości umiarkowanych oraz poważnych zaostrzeń oraz częstości przepisywania doustnych glikokortykosteroidów** (Rysunek 10) [49].

Szczegółowe wyniki pozostałych badań opisano w Rozdz. 3.1.2.

**Rysunek 10.**  
**Częstość zaostrzeń POChP w zależności od stopnia *compliance* (Ismaila 2014b)**



TIO – tiotropium; FSC – flutykazon / salmeterol; OCS – doustne glikokortykosteroidy; \*p < 0,001

### ■ Wpływ przestrzegania zaleceń na przeżycie całkowite

Przestrzeganie zaleceń terapeutycznych odnoszących się do leków kontrolujących chorobę odgrywa istotną rolę w 5-letnim przeżyciu pacjentów z umiarkowaną i ciężką POChP.

- W badaniu Belleudi 2016 wykazano, że okazjonalne stosowanie długodziałających  $\beta_2$ -agonistów (LABA) w połączeniu z ICS w stosunku do regularnego przyjmowania tych leków zwiększa ryzyko zgonu o 26% [50].
- W badaniu Vestbo 2009 wykazano, że pacjenci, którzy przyjęli >80% zaleconych dawek leku mieli o **60% niższe ryzyko zgonu** w 3-letnim okresie obserwacji w porównaniu z pacjentami w niższym stopniu przestrzegającymi zaleceń [48].

Szczegółowe wyniki opisano w Rozdz. 3.1.2.

### ■ Wpływ przestrzegania zaleceń na zużycie zasobów

Poprawa kontroli choroby objawiająca się ograniczeniem liczby zaostrzeń przekłada się na zmniejszenie wykorzystania zasobów służby zdrowia:

- W badaniu Suissa 2002 wykazano, że regularne stosowanie ICS u pacjentów z astmą przyczynia się do **redukcji ryzyka hospitalizacji o 31%, a powtórnej hospitalizacji o 39%**. Oszacowano ponadto, że regularne stosowanie ICS może zapobiegać 5 nowym hospitalizacjom i 27 ponownym hospitalizacjom w ciągu roku na 1000 pacjentów [51].
- W badaniu Ismaila 2014a obejmującym pacjentów z astmą w grupie utrzymującej *compliance* na poziomie co najmniej 80% w porównaniu z pozostałymi chorymi uzyskano **redukcję szansy hospitalizacji o 51%, wizyty na oddziale ratunkowym o 52%, czy przyjęcia na OIOM o 38%** [31].



- W badaniu Toy 2011 obejmującym pacjentów z POChP **poprawa compliance o 5% przyczyniała się do spadku częstości hospitalizacji o 2,6%, redukcji liczby dni spędzonych w szpitalu o 3,1% oraz liczby wizyt na oddziałach ratunkowych o 1,8%** [52].

Szczegółowe wyniki pozostałych badań opisano w Rozdz. 3.1.1. i 3.1.2.

#### ■ Wpływ przestrzegania zaleceń na aktywność zawodową

Zwiększenie liczby zaostrzeń oraz gorsza kontrola objawów będące następstwem nieprzestrzegania zaleceń terapeutycznych skutkują ograniczeniem zdolności pacjentów do pracy czy nauki. Dorośli z astmą i POChP, u których utrzymuje się niski poziom *compliance*, mają więcej nieobecności w pracy i częściej występuje u nich krótkoterminowa niezdolność do pracy [53]. Dzieci z astmą, które nie przestrzegają zaleceń lekarskich, opuszczają natomiast więcej dni szkolnych [25]. Ponadto pacjenci z niskim *compliance* są mniej wydajni w pracy, wykazują również mniejszą aktywność życiową (rozumianą jako zdolność do wykonywania codziennych czynności – na podstawie kwestionariusza WPAI) z powodu POChP w porównaniu z chorymi utrzymującymi *compliance* na wysokim poziomie (Rozdz. 3.1.3) [7].

#### ■ Wpływ przestrzegania zaleceń na zmniejszenie kosztów

Astma i POChP, jako jedne z najczęściej występujących przewlekłych chorób płuc w Polsce, generują wysokie koszty związane z opieką medyczną (koszty bezpośrednie). Nie mniej istotne są również koszty spowodowane ograniczoną zdolnością do pracy (koszty pośrednie) [13, 54]. **Utrzymanie wysokiego compliance przyczynia się do zmniejszenia częstości zaostrzeń choroby, co przekłada się na mniejsze zużycie zasobów służby zdrowia, a w konsekwencji na redukcję kosztów opieki zdrowotnej związanych z hospitalizacjami, wizytami na oddziałach ratunkowych i opieką ambulatoryjną** [6, 52, 55, 56]. Poprawa przestrzegania zaleceń lekarskich zwiększa również aktywność zawodową pacjentów, ograniczając społeczne konsekwencje choroby związane z utraconą produktywnością. I tak:

- W badaniu Kim 2018 w 4-letnim okresie obserwacji wśród pacjentów z wysokim *compliance* oszczędności związane z wydatkami na służbę zdrowia w stosunku do chorych z niskim *compliance* wynosiły 10% w odniesieniu do kosztów ogólnych niezależnych od POChP oraz blisko 12% w odniesieniu do kosztów związanych z POChP [55].
- W pracy Toy 2011, uwzględniającej pacjentów z POChP, wzrost *compliance* o 5% przyczynia się do zmniejszenia kosztów związanych z hospitalizacjami o 2,6% i wizytami na oddziale ratunkowym o 1,8%, przekładając się na całkowite roczne zmniejszenie wydatków związanych z wykorzystaniem zasobów służby zdrowia o 2,2% [52].
- W pracach Herndon 2012 i Delea 2008, uwzględniających pacjentów z astmą, obserwowano wzrost wydatków na opiekę zdrowotną u chorych utrzymujących wysoki *compliance* w stosunku do chorych z niskim *compliance*, wynikający głównie ze wzrostu wydatków na leki [27, 57]. We wspomnianych badaniach uwzględniano wyłącznie koszty bezpośrednie związane z leczeniem astmy bez kosztów pośrednich, które w przypadku tej grupy chorych mogą nawet kilkakrotnie przewyższać koszty medyczne [13].
- W badaniu Sicras-Mainar 2017 wykazano niemal dwukrotne zmniejszenie kosztów generowanych przez pacjenta z astmą przestrzegającego zaleceń terapeutycznych w stosunku do pacjenta z niskim *compliance*. W badaniu tym aspekty kosztowe analizowane były kompleksowo, uwzględniając zarówno bezpośrednie (całkowite koszty opieki zdrowotnej), jak i pośrednie (koszty związane z nieobecnością w pracy) [58].

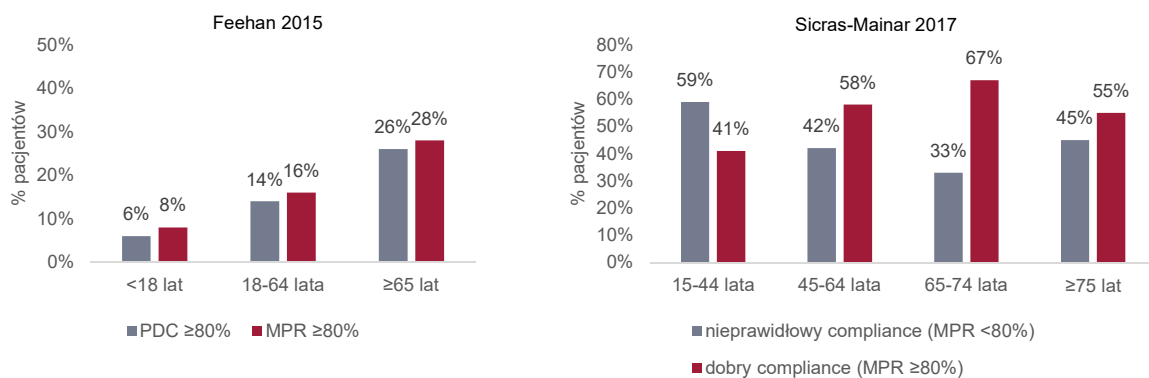
Szczegółową analizę tego zagadnienia przedstawiono w Rozdz. 0.

## ■ Przyczyny nieprzestrzegania zaleceń lekarskich

W zrozumieniu przyczyn nieprzestrzegania zaleceń może pomóc fakt, iż pacjenci często nie wiążą braku kontroli choroby z nieodpowiednim *compliance*. Świadczy o tym wynik ankiety przedstawionej w badaniu LIAISON, w której pacjenci przyczynę nieodpowiedniej kontroli choroby upatrywali głównie w nieskutecznej, czy też niewłaściwie dobranej terapii, a dopiero w dalszej kolejności w nieodpowiednim *compliance*. Z kolei lekarze w tym samym badaniu deklarowali, iż główną przyczyną braku kontroli odnoszącą się do terapii jest właśnie niski stopień przestrzegania zaleceń [5].

Jednym z istotnych czynników mających wpływ na stopień przestrzegania zaleceń jest wiek pacjenta. W analizowanych badaniach wykazano, że dorośli pacjenci w wyższym stopniu stosują się do zaleceń terapeutycznych niż dzieci (Rysunek 11) [30, 34, 59]. Zależność ta może być wynikiem dużego wpływu środowiska na zachowanie dzieci, zwłaszcza w wieku szkolnym, a w szczególności nastolatków. Dzieci częściej obawiają się stygmatyzacji z powodu choroby i wstydzą się przyjmować leki w miejscach publicznych. Wśród nastolatków i młodych dorosłych obserwuje się postawę polegającą na zaprzeczeniu występowania choroby i wypieraniu jej ze świadomości, co skutkuje m.in. rezygnacją z przyjmowania leków [15, 36, 60].

**Rysunek 11.**  
Poziom *compliance* w zależności od grupy wiekowej



**PDC** - Odsetek dni z dostępem do leku; **MPR** - Współczynnik posiadania leku

Wzrost poziomu *compliance* wraz z wiekiem obserwuje się głównie w grupach wiekowych nieprzekraczających 75 lat, z kolei w grupie starszych pacjentów występuje ponowny wzrost odsetka pacjentów nieprzestrzegających zaleceń terapeutycznych [58]. Podeszły wiek pacjentów związany jest z pogorszeniem zdolności poznawczych (w tym pogorszeniem pamięci), przez co starsi chorzy mogą pomijać ustalone dawki leków, jak również mogą mieć problemy ze zrozumieniem informacji na temat leczenia i choroby przekazywanych przez lekarzy [15] (Rozdz. 3.3.4).

## ■ Metody umożliwiające poprawę stosowania się do zaleceń lekarskich

Czynniki zależne od indywidualnej charakterystyki pacjenta mające wpływ na przestrzegania zaleceń terapeutycznych, takie jak przekonanie o konieczności leczenia, wypieranie choroby ze świadomości, lęk przed działaniami niepożądanymi, odnalezienie się w społeczeństwie, są trudne do modyfikacji i wymagają indywidualnego podejścia lekarza oraz chęci do zmiany postawy przez pacjenta [60, 61]. Inaczej sytuacja

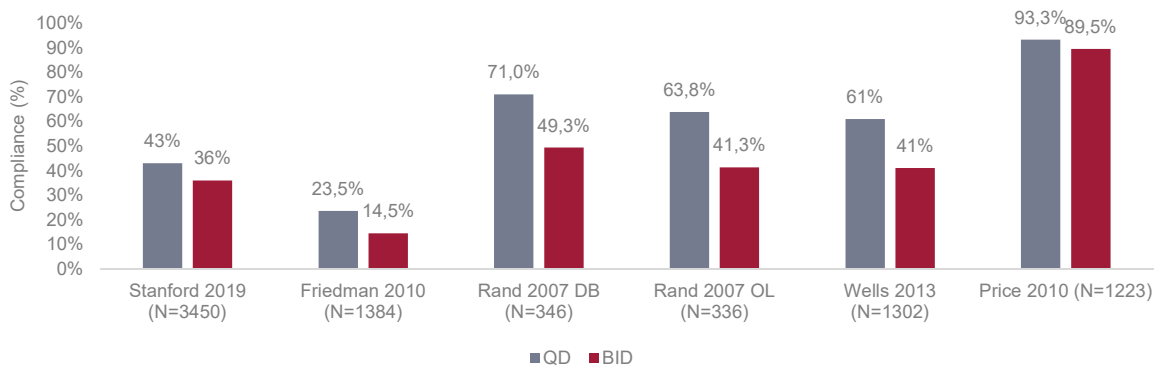
kształtuje się w przypadku czynników związanych z procesem leczenia, do których należy m.in. stopień skomplikowania schematu terapeutycznego.

Wyniki analizowanych badań potwierdzają tezę, że uproszczenie schematu leczenia w zakresie częstości dawkowania poprawia stopień przestrzegania zaleceń terapeutycznych. Zależność ta obserwowana była zarówno w badaniach dla astmy (Rysunek 12), jak i dla POChP (Rysunek 13). Przykładowo:

- W pracy Stanford 2019 pacjenci z astmą **leczeni w schemacie 1 raz na dobę mieli o 86% większą szansę uzyskania compliance  $\geq 80\%$  w stosunku do chorych leczonych schematem 2 razy na dobę**. Podobnie ryzyko zaprzestania leczenia (*persistence*) było o 26% mniejsze u pacjentów stosujących terapię w schemacie 1 raz na dobę w stosunku do chorych leczonych schematem 2 razy na dobę [62].
- W badaniu Toy 2011, uwzględniającym pacjentów z POChP, przez cały okres trwania badania **poziom compliance był najwyższy dla leku przyjmowanego w schemacie 1 raz na dobę** w porównaniu do schematów zakładających częstsze dawkowanie (Rysunek 13) [52].

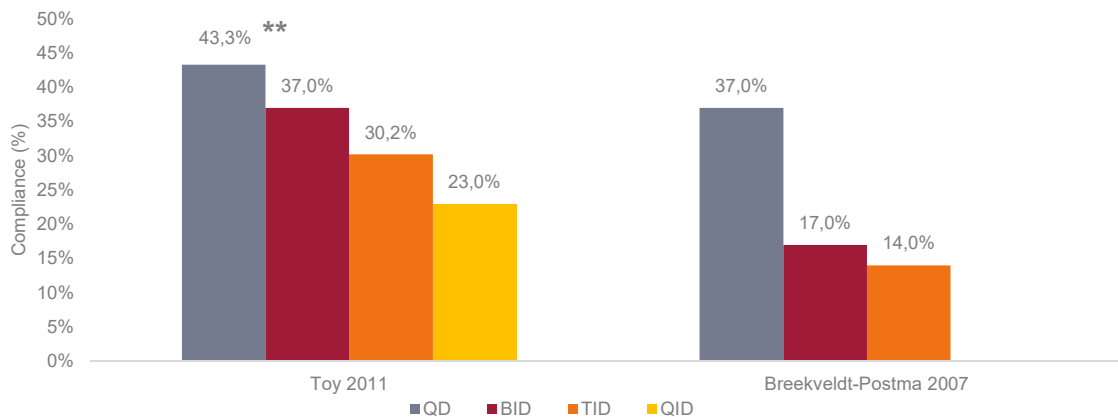
Szczegółowe wyniki pozostałych badań opisano w Rozdz. 3.3.2.1.

**Rysunek 12.**  
**Zależność pomiędzy schematem dawkowania a poziomem compliance w astmie**



**QD** – schemat dawkowania 1 x / dobę; **BID** – schemat dawkowania 2 x / dobę

**Rysunek 13.**  
**Zależność pomiędzy schematem dawkowania a poziomem compliance w POChP**

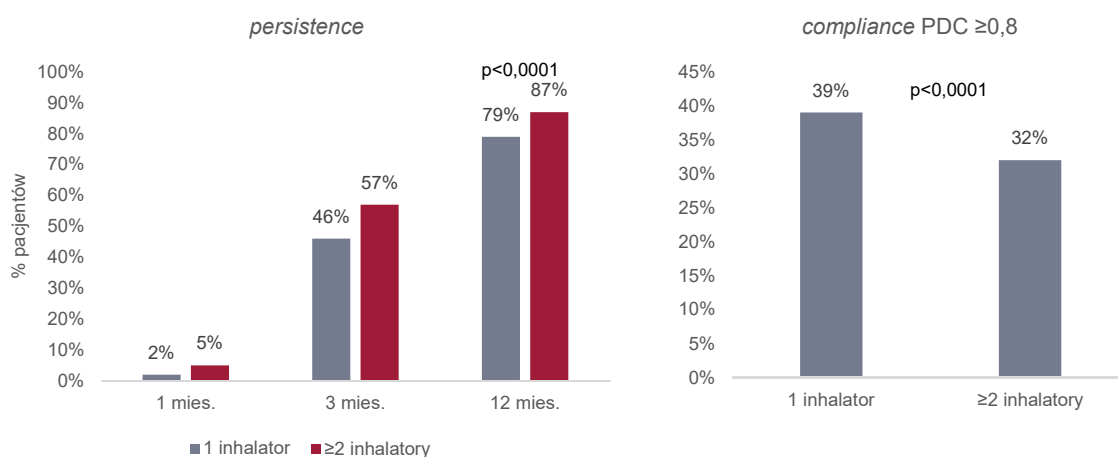


**QD** - schemat dawkowania 1 x / dobę; **BID** - 2 x / dobę; **TID** - 3 x / dobę; **QID** - 4 x / dobę.

\*\* oznacza różnicę istotną statystycznie ( $p < 0,0001$ ) dla następujących porównań: QD vs BID, QD vs TID, QD vs QID

Modyfikacja schematu leczenia w kierunku poprawy *compliance* dotyczy również liczby używanych inhalatorów. Stosowanie terapii wziewnej przy użyciu kilku różnych inhalatorów może być kłopotliwe dla pacjentów, z uwagi na różne techniki inhalowania w zależności od rodzaju zastosowanego inhalatora, co również może przekładać się na obniżenie stopnia przestrzegania zaleceń terapeutycznych [63]. Firmy farmaceutyczne wychodzą naprzeciw oczekiwaniom pacjentów, wprowadzając na rynek coraz więcej preparatów umożliwiających podanie kilku substancji czynnych przy użyciu 1 inhalatora. O pozytywnym wpływie zastosowania jednego inhalatora na poziom *compliance* świadczą wyniki badania Yu 2011, w którym wykazano, że przyjmowanie terapii z zastosowaniem  $\geq 2$  inhalatorów w stosunku do terapii przy użyciu 1 inhalatora powoduje wzrost ryzyka zaprzestania leczenia o 40% oraz zmniejsza szansę uzyskania prawidłowego *compliance* o 34% (Rysunek 14) [64]. Szczegółowe wyniki badań opisano w Rozdz. 3.3.2.2.

**Rysunek 14.**  
Odsetek pacjentów z prawidłowym *compliance* i *persistence* w zależności od liczby stosowanych inhalatorów (Yu 2011)



## Wnioski końcowe

Utrzymanie prawidłowego poziomu przestrzegania zaleceń terapeutycznych zwiększa szansę na uzyskanie kontroli objawów nad astmą i redukcję liczby zaostrzeń POChP. Odpowiednia kontrola choroby przyczynia się do zmniejszenia zużycia zasobów, w szczególności redukcji liczby hospitalizacji, wizyt na oddziałach ratunkowych, czy przyjęć na OIOM. Potwierdzono również, że prawidłowy *compliance* zmniejsza ryzyko zgonu u pacjentów z POChP.

Wobec wzrastających kosztów leczenia powikłań chorób przewlekłych, metody zapewniające poprawę stopnia przestrzegania zaleceń terapeutycznych stanowią odpowiedź na niezaspokojone potrzeby zarówno pacjentów, jak również systemu ochrony zdrowia, gdyż pacjenci z wysokim *compliance* generują mniejsze ogólne koszty związane z chorobą. Jednym z możliwych i łatwiejszych do wdrożenia działań mających na celu poprawę stopnia przestrzegania zaleceń terapeutycznych jest **zmniejszenie skomplikowania schematu terapeutycznego poprzez zmniejszenie częstotści**

**dawkowania leku lub zmniejszenie liczby stosowanych preparatów (np. ograniczenie liczby i rodzajów używanych inhalatorów).**

## 3. Szegółowe wyniki przeglądu literatury

### 3.1. Wpływ poziomu *compliance* na kontrolę choroby i wyniki terapii

Odnaleziono 5 przeglądów systematycznych, w tym 3 dotyczące astmy, 1 dla POChP oraz 1 dla astmy i POChP. Celem opracowań była ocena związku pomiędzy poziomem *compliance* a kontrolą choroby i wynikami terapii, ponadto jedna z publikacji ukierunkowana była na określenie skuteczności interwencji zmierzających do poprawy stopnia *compliance* (Tabela 2).

**Tabela 2.**  
**Przeglądy systematyczne oceniające związek pomiędzy poziomem *compliance* a stopniem kontroli choroby**

Przegląd	Cel	Populacja	Wyszukiwanie	Liczba badań	Forma prezentacji danych	Wnioski autorów omawianego przeglądu
<b>Barnes 2015 [65]</b>	Przedstawienie aktualnej wiedzy na temat <i>compliance</i> , ocena wpływu niskiego <i>compliance</i> na ryzyko zaostrzeń astmy, ocena efektów stosowania interwencji poprawiających <i>compliance</i> .	Dorośli i dzieci z astmą	PubMed, EMBASE, CENTRAL, ClinicalTrials.gov (kwiecień 2014 r.)	19	Analiza jakościowa	Pacjenci utrzymujący wysoki poziom <i>compliance</i> uzyskują wyższą FEV <sub>1</sub> , niższy odsetek eozynofilii w płwocinie, charakteryzują się zmniejszoną częstością hospitalizacji, koniecznością stosowania OCS, niższym ryzykiem zgonu. Interwencje stosowane w celu poprawy stopnia <i>compliance</i> charakteryzują się różnorodnym stopniem skuteczności.
<b>Engelkes 2015 [47]</b>	Wyznaczenie ryzyka poważnego zaostrzenia choroby w zależności od stopnia przestrzegania zaleceń lekarskich	Dorośli i dzieci z astmą	PubMed, Web of Science, EMBASE (do stycznia 2014 roku).	2 RCT 21 OB	Analiza jakościowa	Na podstawie analizy badań wysokiej jakości autorzy przeglądu wnioskuje, iż wysoki stopień <i>compliance</i> jest związany ze zmniejszeniem ryzyka poważnych zaostrzeń choroby.
<b>Makela 2013 [66]</b>	Wyznaczenie czynników wpływających na <i>compliance</i> , zależności pomiędzy prawidłową techniką stosowania inhalatora a poprawą poziomu <i>compliance</i> , wpływu <i>compliance</i> na wyniki zdrowotne i koszty u pacjentów z astmą i POChP	Pacjenci z astmą lub POChP	MEDLINE, EMBASE (od stycznia 2000 r. do kwietnia 2012 r.)	99	Opis odnalezionych badań	Nieoptymalne stosowanie się do zaleceń farmakologicznych w terapii astmy i POChP wiąże się ze słabą kontrolą objawów, większym wykorzystaniem zasobów służby zdrowia i związanym z tym zwiększeniem kosztów. Przyczynami niskiego <i>compliance</i> są nieodpowiednia wiedza/edukacja pacjenta, niewygodna związana ze stosowaniem inhalatorów, wiek, działania niepożądane i cena leków. Nieprzestrzeganie zaleceń jest powszechne szczególnie wśród młodzieży.
<b>Rank 2013 [67]</b>	Określenie ryzyka zaostrzenia choroby u pacjentów, którzy zaprzestali stosowania ICS w niskich dawkach.	Dorośli i dzieci z astmą, którzy stosowali ICS	MEDLINE, EMBASE, CENTRAL (do 21 stycznia 2012 roku).	7 RCT	Metaanaliza	Pacjenci, którzy zaprzestali regularnego stosowania ICS mają znacząco wyższe ryzyko zaostrzenia choroby w porównaniu z pacjentami kontynuującymi leczenie ( $p < 0,001$ ).
<b>Van Boven 2014 [10]</b>	Określenie klinicznych i ekonomicznych skutków niestosowania się do zaleceń lekarskich podczas leczenia POChP.	Pacjenci z POChP	MEDLINE, Web of Science (do 2012 roku włącznie).	12 OB	Opis odnalezionych badań	Istnieje związek między niestosowaniem się do zaleceń lekarskich a skutecznością i kosztem leczenia POChP. Brak przestrzegania zasad leczenia zwiększa liczbę hospitalizacji, obniża jakość życia i produktywność pacjentów. Wysoki poziom <i>compliance</i> wpływa na zwiększenie środków przeznaczanych na zakup leków, jednak z drugiej strony obniża koszty związane z hospitalizacjami i opieką ambulatoryjną.

OB – badanie obserwacyjne; RCT – badanie randomizowane

Przegląd systematyczny Engelkes 2015 dotyczył oceny zależności pomiędzy *compliance* a ryzykiem wystąpienia poważnych zaostrzeń astmy. W pracy uwzględniono 23 badania, w tym 2 badania RCT oraz 21 badań obserwacyjnych obejmujących zarówno populację dorosłych, jak i dzieci. W przeglądzie uwzględniano jedynie prace, w których stopień przestrzegania zaleceń lekarskich oceniano w sposób obiektywny. Z uwagi na heterogeniczność poszczególnych prac, autorzy przeglądu nie zdecydowali się na przeprowadzenie metaanalizy.

Wyniki analizy wskazują na ogólnie niski poziom *compliance* obserwowany zarówno w pracach przeprowadzonych w populacji dzieci, jak i dorosłych. MPR dla ICS w populacji dziecięcej mieścił się w zakresie 20–33,9%, zaś w populacji dorosłych 15–54%. W 4 spośród 6 analizowanych badań dotyczących populacji pediatrycznej wykazano, że ryzyko wystąpienia zaostrzenia astmy jest o 21–68% niższe u chorych wykazujących lepszy *compliance* w porównaniu z pacjentami z gorszym *compliance*. Podobne rezultaty uzyskano w badaniach dla populacji dorosłych. W 6 spośród 11 prac u chorych, u których przestrzeganie zaleceń lekarskich było lepsze, obserwowano zmniejszenie ryzyka poważnego zaostrzenia astmy. W 4 pracach, dobrej jakości metodycznej, wykazano, że wzrost MPR o 25% przyczynia się do zmniejszenia ryzyka zaostrzenia astmy o około 10%. Najważniejsze wyniki badań uwzględnionych w przeglądzie Engelkes 2015 przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 3) [47].

**Tabela 3.**  
Najważniejsze wyniki badań uwzględnionych w przeglądzie Engelkes 2015, dla których dostępne były wartości OR/RR

Badanie	Liczba pacjentów	Typ badania	Punkt końcowy	Compliance w badaniu	Wynik porównania <i>compliance</i> vs <i>non-compliance</i> [OR]
<b>Dzieci</b>					
<b>Rust 2013</b>	43 166	OB	Hospitalizacja	CTR: <0,5 vs >0,5	<b>0,59 (IS)</b>
			Wizyta w SOR z powodu astmy	CTR: <0,5 vs >0,5	<b>0,83 (IS)</b>
<b>Bukstein 2007</b>	11 407	OB	Wizyta w SOR z powodu astmy / hospitalizacja	Zrealizowane recepty: $\geq 2$ vs 1	<b>0,60 (IS)</b>
<b>Camargo 2007</b>	10 976	OB	Wizyta w SOR z powodu astmy / hospitalizacja	MPR: 0,08 vs <0,08	<b>0,32 (IS)</b>
<b>Herndon 2012</b>	10 878	OB	Hospitalizacja	MPR: >50% vs <19%	0,96 (NS)
			Wizyta w SOR z powodu astmy	MPR: >50% vs <19%	<b>0,56 (IS)</b>
<b>Elkout 2012</b>	3172	OB	Konieczność stosowania OCS	MPR: 80–120% <sup>a</sup> vs <80%	1,02 (NS)
<b>Dorośli</b>					
<b>Stern 2006</b>	97 743	OB	Wizyta w SOR z powodu astmy / hospitalizacja	MPR: 75% vs <75%	<b>0,86 (IS)</b>
<b>Delea 2008</b>	12 907	OB	Konieczność stosowania OCS	Średnie MPR +25%	0,97
			Wizyta w SOR z powodu astmy / hospitalizacja	Średnie MPR +25%	<b>0,90 (IS)</b>



Badanie	Liczba pacjentów	Typ badania	Punkt końcowy	Compliance w badaniu	Wynik porównania compliance vs non-compliance [OR]
<b>Balkrishnan 2000</b>	751	OB	Wizyta w SOR z powodu astmy / hospitalizacja	Zrealizowane recepty: 2 vs 0	<b>0,62 (IS)</b>
<b>Williams 2011</b>	405	OB	Konieczność stosowania OCS	Mediana CMA: +25%	<b>0,75<sup>b</sup> (IS)</b>
<b>Williams 2004</b>	298	OB	Wizyta w SOR z powodu astmy / hospitalizacja / konieczność stosowania OCS	MPR: >75% vs <25%	<b>0,58 (IS)</b>
<b>McMahon 2000</b>	4535	OB	hospitalizacja + konieczność stosowania OCS	Compliance przez: 90 vs <90 dni	1,02 (NS)
			hospitalizacja		0,91 (NS)
<b>Smith 2009</b>	3013	OB	Wizyta w SOR z powodu astmy / hospitalizacja	MPR: > 80% vs <50%	<b>0,47 (IS)</b>

a) Zakres niemieszczący się w przedziale 80–120% oznacza niewystarczającą (<80%) lub nadmierną (>120%) podaż leku, nadmierna podaż oznacza wykupienie leku wcześniej niż wynikałoby to z dawkowania (np. w przypadku preparatu zawierającego 200 dawek leku podawanego 2x / dobę lek powinien wystarczyć na 100 dni terapii i mniej więcej po tylu dniach powinno nastąpić wykupienie recepty).

b) RR.

OB – badanie obserwacyjne; RCT – badanie randomizowane; CTR – stosunek zużytych leków do całkowitej liczby przepisanych leków (ang. *Controller-to-Total medication Ratio*); CMA – ciągły pomiar dostępności do leku (ang. *Continuous Measure of Availability*); SOR – Szpitalny Oddział Ratunkowy

Przegląd Barnes 2015 przedstawiał zagadnienia dotyczące aktualnej wiedzy na temat stopnia przestrzegania zaleceń u pacjentów z astmą, wpływu niskiego *compliance* na objawy choroby oraz interwencji ukierunkowanych na poprawę stopnia *compliance*. W pracy opisano 19 badań, przy czym 6 z nich dotyczyło oceny wpływu *compliance* na zaostrzenia astmy. W opracowaniu nie przedstawiono ilościowej kumulacji wyników, a jedynie ograniczono się do opisowej analizy wyników każdego z badań.

Autorzy wnioskują, iż utrzymanie wysokiego stopnia *compliance* jest związane z uzyskaniem przez pacjentów wyższych wartości FEV<sub>1</sub>, niższego odsetka eozynofili w płwocinie, ponadto przyczynia się do zmniejszenia częstości hospitalizacji, konieczności stosowania OCS oraz zmniejszenia ryzyka zgonu. Najważniejsze wyniki badań uwzględnionych w pracy Barnes 2015 przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 4) [65].

**Tabela 4.**  
Najważniejsze wyniki badań dla oceny wpływu *compliance* na zaostrzenie objawów astmy raportowane w przeglądzie Barnes 2015

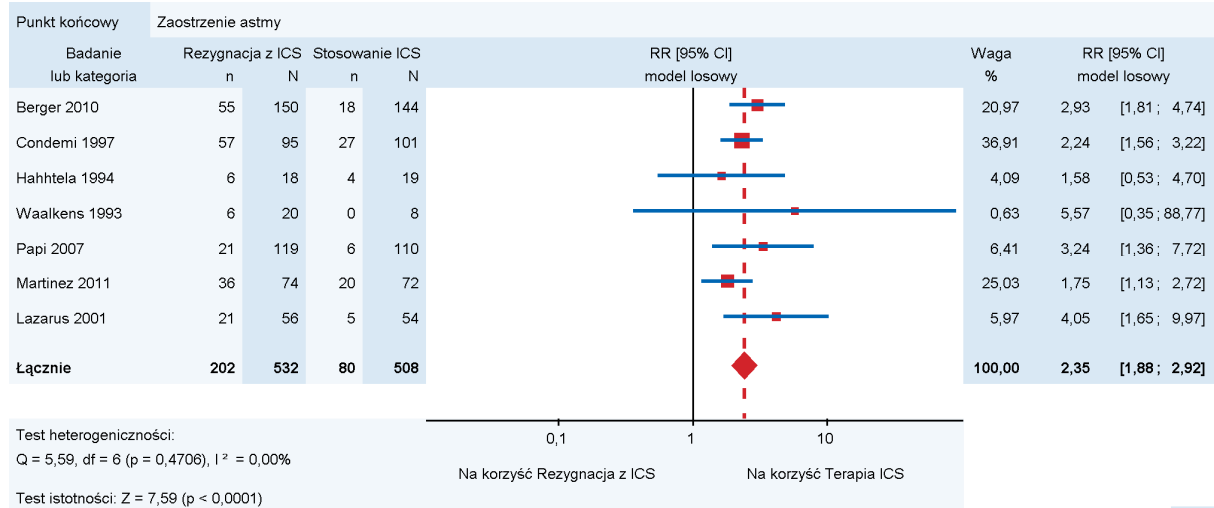
Badanie	Liczba pacjentów	Najważniejsze wyniki
<b>Williams 2011</b>	298	25% poprawa stopnia <i>compliance</i> przyczynia się do zmniejszenia ryzyka negatywnego punktu końcowego o 11%, 24% wszystkich incydentów zaostrzeń choroby można by uniknąć dzięki prawidłowemu <i>compliance</i> .
<b>Williams 2004</b>	176	CMA jest skorelowane w sposób negatywny ze złą kontrolą objawów astmy, co oznacza że niski CMA przyczynia się do zwiększenia ryzyka złej kontroli choroby. Wzrost CMA o 25% przyczynia się do 25% redukcji liczby ratunkowych podań OCS. 60% hospitalizacji z powodu astmy można by uniknąć dzięki optymalnemu stosowaniu ICS.

Badanie	Liczba pacjentów	Najważniejsze wyniki
<b>Murphy 2012</b>	115	Pacjenci z <i>compliance</i> >80% uzyskują wyższe wartości FEV <sub>1</sub> oraz niższe wartości odsetka eozynofiliów w płwocinie w porównaniu z pacjentami z niższym <i>compliance</i> . Zależności tej nie obserwowano w odniesieniu do objawów choroby czy częstości występowania zaostrzeń.
<b>Suissa 2002</b>	3894	Regularne przyjmowanie ICS związane było z 31% redukcją częstości hospitalizacji oraz 39% redukcją ponownych hospitalizacji.
<b>Suissa 2000</b>	2747	U pacjentów przyjmujących ICS ryzyko zgonu z powodu astmy zmniejsza się o 54% z każdym dodatkowym zużytym pojemnikiem z lekiem w okresie 6 miesięcy obserwacji. Ryzyko zgonu wzrosło po 3 miesiącach od momentu zaprzestania terapii ICS
<b>Bateman 2004</b>	1058	Osiągnięcie zgodnej z wytycznymi kontroli astmy przyczynia się do poprawy jakości życia wg skali AQLQ. U pacjentów z prawidłową kontrolą astmy wynik w skali AQLQ był bliski 7 pkt, co oznacza brak pogorszenia jakości życia z powodu astmy

Przegląd Rank 2013 dotyczył skrajnego przejawu braku *compliance*, jakim jest zaprzestanie leczenia farmakologicznego, w tym przypadku terapii ICS. W metaanalizie obejmującej 7 RCT wykazano, że pacjenci z astmą, którzy zaprzestali regularnego stosowania ICS, mieli istotnie statystycznie wyższe ryzyko zaostrzenia astmy w porównaniu z pacjentami kontynuującymi leczenie ICS (ryzyko względne = 2,35; 95%CI [1,88; 2,92];  $p < 0,001$ , Rysunek 15) [67].

#### Rysunek 15.

**Ryzyko zaostrzenia astmy u pacjentów zaprzestających korzystania z terapii ICS w porównaniu z pacjentami kontynuującymi terapię ICS (Rank 2013) [67]**



Przegląd Van Boven 2014 dotyczył klinicznych i ekonomicznych skutków niestosowania się do zaleceń lekarskich podczas leczenia POChP. Zidentyfikowano 12 badań obserwacyjnych, przy czym w opracowaniu nie dokonano ilościowej kumulacji wyników, a jedynie ograniczono się do charakterystyki opisowej.

Autorzy wnioskują, że istnieje zależność pomiędzy brakiem przestrzegania zasad terapii i gorszą kontrolą choroby obejmującą zwiększoną liczbę hospitalizacji, niższą jakość życia oraz zmniejszoną produktywność pacjenta [10].

Przegląd Makela 2013 dotyczył klinicznych i ekonomicznych aspektów przestrzegania zaleceń dotyczących wziewnych terapii w leczeniu astmy i POChP. W opracowaniu wyniki przedstawiono w sposób opisowy.

Autorzy wnioskują, że istnieje zależność pomiędzy przestrzeganiem zaleceń dotyczących stosowania wziewnych terapii i skutecznością kliniczną. Poprawa stopnia przestrzegania zaleceń przyczynia się do zwiększenia kontroli objawów i poprawy czynności płuc u dorosłych, młodzieży i dzieci z astmą. Ponadto utrzymanie prawidłowego *compliance* przyczynia się do zmniejszenia częstości zaostrzeń astmy i POChP oraz zmniejsza ryzyko zgonu wśród tych chorych [66].

### 3.1.1. Zależność pomiędzy poziomem *compliance* i kontrolą astmy

W ramach analizy opracowań wtórnych oraz przeszukania bazy MEDLINE odnaleziono 20 badań obserwacyjnych obejmujących tematykę wpływu poziomu *compliance* na kontrolę astmy. Odnalezione badania podzielono ze względu na przyjętą metodę pomiaru poziomu *compliance* (kwestionariusz lub rejestry apteczne, Tabela 5).

**Tabela 5.**  
Badania obejmujące tematykę oceny zależności pomiędzy poziomem *compliance* i kontrolą astmy

Badanie [ref]	Typ badania	N	Metoda pomiaru <i>compliance</i>	Populacja
Bauman 2002 [25]	OB	1528 <sup>a</sup>	Kwestionariusz	Dzieci (4–9 lat) mieszkające w centrach miast
Chapman 2017 [68]	OB	1010	Kwestionariusz	Dorośli (18–55 lat)
Chiu 2014 [69]	OB	1054	Kwestionariusz	Dorośli wymagający terapii kontrolującej astmę przez co najmniej 1 rok
Corrao 2016 [70]	OB	2335	Rejestr apteczny	Dorośli (18–40 lat) rozpoczynający terapię ICS
Delea 2008 [57]	OB	12 907	Rejestr apteczny	Dorośli leczeni flutykazonem / salmeterolem (FSC)
Elkout 2012 [71]	OB	3172	Rejestr apteczny	Dzieci (0–18 lat)
GAPP [72–74]	OB	1726 dorosłych + 1733 lekarzy 1017 rodziców chorych dzieci + 1006 lekarzy	Kwestionariusz	Dorośli i ich lekarze oraz opiekunowie dzieci i ich lekarze
Godard 2005 [26]	OB	16 580	Kwestionariusz	Dzieci i dorośli
Herndon 2012 [27]	OB	18 456	Rejestr apteczny	Dzieci i młodzież w wieku 2–18 lat
Ismaila 2014a [31]	OB	19 126	Rejestr apteczny	Dorośli i młodzież (≥12 lat) leczeni flutykazonem / salmeterolem (FSC) w pojedynczym inhalatorze
Kang 2018 [8]	OB	22 130	Rejestr apteczny	Dorośli
LIAISON (Braido 2016) [5]	OB	8111	Kwestionariusz	Dorośli

Badanie [ref]	Typ badania	N	Metoda pomiaru <i>compliance</i>	Populacja
Makhinova 2015 [29]	OB	32 172	Rejestr apteczny	Dzieci, młodzież i dorośli (5–63 lat)
Papi 2018 [75]	OB	7195	Rejestr apteczny + kwestionariusz	Dorośli $\geq 18$ lat z umiarkowaną i ciężką astmą
PRISMA (Terzano 2012) [46]	OB	1017	Kwestionariusz	Dorośli z astmą niekontrolowaną lub częściowo kontrolowaną
Sadatsafavi 2012 [76]	OB	46342	Rejestr apteczny	Młodzież i dorośli (12–45 lat), którzy wykupili przynajmniej 3 recepty na leki na astmę
Sicras-Mainar 2017 [58]	OB	2303	Rejestr apteczny	Dorośli i młodzież $\geq 15$ lat rozpoczynający terapię ICS
Suissa 2002 [51]	OB	30 569	Rejestr apteczny	Dzieci, młodzież, dorośli (5–44 lata)
Xiang 2016 [44]	OB	4223	Rejestr apteczny	Dzieci (2–16 lat)
Zhong 2016 [45]	OB	4125	Rejestr apteczny	Dorośli ( $\geq 17$ lat)

a) Do badania zrekrutowano 1528 dzieci, dane z okresu obserwacji dostępne były dla 1199 pacjentów.  
OB – badanie obserwacyjne;

### 3.1.1.1. Poziom *compliance* raportowany na podstawie wyników kwestionariusza

W pracy Chapman 2017, przedstawiono analizę post hoc wyników europejskiej ankiety, ukierunkowanej na ocenę stopnia *compliance* dotyczącego leków kontrolujących astmę, określenie przekonań pacjentów odnośnie do terapii, preferencji dotyczących stosowania leków w schemacie 2x vs 1x dziennie oraz uciążliwości terapii. W analizie uwzględniono wyniki 1010 dorosłych pacjentów, w średnim wieku 36,6 roku. Mediana wyniku w skali MARS (ang. *Medication Adherence Report Scale*) wynosiła 3,4 punkty, co oznacza, że stosunkowo dużo pacjentów raportowało niski poziom *compliance* (maksymalna liczba punktów w skali wynosi 5). Jednakże, przedstawiając wyniki w sposób dychotomiczny, zakładając że niski *compliance* występuje przy wyniku  $< 3$  pkt, 72,4% pacjentów raportowało wysoki *compliance*, zaś u pozostałych stwierdzono niski *compliance*. Kontrola astmy była określana w 25-stopniowej skali według testu ACT (ang. *Asthma Control Test*), gdzie:

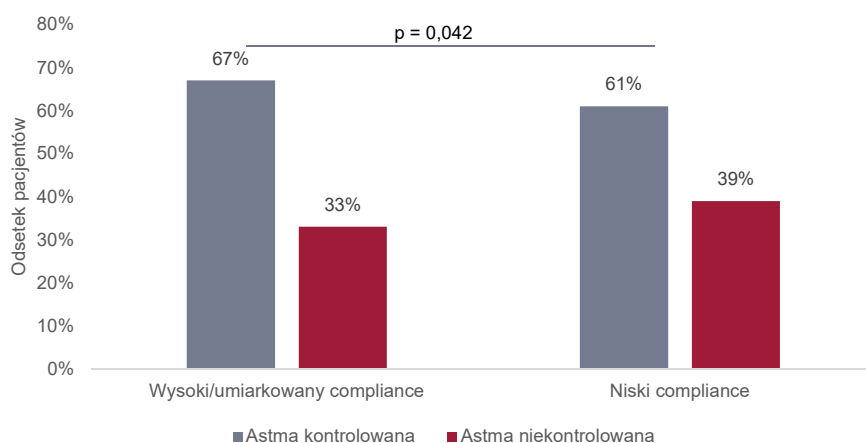
- 25 pkt oznacza dobrą kontrolę (astma całkowicie kontrolowana),
- 24–20 pkt oznacza średnio dobrą kontrolę (astma kontrolowana),
- 19–16 pkt oznacza częściową kontrolę (potencjalne problemy z kontrolą astmy),
- $< 16$  pkt – oznacza słabą kontrolę (astma niekontrolowana).

Wykazano pozytywną korelację pomiędzy kontrolą astmy ocenianą na podstawie wyniku testu ACT (ang. *Asthma Control Test*) a stopniem *compliance* ( $p < 0,001$ ) [68].

Celem pracy Chiu 2014 była identyfikacja przekonań i zachowań potencjalnie wpływających na *compliance* oraz ocena związku pomiędzy kontrolą astmy a stopniem *compliance*. W badaniu uczestniczyło 1054 pacjentów wymagających terapii lekami kontrolującymi astmę przez co najmniej 1 rok. Na podstawie wyniku kwestionariusza MMAS-8 (ang. *Morisky Medication Adherence Scale*),

wysoki i umiarkowany stopień *compliance* deklarowało 53% pacjentów (19% wysoki, 34% umiarkowany), u pozostałych 47% chorych stopień przestrzegania zaleceń był niezadowalający. Wykazano istotną statystycznie pozytywną zależność pomiędzy wysokim *compliance* a kontrolą astmy ( $p = 0,042$ ; Rysunek 16) [69].

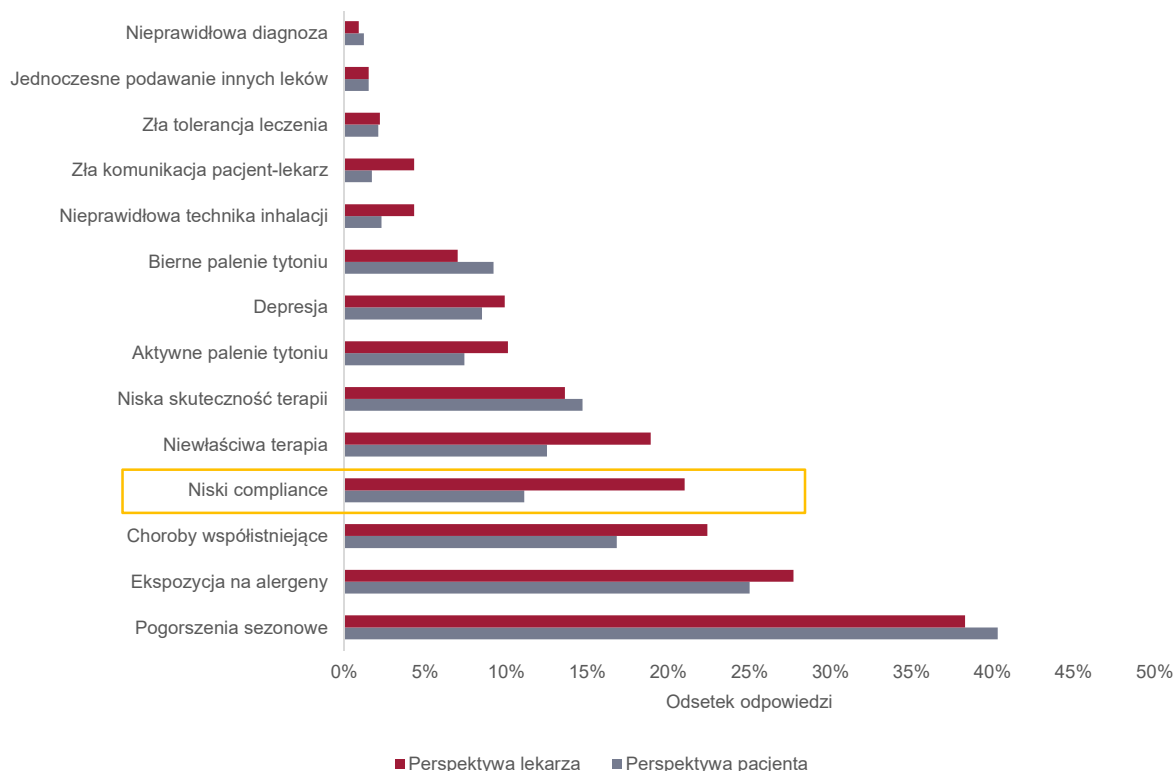
**Rysunek 16.**  
**Zależność pomiędzy poziomem *compliance* a kontrolą astmy (Chiu 2014)**



Praca LIAISON (Braido 2016) stanowiła przekrojowe badanie obserwacyjne, którego celem było określenie poziomu kontroli astmy i jakości życia pacjentów z astmą oraz identyfikacja czynników mających wpływ na suboptymalną kontrolę choroby. W badaniu uczestniczyło 8111 dorosłych pacjentów z astmą zdiagnozowaną co najmniej 6 miesięcy przed włączeniem do badania. Zarówno pacjenci, jak i lekarze wypełniali ankietę dotyczącą subiektywnej oceny potencjalnych czynników mogących mieć wpływ na słabą kontrolę choroby.

Główną przyczyną braku kontroli choroby wymienianą zarówno przez pacjentów, jak i lekarzy były sezonowe zaostrzenia choroby wskazywane przez 40% pacjentów oraz 38% lekarzy, zaś drugą była ekspozycja na alergeny (25% i 27% odpowiednio w ocenie pacjenta i lekarza). Spośród czynników odnoszących się bezpośrednio do terapii, główną przyczyną wskazywaną przez lekarzy był niski stopień *compliance* (21%). Z kolei pacjenci, jako główną przyczynę braku kontroli choroby wskazywali niską skuteczność terapii (15%) oraz w ich opinii źle dobraną terapię (12%), zaś w dalszej kolejności niski *compliance* (11%). Dwukrotnie niższy odsetek wskazań pacjentów na nieodpowiedni *compliance* w stosunku do odpowiedzi lekarzy może świadczyć o braku świadomości pacjentów dotyczącej zależności pomiędzy kontrolą choroby a przestrzeganiem zaleceń terapeutycznych (Rysunek 17). Wyniki kwestionariusza MMAS-4 wskazują na ogólny umiarkowany stopień *compliance* wśród pacjentów uczestniczących w badaniu. Co prawda w grupie z niekontrolowaną astmą w porównaniu z grupą z astmą kontrolowaną obserwowano wyższy odsetek pacjentów z niskim *compliance* (16,3% vs 13,0%), aczkolwiek ostatecznie nie wykazano zależności pomiędzy kontrolą astmy a stopniem przestrzegania zaleceń terapeutycznych ( $p = 0,398$ ) [5].

**Rysunek 17.**  
**Przyczyny nieodpowiedniej kontroli astmy z perspektywy pacjenta i lekarza (LIAISON)**



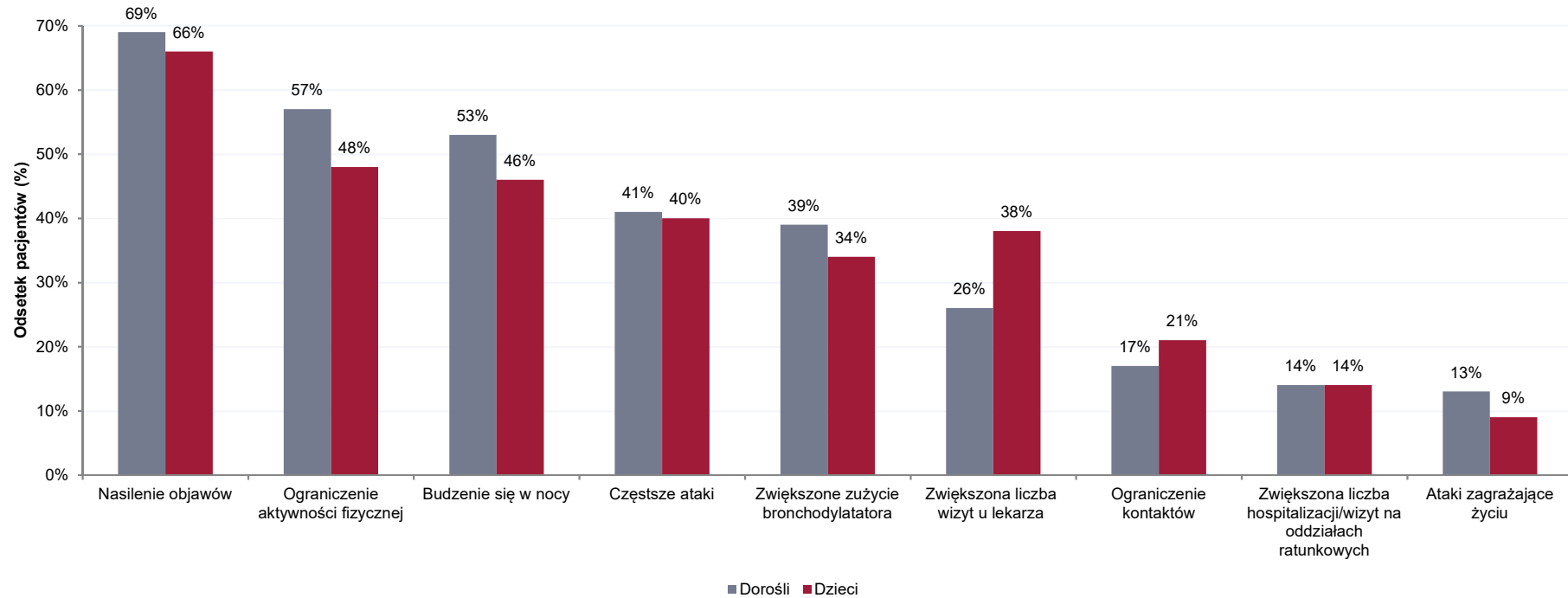
Badanie GAPP miało formę międzynarodowej ankiety przeprowadzonej w 16 krajach (w tym w Polsce), skierowanej do lekarzy oraz pacjentów z astmą lub opiekunów dzieci z astmą. Badanie podzielone było na dwie części, z których pierwsza obejmowała osoby dorosłe (1726 pacjentów + 1733 lekarzy), natomiast druga dotyczyła dzieci (1017 rodziców chorych dzieci + 1006 lekarzy). Celem badania była ocena postawy pacjentów w stosunku do astmy oraz analiza wykorzystywanych metod leczenia, a także identyfikacja barier stojących na drodze do osiągnięcia zadowalających wyników prowadzonej terapii [72–74].

Stopień *compliance* w tym badaniu oceniany był niezależnie zarówno przez lekarzy, jak i pacjentów:

- aż 48% pacjentów dorosłych oraz 59% rodziców chorych dzieci stwierdziło w ankiecie, że utrzymują *compliance* przez 100% czasu,
- jednak tylko 5% lekarzy osób dorosłych i 9% lekarzy chorych dzieci raportowało, że ich pacjenci utrzymują 100% *compliance* [72–74].

Spśród pacjentów, którzy raportowali, że zdarza im się nie zażywać leków zgodnie z zaleceniami lekarza (pacjenci utrzymujący właściwe *compliance* przez <100% czasu), 82% dorosłych i 77% dzieci doświadczyło przynajmniej jednego zdarzenia świadczącego o zaostrzeniu choroby, które wpływało na jakość życia chorego (Rysunek 18). W ramach badania nie raportowano częstości zaostrzeń choroby w populacji pacjentów utrzymujących właściwe *compliance* przez 100% czasu [72–74].

**Rysunek 18.**  
**Zdarzenia związane z zaostrzeniami choroby wśród pacjentów, którzy co najmniej raz nie zażyli leków zgodnie z zaleceniami lekarza (właściwy compliance przez <100% czasu, GAPP) [72–74]**



Zdarzenia związane z zaostrzeniami pojawiły się u 82% dorosłych pacjentów i 77% dzieci chorych na astmę. Każdy z tych pacjentów doświadczył przynajmniej jednego zdarzenia.

Obserwacyjne badanie PRISMA (*Prospective Study on asthMA control*) przeprowadzono w latach 2009–2010. Miało ono na celu określenie przyczyn braku kontroli astmy oraz związku pomiędzy poziomem kontroli astmy a leczeniem farmakologicznym, liczbą zaostrzeń choroby oraz częstością korzystania z opieki zdrowotnej. Przyczyny braku osiągnięcia kontroli nad astmą (w tym np. brak *compliance*) były następnie oceniane przez lekarzy prowadzących [46].

W pierwszej fazie projektu wykonano badanie przekrojowe, którego celem było oszacowanie odsetka pacjentów ze słabo kontrolowaną lub niekontrolowaną astmą, ocena jakości życia oraz częstości korzystania z opieki zdrowotnej tej grupy pacjentów. W ramach badania zidentyfikowano 1017 dorosłych pacjentów (średnia wieku 46 lat) ze słabo kontrolowaną bądź niekontrolowaną astmą. Pacjenci ci byli następnie poddani obserwacji przez okres trwania drugiej fazy badania obejmującej 12 miesięcy. Do końcowej analizy po 12 miesiącach obserwacji włączono 739 pacjentów, spośród których 141 osób w dalszym ciągu nie uzyskało kontroli astmy lub osiągnęło tylko częściową kontrolę choroby (Rysunek 19). Kontrola astmy była określana na podstawie testu ACT, gdzie:

- 25 pkt oznaczało dobrą kontrolę (astma całkowicie kontrolowana),
- 24–20 pkt oznaczało średnio dobrą kontrolę (astma kontrolowana),
- 19–15 pkt oznaczało częściową kontrolę,
- <15 pkt – oznaczało słabą kontrolę (astma niekontrolowana) [46].

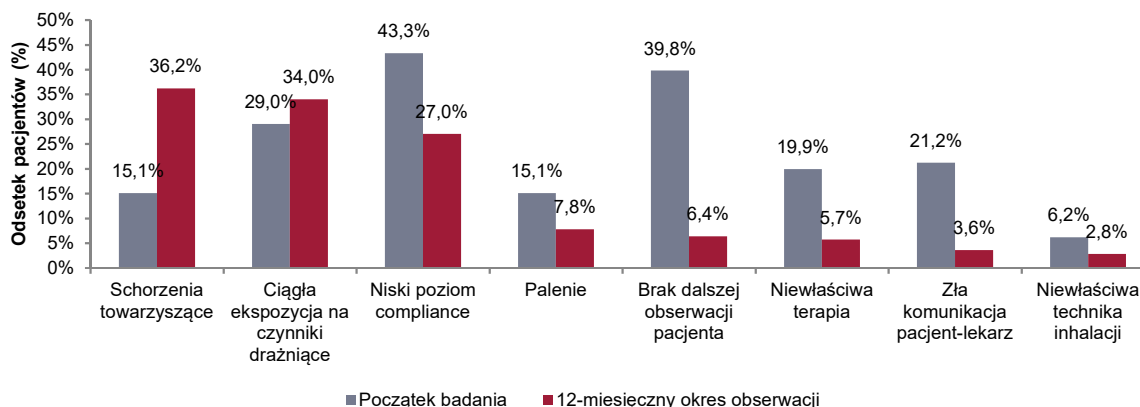
**Rysunek 19.**  
Zmiana poziomu kontroli astmy w ciągu 12 miesięcy obserwacji (PRISMA) [46]



Analiza przyczyn braku osiągnięcia kontroli nad astmą wykazała, że na początku badania niski poziom *compliance* był najczęściej zgłaszaną przyczyną niekontrolowanej choroby (43,3%). Po 12 miesiącach okresu obserwacji niski poziom *compliance* nadal był jedną z wiodących przyczyn braku osiągnięcia kontroli nad astmą (27%), ustępując jedynie obecności schorzeń towarzyszących (36,2%) oraz ciągłej ekspozycji na czynniki drażniące (34,0%, Rysunek 20) [46].



**Rysunek 20.**  
Przyczyny braku kontroli choroby u pacjentów z astmą na początku badania (N = 1017) oraz po 12 miesiącach obserwacji (liczebność próby = 141, PRISMA) [46]



Przyczyny nieosiągnięcia kontroli nad chorobą raportowane przez lekarzy; pacjent mógł mieć więcej niż jedną przyczynę.

W publikacji Godard 2005 opisano wyniki dużego badania obserwacyjnego przeprowadzonego we Francji, które obejmowało 16 580 chorych na astmę (85% pacjentów powyżej 20 lat). Celem badania było określenie stopnia kontroli astmy wśród pacjentów odwiedzających lekarza pierwszego kontaktu i wskazanie czynników powiązanych z kontrolą astmy. *Compliance*, tak samo jak i kontrola astmy były określane na podstawie kwestionariuszy wypełnianych przez pacjentów. Tylko 59% pacjentów raportowało pełny *compliance* w odniesieniu do stosowania leków kontrolujących astmę. Pacjenci z dobrym poziomem *compliance* (utrzymywanym na poziomie 100%) w porównaniu z chorymi, którzy nie osiągnęli dobrego *compliance*, mieli istotnie statystycznie większą szansę na uzyskanie optymalnej kontroli choroby (OR = 1,6 95%CI [1,5; 1,8]) [26].

Badanie Bauman 2002 zostało przeprowadzone na grupie 1199 pacjentów pediatrycznych (4–9 lat) z astmą. W odróżnieniu od pozostałych zidentyfikowanych prac, w tym przypadku analizie poddano stopień *adherence*, a nie jedynie stopień *compliance*. Innymi słowy, skupiono się na całościowym przestrzeganiu zaleceń lekarskich dotyczących – poza przyjmowaniem odpowiednich dawek leków o ustalonych porach – także dodatkowe wyposażenie dziecka w sprzęt wspomagający walkę z chorobą, obejmujący między innymi waporyzator czy pikoflometr. Poziom *non-adherence* był oceniany na podstawie kwestionariuszy wypełnianych przez opiekunów chorych dzieci [25].

Lista raportowanych przez opiekunów rodzajów *non-adherence* wraz z częstością ich pojawiania się została przedstawiona poniżej (Tabela 6). Najczęściej występującym przejawem *non-adherence* było podawanie mniejszej dawki leku niż przepisana przez lekarza oraz niezrealizowanie recepty (odpowiednio 17,6% oraz 16,3% pacjentów). Poziom *non-adherence* był traktowany jako: niski – jeśli wszystkie zalecenia lekarskie były spełnione (52,5% pacjentów), średni – jeśli jedno zalecenie pozostawało niespełnione (28,7% pacjentów), natomiast wysoki – jeśli więcej niż 1 zlecenie było niespełnione (18,8% pacjentów) [25].

**Tabela 6.**  
Rodzaje *non-adherence* u pacjentów pediatrycznych (Bauman 2002) [25]

Raportowany rodzaj <i>non-adherence</i>	N (%)
Podawanie mniejszej dawki leku niż przepisana	184 (17,6%)
Niewykupienie recepty	195 (16,3%)
Podawanie większej dawki leku niż przepisana	119 (11,4%)
Niezakupienie waporyzatora	105 (11,7%)
Niezakupienie nebulizatora	87 (8,8%)
Niezakupienie pochłaniacza wilgoci	76 (6,9%)
Niezakupienie pikfłometru	56 (4,8%)
Niezakupienie filtra powietrza	50 (4,4%)
Niezakupienie pokrowca na materac	36 (3,2%)

U pacjenta mógł występować więcej niż 1 rodzaj *non-adherence*.

Częstość powikłań astmy również była oceniana na podstawie kwestionariusza wypełnianego przez opiekunów. Wykazano istotny statystycznie związek pomiędzy poziomem *non-adherence* a występowaniem wszystkich analizowanych powikłań, z wyjątkiem odsetka osób hospitalizowanych z powodu astmy, w przypadku którego różnica nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej ( $p = 0,059$ ; Tabela 7). Dzieci z niskim poziomem *non-adherence* rzadziej doświadczały świszczącego oddechu. W tej grupie mniejsza była również częstość powikłań prowadzących do spowolnionej aktywności w ciągu dnia, budzenia się w nocy, nieplanowych wizyt u lekarza oraz opuszczania dni szkolnych. W badaniu określano także status funkcjonalny dziecka, całościowo opisujący to, w jaki sposób choroba wpływa na ograniczenie zdolności do normalnego funkcjonowania w ciągu dnia. Uzyskane wartości statusu funkcjonalnego dziecka były znacząco niższe dla pacjentów z niskim poziomem *non-adherence* ( $p < 0,001$ ), co oznacza, że codzienne funkcjonowanie w tej grupie jest bardziej zbliżone do stopnia funkcjonowania dzieci zdrowych, niż w grupie pacjentów z wyższym poziomem *non-adherence* (Rysunek 21). Autorzy badania oceniali także ogólny wskaźnik ciężkości powikłań choroby, który przyjmował wartości od 0 do 9 (odpowiednio najniższy i najwyższy poziom ciężkości powikłań choroby). Wyższy poziom *adherence* był związany z niższym wskaźnikiem ciężkości powikłań astmy ( $p < 0,001$ ; Rysunek 22) [25].

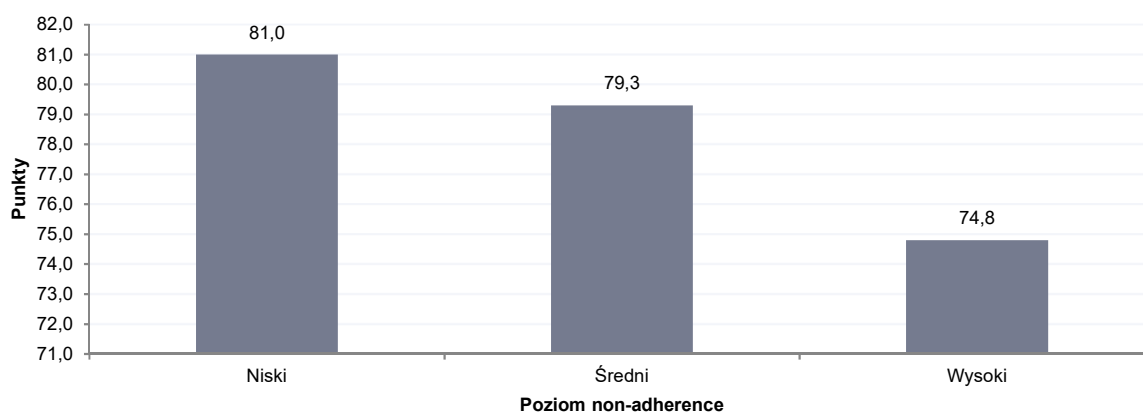
**Tabela 7.**  
Związek pomiędzy poziomem *non-adherence* a częstością powikłań astmy w populacji pediatrycznej (Baumann 2002) [25]

Powikłanie/przedział czasowy	Całość (N = 1199)	Poziom <i>non-adherence</i>			Wartość p
		Niski (N = 629)	Średni (N = 344)	Wysoki (N = 226)	
Średnia liczba dni ze świszczącym oddechem/14 d	3,5 d	3,1	3,8	4,0	<0,001
Średnia liczba dni spowolnionej aktywności/14 d	2,0 d	1,7	2,0	2,7	<0,001
Średnia liczba nocy, kiedy dziecko się obudziło/14 d	1,8 n	1,6	1,7	2,4	<0,001
Średnia liczba nocy, kiedy opiekun się obudził/14 d	2,2 n	2,0	2,1	3,0	<0,001

Powikłanie/przedział czasowy	Całość (N = 1199)	Poziom <i>non-adherence</i>			Wartość p
		Niski (N = 629)	Średni (N = 344)	Wysoki (N = 226)	
Średnia liczba dni, kiedy opiekun musiał zmienić plany/14 d	2,7 d	2,1	2,8	4,6	<0,001
Średnia liczba opuszczonych dni szkolnych /100 d	6,5 d	5,4	6,8	8,9	<0,001
Odsetek pacjentów hospitalizowanych z powodu astmy/9 mies.	13,0%	11,0%	14,2%	16,8%	0,059
Odsetek pacjentów, którzy mieli nieplanowaną wizytę u lekarza z powodu astmy/9 mies.	54,8%	49,4%	56,1%	67,7%	<0,001

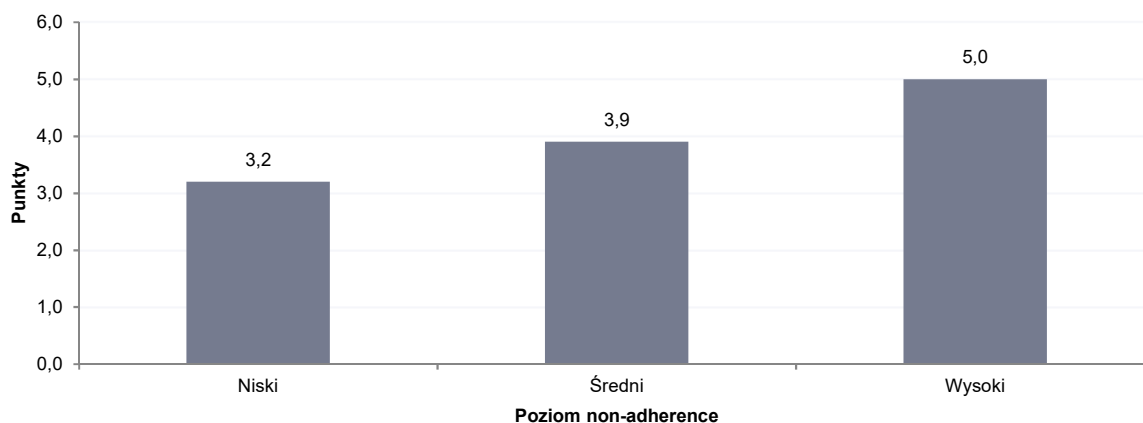
d – dzień; n – noc

**Rysunek 21.**  
Status funkcjonalny dzieci z astmą (pkt) w zależności od poziomu *non-adherence* (Baumann 2002) [25]



Wskaźnik całościowo opisujący to, jak choroba wpływa na ograniczenie zdolności do normalnego funkcjonowania w ciągu dnia; przyjmuje wartości z zakresu 0–100, a wyższy wynik oznacza lepszą funkcjonalność.

**Rysunek 22.**  
Ogólny wskaźnik ciężkości powikłań dzieci z astmą (pkt) w zależności od poziomu *non-adherence* (Baumann 2002) [25]



Sumaryczny wynik poważnych powikłań astmy doświadczonych przez dzieci; przyjmuje wartości z zakresu 0–9; wyższy wynik oznacza większą liczbę poważnych powikłań.

### 3.1.1.2. Poziom *compliance* raportowany na podstawie analizy rejestrów aptecznych

Badanie Elkout 2012 ukierunkowane było na określenie związku pomiędzy kontrolą astmy a poziomem *compliance* w odniesieniu do stosowania leków przeciwastmatycznych, tj. ICS, LTRA lub

LABA + ICS (w jednym bądź w oddzielnych inhalatorach). Poziom *compliance* określano na podstawie wskaźnika MPR wyznaczanego jako stosunek liczby dni z dostępem do leku do liczby dni okresu obserwacji. Zależnie od stosowanego leku 15–39% dzieci włączonych do badania wykazywało właściwe MPR (mieszczące się w przedziale 80–120%<sup>1</sup>). Wyniki badania wskazały na dość nietypową zależność. Właściwy poziom MPR okazał się skorelowany ze zwiększonym użyciem leków ratunkowych (OCS lub SABA), co świadczy o gorszej kontroli astmy u dzieci z prawidłowym *compliance*. Zależność ta osiągnęła próg istotności statystycznej dla:

- ICS (OR = 1,89; 95%CI [1,35; 2,48], p = 0,001),
- LTRA (OR = 2,11; 95%CI [1,27; 3,48], p = 0,004),
- ICS i LABA do stosowania w jednym inhalatorze (OR = 2,85; 95%CI [1,62; 5,02], p = 0,001) [71].

Według autorów badania, taki nieoczekiwany wynik mógł być spowodowany przepisywaniem przez lekarzy niewłaściwych dawek leków lub złą techniką inhalacji, która prowadzi do słabej kontroli choroby pomimo zachowania zaleceń lekarskich. Innym potencjalnym powodem była możliwość przepisywania przez lekarzy zbyt dużej ilości leków ratunkowych w związku z tym, że recepty były wypisywane przez wielu specjalistów, a o samą receptę można było poprosić telefonicznie lub poprzez zautomatyzowany system. Inną wskazaną przez autorów przyczyną jest fakt, że dzieci ze słabo kontrolowaną astmą mogą potrzebować bardziej agresywnej terapii, co skutkuje większą ilością przepisywanych leków kontrolujących chorobę, prowadząc do uzyskiwania wyższych wartości MPR [71].

W dwóch zidentyfikowanych badaniach (Sadatsafavi 2014, Suissa 2002) oceniano związek pomiędzy regularnym dostępem do leków a koniecznością hospitalizacji. Obie prace zaprojektowano jako duże obserwacyjne badania kliniczno-kontrolne, przeprowadzone na populacji kanadyjskich pacjentów z astmą [51, 76].

W badaniu Sadatsafavi 2014 uwzględniono pacjentów z astmą w wieku od 12 do 45 lat, którzy mieli przepisane leczenie ICS, LABA bądź też ICS + LABA, w tym 3319 pacjentów objętych badaniem było hospitalizowanych w związku z astmą w pierwszym roku po włączeniu do badania a 43 023 pacjentów, nie było hospitalizowanych z powodu astmy od momentu włączenia do badania do momentu hospitalizacji przypisanej im osoby z grupy badanej. Pacjenci zostali podzieleni na tych, którzy mieli regularny dostęp do leków (realizowali receptę przynajmniej raz na 4 miesiące w ciągu 12 miesięcy poprzedzających włączenie do badania) oraz tych, których dostęp do leków był nieregularny, lub którzy w ogóle nie realizowali recept [76].

Wykazano, że w grupie posiadającej regularny dostęp do ICS znacząco niższe było ryzyko hospitalizacji z powodu astmy w porównaniu do grupy, która w ogóle nie wykupiła recepty, a także względem chorych, którzy jej nie wykupili lub mieli nieregularny dostęp do ICS (Tabela 8).

<sup>1</sup> Zakres 80–120% oznacza niewystarczającą (<80%) lub nadmierną (>120%) podaż leku, nadmierna podaż oznacza wykupienie leku wcześniej niż wynikałoby to z dawkowania.

W przypadku LABA zaobserwowano odwrotną zależność: pacjenci z regularnym dostępem do leków mieli znacząco większe ryzyko hospitalizacji w porównaniu do pacjentów, którzy w ogóle nie wykupili recepty oraz do tych, którzy jej nie wykupili lub mieli nieregularny dostęp do LABA. Autorzy publikacji wskazują, że uzyskane wyniki są spójne z wcześniejszymi doniesieniami, że regularna ekspozycja na ICS wiąże się z redukcją ryzyka hospitalizacji z powodu astmy, podczas gdy regularna ekspozycja na LABA zwiększa to ryzyko. Można uznać, że poziom *compliance* (regularność stosowania ICS lub LABA) wpływa na ryzyko hospitalizacji, jednak już zwiększenie lub zmniejszenie tego ryzyka jest zależne od stosowanego rodzaju leków. Nie zauważono by regularny dostęp do leków wpływał na ryzyko hospitalizacji pacjentów stosujących ICS + LABA [76].

**Tabela 8.**  
Ryzyko względne hospitalizacji z powodu astmy w zależności od stopnia dostępności do ICS oraz LABA (Sadatsafavi 2014) [76]

Leczenie	RR [95%CI]	Wartość p
<b>Regularny dostęp do leków vs brak dostępu</b>		
<b>ICS + LABA</b>	0,90 [0,75; 1,08]	0,269
<b>ICS</b>	0,79 [0,68; 0,91]	<b>&lt;0,001</b>
<b>LABA</b>	1,86 [1,23; 2,81]	<b>0,003</b>
<b>Regularny dostęp do leków vs brak dostępu lub nieregularny dostęp do leków</b>		
<b>ICS + LABA</b>	0,82 [0,69; 0,97]	0,024
<b>ICS</b>	0,72 [0,63; 0,81]	<b>&lt;0,001</b>
<b>LABA</b>	1,80 [1,20; 2,70]	<b>0,004</b>

Z kolei w badaniu Suissa 2002 przeprowadzonym na grupie 30 569 kanadyjskich pacjentów z astmą, w wieku 4–55 lat, wykazano związek pomiędzy częstszymi hospitalizacjami a nieregularnym stosowaniem ICS. Regularne stosowanie ICS, zdefiniowane jako nabycie przynajmniej jednego opakowania leku na kwartał, było związane z redukcją ryzyka hospitalizacji o 31% i powtórnej hospitalizacji o 39%. Stwierdzono także, że regularne stosowanie wziewnych kortykosteroidów może zapobiegać 5 nowym hospitalizacjom i 27 ponownym hospitalizacjom w ciągu roku na 1000 pacjentów z astmą [51].

Celem badania Kang 2018 była identyfikacja czynników ryzyka zaostrzenia astmy wśród pacjentów z różną ciężkością choroby określoną na podstawie wytycznych GINA (z dodatkowymi modyfikacjami). Spośród 22130 pacjentów uwzględnionych w analizie, 79,2% zostało zaklasyfikowanych do 1. stopnia ciężkości choroby, 19,7% do 2., a 1% do 3. stopnia. U większości pacjentów (85,5%) w 12-miesięcznym okresie obserwacji raportowano niski *compliance* (MPR <20%). Nie wykazano istotnej statystycznie korelacji pomiędzy MPR a występowaniem zaostrzeń astmy u pacjentów zaklasyfikowanych do 1. stopnia ciężkości choroby. Natomiast wśród chorych z cięższym przebiegiem choroby (stopień 2. i 3.) wykazano, że utrzymywanie wysokiego *compliance* (MPR ≥50%) przyczynia się do zmniejszenia szansy zaostrzenia choroby (Tabela 9) [8].

**Tabela 9.**  
Zależność pomiędzy stopniem *compliance* a szansą zaostrzenia astmy (Kang 2018)

Punkt końcowy	Ciężkość astmy wg GINA	Liczba pacjentów	wysoki (MPR $\geq 50\%$ ) vs niski (MPR $< 20\%$ ) <i>compliance</i>		umiarkowany (MPR 20–49%) vs niski (MPR $< 20\%$ ) <i>compliance</i>	
			OR [95% CI]	p	OR [95% CI]	p
Zaostrzenie astmy	Stopień 1	17 533	1,15 [0,99; 1,34]	0,0768	1,04 [0,88; 1,23]	0,6507
	Stopień 2	4364	<b>0,83 [0,71; 0,97]</b>	<b>0,0202</b>	<b>0,65 [0,54; 0,79]</b>	<b>&lt;0,0001</b>
	Stopień 3	233	<b>0,36 [0,19; 0,71]</b>	<b>0,003</b>	0,63 [0,28; 1,44]	0,2752

Celem kolejnego badania (Sicras-Mainar 2017) było określenie stopnia *compliance* wśród pacjentów z astmą leczonych ICS w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, jak również analiza zależności pomiędzy stopniem *compliance* a ryzykiem zaostrzeń choroby oraz wpływ na wykorzystanie zasobów służby zdrowia. W badaniu uczestniczyło 2303 pacjentów w wieku co najmniej 15 lat. Jedynie u połowy (51%) pacjentów biorących udział w badaniu obserwowano prawidłowy *compliance* odnoszący się do leczenia ICS (MPR  $\geq 80\%$ ). *Persistence* dotyczący terapii obserwowano u 69,4% pacjentów po 12 miesiącach obserwacji oraz u 61,7% pacjentów po 24 miesiącach. Wśród pacjentów z nieprawidłowym *compliance* 63,4% miało co najmniej jedno zaostrzenie w okresie badania w porównaniu do 37,4% pacjentów z prawidłowym *compliance* ( $p < 0,001$ ; Rysunek 23). Częstość zaostrzeń przeliczona na pacjenta była również większa wśród chorych nieprzestrzegających zaleceń terapeutycznych w porównaniu z chorymi z wysokim *compliance* (1,2 vs 0,9 zaostrzeń / rok,  $p < 0,001$ ) [58].

**Rysunek 23.**  
Odsetek pacjentów z zaostrzeniem choroby w zależności od stopnia *compliance* (Sicras-Mainar 2017)



Wśród pacjentów z niższym *compliance* u większego odsetka wystąpiła konieczność hospitalizacji w porównaniu z chorymi o odpowiednim *compliance* (12,9% vs 3,5%;  $p < 0,001$ ) z większą średnią

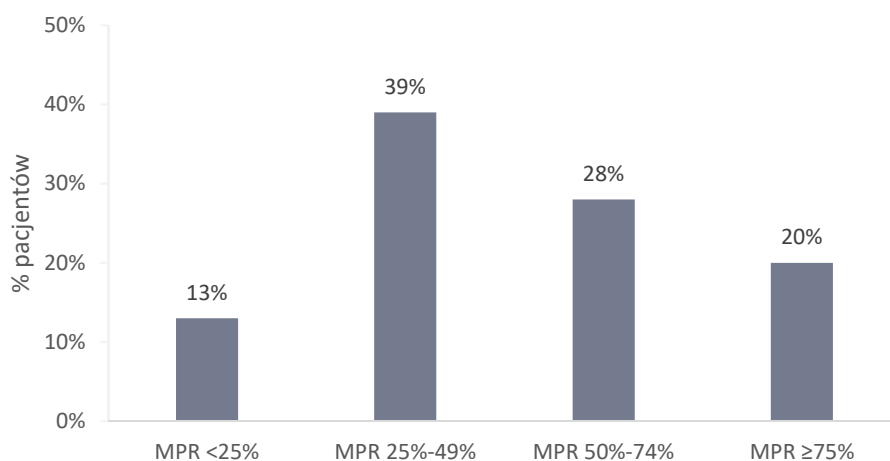
liczbą dni hospitalizacji (0,9 vs 0,4;  $p < 0,001$ ). Podobnie większy odsetek chorych z niskim *compliance* wymagał wizyty w SOR (80,9% vs 15,5%;  $p < 0,001$ ; Tabela 10) [58].

**Tabela 10.**  
Wykorzystanie zasobów służby zdrowia w zależności od stopnia *compliance* (Sicras-Minar 2017)

Punkt końcowy	Prawidłowy <i>compliance</i>	Nieprawidłowy <i>compliance</i>	p
Odsetek pacjentów hospitalizowanych	3,5%	12,9%	<0,001
Średnia liczba dni hospitalizacji	0,4 (3,1)	0,9 (3,2)	<0,001
Odsetek pacjentów zgłaszających się na SOR	15,5%	80,9%	<0,001

W retrospektywnym badaniu obserwacyjnym Delea 2008 oceniano zależność pomiędzy poziomem *compliance* dla terapii flutykazonem / salmeterolem (FSC) stosowanej w jednym inhalatorze a kontrolą astmy oraz kosztami opieki zdrowotnej. Analiza obejmowała 12 907 dorosłych pacjentów ze zdiagnozowaną astmą, dla których dostępne były dane z okresu obserwacji wynoszącego co najmniej 365 dni. Prawidłowy *compliance* (MPR  $\geq 75\%$ ) dotyczący stosowania terapii FSC uzyskało 20% chorych (Rysunek 24). Ogólnie populację chorych z wyższym poziomem *compliance* stanowili pacjenci starsi, którzy wyjściowo mieli więcej chorób współistniejących, ponadto przed rozpoczęciem obserwacji używali więcej SABA, częściej odbywali wizyty u lekarza oraz generowali wyższe koszty związane z astmą. Po dostosowaniu wyniku do zmiennych obejmujących wyjściową charakterystykę pacjenta, czas obserwacji oraz porę roku wykazano, że pacjenci utrzymujący *compliance* na wysokim poziomie (MPR  $\geq 75\%$ ) w stosunku do chorych nieprzestrzegających zaleceń (MPR  $< 25\%$ ) mają mniejszą szansę wystąpienia konieczności zastosowania leczenia doraźnego (SABA), jak i konieczności odbycia wizyty na oddziale ratunkowym czy hospitalizacji. Poprawa poziomu *compliance* o 25% przyczyniła się do 10% zmniejszenia szansy zastosowania terapii ratunkowej SABA, 3% zmniejszenia szansy konieczności zastosowania OCS oraz 10% zmniejszenia szansy wystąpienia wizyty na oddziale ratunkowym lub hospitalizacji (Tabela 11) [57].

**Rysunek 24.**  
Odsetki pacjentów z poziomem *compliance* mieszczącym się w zakresach  $< 25\%$ , 25–49%, 50–74% i  $\geq 75\%$  (Delea 2008)



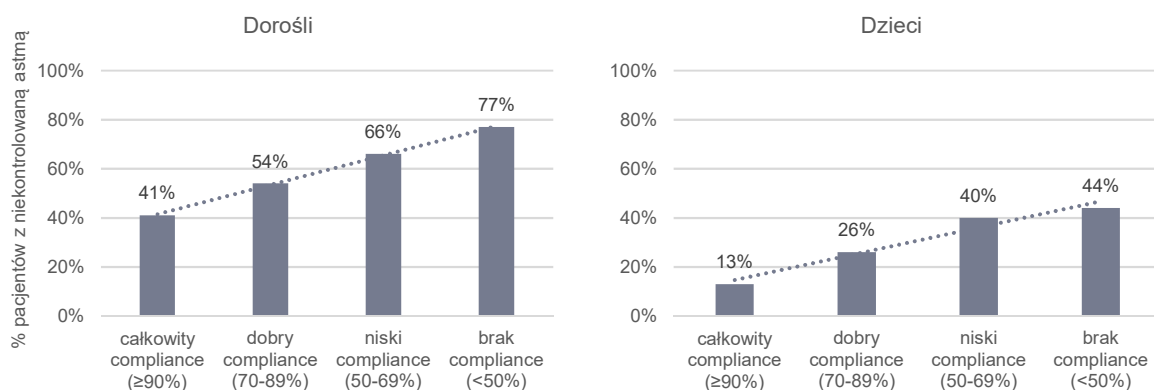
**Tabela 11.**  
**Zależność pomiędzy stopniem *compliance* a wystąpieniem zaostrzeń astmy (Delea 2008)**

Punkt końcowy	Poziom <i>compliance</i>	OR [95% CI]	p
Terapia ratunkowa SABA	MPR $\geq 75\%$ vs MPR $< 25\%$	<b>0,83 [0,77; 0,89]</b>	<0,001
	Poprawa MPR o 25%	<b>0,90 [0,89; 0,92]</b>	<0,001
Przyjmowanie OCS	MPR $\geq 75\%$ vs MPR $< 25\%$	0,93 [0,84; 1,04]	0,214
	Poprawa o 25%	<b>0,97 [0,94; 0,996]</b>	0,027
Wizyta w SOR lub hospitalizacja	MPR $\geq 75\%$ vs MPR $< 25\%$	<b>0,68 [0,54; 0,87]</b>	0,002
	Poprawa MPR o 25%	<b>0,90 [0,89; 0,92]</b>	<0,001

W dwóch pracach Xiang 2016 oraz Zhong 2016 opisano wyniki jednego obserwacyjnego badania, którego celem była ocena kontroli astmy w populacji chińskiej oraz identyfikacja czynników mających wpływ na kontrolę astmy. W publikacji Xiang 2016 przedstawiono wyniki odnoszące się do populacji dziecięcej, natomiast w pracy Zhang 2016 opisano wyniki uzyskane w populacji dorosłych. Łącznie badanie obejmowało 8348 pacjentów, w tym 4223 dzieci w wieku 2–16 lat oraz 4125 dorosłych w wieku  $\geq 17$  lat [44, 45].

Prawidłowy *compliance* ( $\geq 90\%$ ) uzyskało 65% dzieci oraz jedynie 39% dorosłych. Również odsetek pacjentów z brakiem kontroli choroby ocenianym na podstawie testu ACT różnił się znacząco w obu populacjach. Brak kontroli choroby (ACT  $\leq 19$  pkt) stwierdzono u 20% dzieci oraz u ponad połowy dorosłych (55%). W obu badaniach zaobserwowano wzrost odsetka pacjentów z niekontrolowaną astmą w grupach z niższym stopniem *compliance* (Rysunek 25). Wśród dorosłych pacjentów z brakiem *compliance* ( $< 50\%$ ), niekontrolowaną astmą stwierdzono aż u 77% chorych. Nieco lepsze rezultaty uzyskano w populacji dzieci, niekontrolowaną astmą stwierdzono u 44% chorych nieprzestrzegających zaleceń dotyczących terapii. W obu populacjach wykazano istotną statystycznie zależność pomiędzy stopniem *compliance*, a brakiem kontroli choroby (Tabela 12) [44, 45].

**Rysunek 25.**  
**Odsetek pacjentów z niekontrolowaną astmą w zależności od stopnia *compliance* (Xiang 2016 i Zhong 2016)**





**Tabela 12.**  
Zależność pomiędzy brakiem kontroli astmy a stopniem *compliance* (Xiang 2016 i Zhong 2016)

Punkt końcowy	Porównanie		Dorośli		Dzieci	
			OR [95% CI]	p	OR [95% CI]	p
Brak kontroli astmy	dobry	vs całkowity <i>compliance</i>	1,62 [1,39; 1,90]	<0,001	2,41 [1,98; 2,94]	<0,001
	niski		2,73 [2,27; 3,28]	<0,001	4,87 [3,85; 6,17]	<0,001
	brak		4,55 [3,68; 5,62]	<0,001	5,79 [4,42; 7,58]	<0,001

W pracy Ismaila 2014a przedstawiono wyniki obserwacyjnego retrospektywnego badania, którego celem była analiza wpływu długoterminowego utrzymania *compliance* i *persistence* dla terapii flutykazonem / salmeterolem (FSC) na wystąpienie zaostrzenia choroby. Analiza obejmowała 19 126 dorosłych pacjentów oraz dzieci w wieku powyżej 12 lat ze zdiagnozowaną astmą. Analiza dotycząca przestrzegania zaleceń terapeutycznych obejmowała zarówno zakres, w jakim pacjent przestrzega dawki i czasu przyjęcia leku zgodnie ze zleconym schematem (*compliance*), jak i informację dotyczącą czasu, przez jaki chory przyjmuje leki (*persistence*). Wykazano, że prawidłowy *compliance* (MPR  $\geq 80\%$ ) dotyczący stosowania terapii FSC przyczynia się do 52% zmniejszenia szansy zaostrzenia astmy (zdefiniowanej jako konieczność zastosowania OCS, wizyta w SOR lub hospitalizacja), jak i istotnej redukcji ryzyka poszczególnych zdarzeń. Podobne rezultaty uzyskano w odniesieniu do utrzymania *persistence*. Wykazano, że utrzymanie wysokiego *persistence* przyczynia się do 58% zmniejszenia szansy wystąpienia zaostrzenia astmy (Tabela 13) [31].

**Tabela 13.**  
Zależność pomiędzy stopniem *compliance* i utrzymaniem *persistence* a wystąpieniem zaostrzeń astmy (Ismaila 2014a)

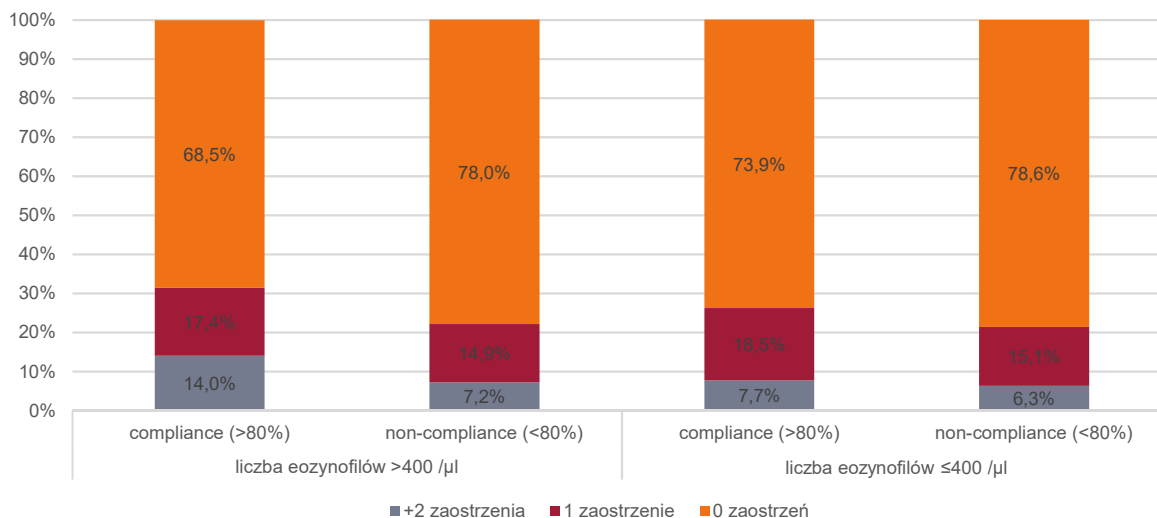
Punkt końcowy	MPR $\geq 80\%$ vs MPR $< 80\%$		utrzymanie <i>persistence</i> tak vs nie	
	OR [95% CI]	p	OR [95% CI]	p
Zaostrzenie astmy	0,48 [0,44; 0,54]	<0,001	0,42 [0,38; 0,48]	<0,001
Przyjmowanie OCS	0,46 [0,42; 0,52]	<0,001	0,36 [0,32; 0,40]	<0,001
Wizyty w SOR	0,48 [0,36; 0,64]	<0,001	0,31 [0,21; 0,46]	<0,001
Hospitalizacje	0,49 [0,42; 0,57]	<0,001	0,41 [0,35; 0,49]	<0,001
Przyjęcie na OIOM	0,62 [0,39; 0,98]	<0,001	0,14 [0,07; 0,28]	<0,001

W pracy Corrao 2016 oceniano wpływ skrajnego przejawu braku *compliance*, jakim jest zaprzestanie terapii ICS, na ryzyko zaostrzenia astmy zdefiniowanego jako konieczność stosowania OCS. W analizie uwzględniono 2335 dorosłych pacjentów. W kolejnych latach odsetek pacjentów zaprzestających terapii ISC sukcesywnie wzrastał, wynosząc 36%, 57% i 78% odpowiednio po 6 miesiącach, roku oraz 5 latach od rozpoczęcia terapii. Wykazano, że pacjenci z astmą, którzy kontynuowali regularne stosowanie ICS, mieli istotnie statystycznie mniejszą szansę zaostrzenia astmy w porównaniu z pacjentami, którzy zaprzestali leczenie ICS (OR = 0,40 [0,18; 0,90]) [70].

Celem kolejnego dużego retrospektywnego badania (Makhinova 2015) była ocena zależności pomiędzy *compliance* dla leków kontrolujących astmę a ryzykiem zaostrzenia astmy wymagającego zastosowania OCS i leków doraźnych. W analizie uwzględniono dane 32 172 pacjentów, zarówno dorosłych, jak i dzieci. Prawidłowy poziom *compliance* dla leków kontrolujących astmę obserwowano u 32% pacjentów. Wykazano, że utrzymanie prawidłowego *compliance* przyczynia się do zmniejszenia ryzyka zaostrzenia astmy zdefiniowanego jako konieczność stosowania OCS ( $p < 0,001$ ). Jednocześnie zaobserwowano, że pacjentom z prawidłowym *compliance* istotnie częściej przepisywano terapię lekami doraźnymi, w tym przypadku SABA, w porównaniu z chorymi, którzy nie przestrzegali zaleceń terapeutycznych ( $p < 0,001$ ).

Celem retrospektywnego badania Papi 2018 było określenie, czy przyczyną występowania zwiększonej częstości zaostrzeń astmy u pacjentów z wysoką liczbą eozynofiliów we krwi może być niski stopień *compliance* odnośnie do stosowania ICS. W badaniu przeanalizowano dane 7195 dorosłych pacjentów leczonych zgodnie z wytycznymi GINA (krok 3 lub 4 schematu), u których stosowano co najmniej 2 ICS w ciągu roku poprzedzającego badanie. *Compliance* oceniano na podstawie analizy rejestru aptecznego, jak również wyniku kwestionariusza wypełnianego przez pacjenta. Pacjenta uznawano za przestrzegającego zaleceń w momencie, gdy MPR wynosił  $>80\%$  oraz gdy zadeklarował wysoki *compliance* w kwestionariuszu. Analiza wyników wykazała, że jedynie 19,4% badanych w zadowalającym stopniu stosuje się do zaleceń lekarskich dotyczących przyjmowania ICS. Co ciekawe, wykazano, że w grupie chorych ze zwiększonym poziomem eozynofiliów, wysoki *compliance* dotyczący stosowania ICS nie przyczynia się do lepszej kontroli choroby. W grupie pacjentów z wysokim *compliance* oraz zwiększoną liczbą eozynofiliów we krwi częściej występowały  $\geq 2$  zaostrzenia choroby w stosunku do grupy z niższym stopniem *compliance* ( $p = 0,003$ ; Rysunek 26). Podobne rezultaty uzyskano w odniesieniu do odsetka pacjentów z brakiem kontroli astmy. Autorzy pracy wnioskują, iż uzyskanie takich wyników może świadczyć o zbyt niskiej dawce ICS stosowanej przez pacjentów (ponad połowa chorych przyjmowała niskie i umiarkowane dawki ICS) lub o konieczności intensyfikacji terapii w tej grupie chorych poprzez włączenie dodatkowego leczenia biologicznego [75].

**Rysunek 26.**  
**Odsetek pacjentów z zaostrzeniem astmy w zależności od liczby eozynofiliów we krwi oraz stopnia *compliance* w badaniu Papi 2018**



### 3.1.2. Zależność pomiędzy *compliance* i zaostrzeniami POChP

W ramach analizy opracowań wtórnych oraz przeszukania bazy MEDLINE odnaleziono 8 badań obserwacyjnych oraz 1 RCT obejmujących tematykę wpływu poziomu *compliance* na zaostrzenia POChP. Odnalezione badania podzielono ze względu na przyjętą metodę pomiaru poziomu *compliance* (rejstry apteczne, kwestionariusze lub liczniki dawek; Tabela 14).

**Tabela 14.**  
**Badania obejmujące tematykę oceny zależności pomiędzy poziomem *compliance* i zaostrzeniami POChP**

Badanie [ref]	Typ badania	N	Metoda oceny <i>compliance</i>	Populacja
Belleudi 2016 [50]	OB	12 124	Rejestr apteczny	Dorośli (≥45 lat), hospitalizowani z powodu zaostrzenia POChP
Chrystyn 2014 [77]	OB	1443 <sup>a</sup>	Kwestionariusz	Dorośli (≥40 lat) z historią palenia tytoniu
Davis 2017 [6]	OB	13 657	Rejestr apteczny	Dorośli (≥40 lat) z POChP, rozpoczynający terapię budezonidem i formoterolem lub FSC
Ding 2017 [7]	OB	3672	Kwestionariusz	Dorośli leczeni zgodnie ze zmodyfikowanymi wytycznymi GOLD 2014
Ismaila 2014b [49]	OB	23 707	Rejestr apteczny	Dorośli (≥40 lat) stosujący LAMA (tiotropium) i/lub FSC
Kim 2018 [55]	OB	9086	Rejestr apteczny	Dorośli (≥40 r.ż.), którzy otrzymali przynajmniej 2 leki na POChP
Simoni-Wastila 2012 [56]	OB	33 816	Rejestr apteczny	Dorośli, którzy otrzymali przynajmniej 2 recepty na ≥1 lek na POChP
Toy 2011 [52]	OB	55 076	Rejestr apteczny	Dorośli
Vestbo 2009 [48]	RCT	6112	Licznik dawek	Dorośli (40–80 lat) nieleczeni wcześniej

Badanie [ref]	Typ badania	N	Metoda oceny compliance	Populacja
				lekami zwykle przepisywanymi z powodu POChP

a) Dane dla 1443 pacjentów uzyskane na podstawie ankiety wypełnionej przez 679 lekarzy.  
OB – badanie obserwacyjne; RCT – badanie randomizowane

### 3.1.2.1. Poziom *compliance* raportowany na podstawie wyników kwestionariusza

Celem dużego badania ankietowego Ding 2017 było określenie częstości objawów POChP i ich związku z uzyskiwanymi wynikami zdrowotnymi wśród pacjentów leczonych zgodnie ze standardowym postępowaniem terapeutycznym określonym na podstawie zmodyfikowanych wytycznych GOLD 2014. Badanie obejmowało dorosłych pacjentów z Europy Zachodniej (N = 2006) i Stanów Zjednoczonych (N = 1666) leczonych zgodnie ze standardowym postępowaniem w POChP [7].

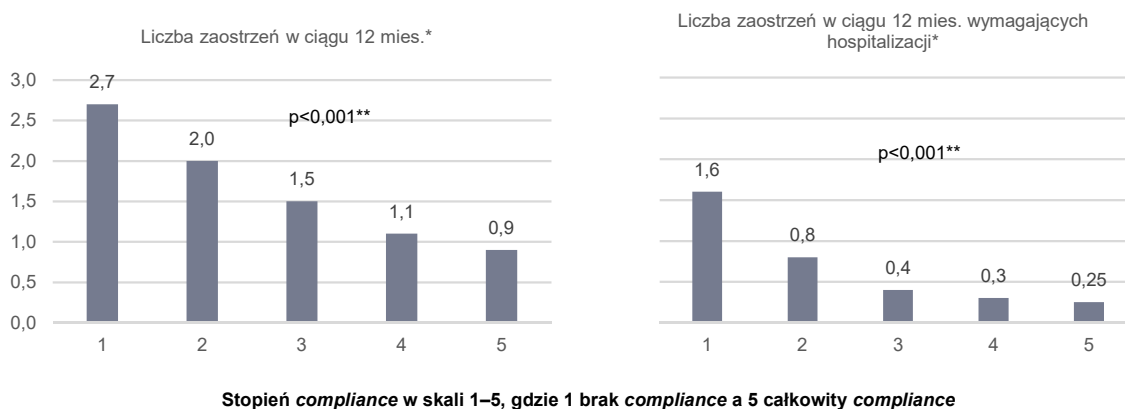
Uzyskane wyniki ankiety wskazują, iż pomimo stosowania terapii zgodnej z najlepszymi standardami terapeutycznymi, niemalże wszyscy pacjenci doświadczają objawów POChP, w tym ponad 80% doświadcza ich często. Autorzy wnioskują, iż jedną z przyczyn takiego stanu może być niski stopień *compliance* dotyczący stosowanych terapii. Analiza wyników kwestionariusza MMAS-8 wykazała, iż tylko 37% pacjentów utrzymywało wysoki *compliance* pozostali przestrzegali zaleceń w stopniu umiarkowanym (38%) lub niskim (25%). Wykazano zależność pomiędzy niedostatecznym przestrzeganiem zaleceń terapeutycznych a częstszym występowaniem objawów oraz uzyskiwaniem gorszych wyników zdrowotnych. Pacjenci z grupy z niskim *compliance* w porównaniu z chorymi deklarującymi wysoki *compliance*:

- częściej doświadczali objawów chorobowych (duszności, napady kaszlu, infekcje, produkcja plwociny, świsty;  $p < 0,05$ ),
- uzyskiwali gorszy wynik w skali SF-36 w domenie dotyczącej zdrowia psychicznego ( $p < 0,05$ ),
- uzyskiwali gorszy wynik w skali SF-36 w domenie dotyczącej zdrowia fizycznego (w grupie pacjentów amerykańskich  $p < 0,05$ ),
- uzyskiwali gorszy wynik w skali SF6D w domenie dotyczącej stanu zdrowia ( $p < 0,05$ ),
- częściej byli hospitalizowani w ciągu ostatnich 6 miesięcy ( $p < 0,05$ ) [7].

W pracy Chrystyn 2014 przedstawiono wyniki badania ankietowego ukierunkowanego na ocenę zależności pomiędzy zadowoleniem ze stosowania inhalatora i *compliance* dotyczącego leczenia a stanem zdrowia pacjentów z POChP. W ramach badania ankietowano 679 lekarzy, w analizie uwzględniono wyniki dla 1443 dorosłych pacjentów. Stopień przestrzegania zaleceń terapeutycznych określano na podstawie 5-stopniowej skali Likerta, w której 1 oznaczał brak *compliance*, 3 umiarkowany, a 5 całkowity *compliance*. Odsetek pacjentów, którzy w ocenie lekarza, w pełni przestrzegali zaleceń terapeutycznych wynosił 33,6%. Wykazano, że wyższy stopień *compliance* wiąże się ze zmniejszeniem liczby zaostrzeń choroby w ciągu ostatnich 12 miesięcy ( $p < 0,001$ ) oraz

zmniejszeniu liczby hospitalizacji spowodowanych zaostrzeniem POChP ( $p < 0,001$ ; Rysunek 27) [77].

**Rysunek 27.**  
Liczba zaostrzeń POChP w ciągu ostatnich 12 miesięcy w zależności od stopnia *compliance* (Chrystyn 2014)



\* Dane odczytane z wykresu

\*\*Analiza zależności pomiędzy stopniem *compliance* a liczbą zaostrzeń / liczbą zaostrzeń wymagających hospitalizacji

### 3.1.2.2. Poziom *compliance* raportowany na podstawie analizy rejestrów aptecznych

W badaniu obserwacyjnym Kim 2018, obejmującym 9086 dorosłych pacjentów z POChP stosujących wziewne leki, oceniano zależność pomiędzy wysokim *compliance* a prawdopodobieństwem wystąpienia konieczności przyjęcia na OIOM lub wizyty na SOR. *Compliance* mierzono na podstawie MPR, rozumianego jako odsetek dni z dostępem do leków wziewnych w okresie obserwacji badania. Dobry *compliance* definiowany był jako MPR  $\geq 80\%$ . Wykazano, że *compliance* utrzymujący się na wysokim poziomie zmniejsza szansę przebywania na OIOM. Zależność ta była szczególnie widoczna w dłuższym okresie obserwacji, wynoszącym co najmniej 3 lata (Tabela 15). Z kolei w odniesieniu do szansy odbycia wizyty w SOR wykazano odwrotną zależność (Tabela 15). Autorzy publikacji wnioskują, iż może być to związane z ograniczeniami prawnymi do dostępu do zasobów zdrowotnych w Korei Południowej, w której badanie było przeprowadzone oraz większą świadomością zdrowotną pacjentów, którzy charakteryzują się wysokim *compliance* w stosunku do pacjentów o niższym *compliance*, przez co częściej zgłaszają się z niepokojącymi objawami na SOR. Inną możliwą przyczyną tego zjawiska jest fakt, iż grupa z wysokim *compliance* była bardziej obciążona wyjściowo chorobami współistniejącymi [55].

**Tabela 15.**  
Zależność pomiędzy stopniem *compliance* a przyjęciem na OIOM i wizytą na SOR (Kim 2018)

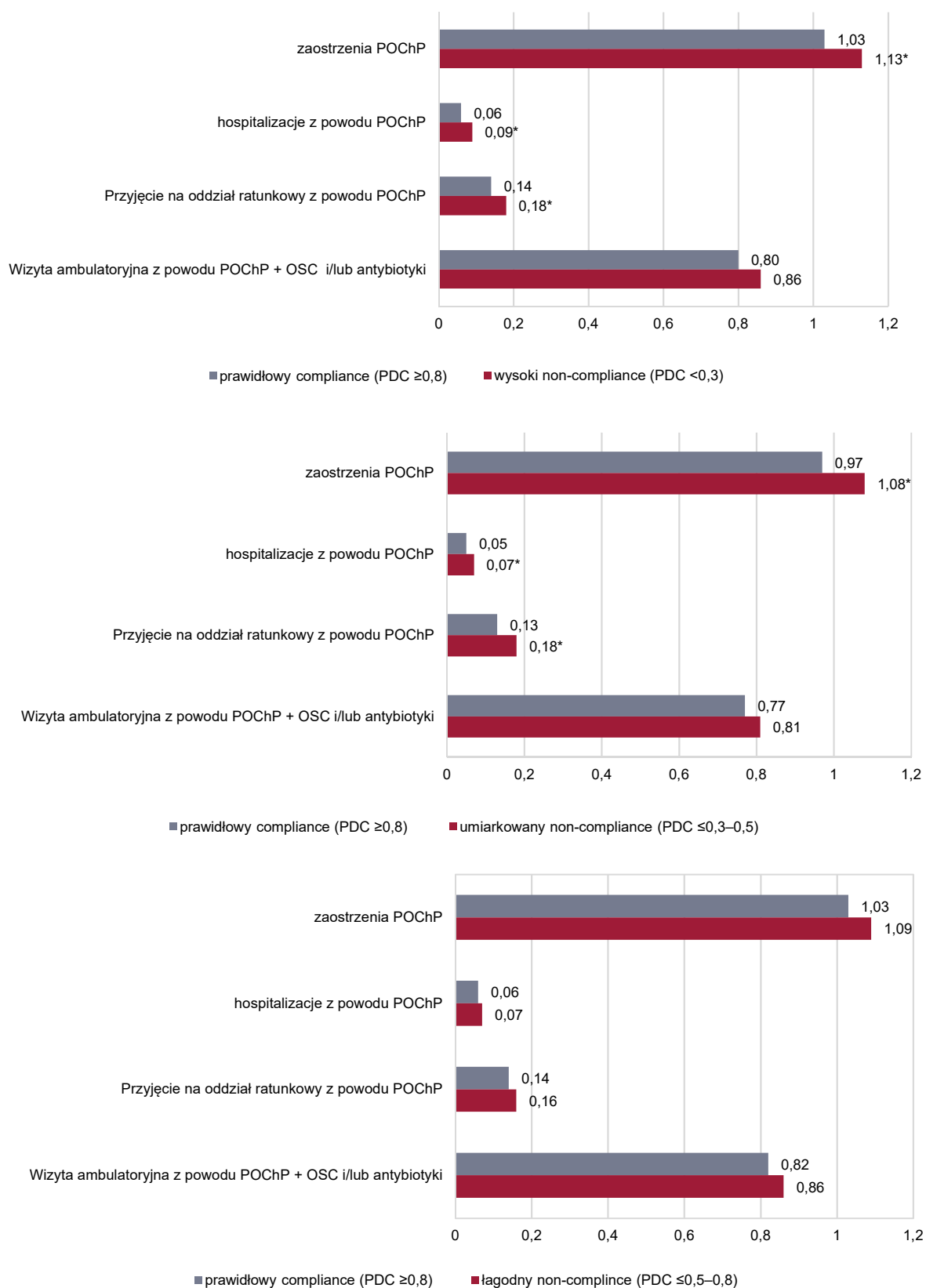
Okres obserwacji	Porównanie <i>compliance</i> vs <i>non-compliance</i> (OR [95% CI])	
	Przyjęcie na OIOM	Wizyty w SOR
1 rok	0,96 [0,73; 1,26]	0,94 [0,80; 1,11]
2 lata	0,86 [0,68; 1,09]	<b>1,32 [1,14; 1,53]</b>
3 lata	<b>0,71 [0,67; 0,88]</b>	<b>1,39 [1,25; 1,63]</b>

Okres obserwacji	Porównanie <i>compliance</i> vs <i>non-compliance</i> (OR [95% CI])	
	Przyjęcie na OIOM	Wizyty w SOR
4 lata	0,74 [0,60; 0,91]	1,43 [1,25; 1,30]

W badaniu obserwacyjnym Davis 2017 oceniano zależność pomiędzy poziomem *compliance* dla terapii stosowanych w POChP a częstością zaostrzeń choroby i kosztami opieki zdrowotnej. W analizie uwzględniono 13 657 dorosłych pacjentów ( $\geq 40$  lat) z POChP, którzy rozpoczęli terapię budesonidem i formoterolem lub FSC. Poziom *compliance* mierzono na podstawie dostępności do leku (PDC). Chorych podzielono w zależności od stopnia przestrzegania zaleceń terapeutycznych, na pacjentów z: 1) prawidłowym *compliance* (PDC  $\geq 0,8$ ), 2) nieznacznym *non-compliance* (PDC  $\leq 0,5-0,8$ ), 3) umiarkowanym *non-compliance* (PDC  $\leq 0,3-0,5$ ) oraz 4) wysokim *non-compliance* (PDC  $< 0,3$ ) (szczegółowe definicje przedstawiono w Tabeli 16, Aneks A.2). W celu uzyskania porównywalnych kohort, każda grupa *non-compliance* była niezależnie dopasowana do grupy *compliance* (1:1) na podstawie wyjściowych danych klinicznych i demograficznych. Okres obserwacji w badaniu wynosił 12 miesięcy. Wykazano, że pacjenci z umiarkowanym oraz wysokim *non-compliance* w porównaniu z chorymi z wysokim *compliance* charakteryzują się istotnie zwiększonym ryzykiem:

- zaostrzeń POChP (odpowiednio RR = 1,11 CI95% [1,01; 1,21], p = 0,03 i RR = 1,11 CI95% [1,01; 1,21], p = 0,02),
- hospitalizacji z powodu POChP (odpowiednio RR = 1,36 CI95% [1,02; 1,82], p = 0,03 i RR = 1,48 CI95% [1,13; 1,93], p < 0,01),
- wizyty na oddziale ratunkowym (odpowiednio RR = 1,33 CI95% [1,10; 1,62], p < 0,01 i RR = 1,25 CI95% [1,05; 1,50], p = 0,01) (Rysunek 28) [6].

**Rysunek 28.**  
**Zależność pomiędzy poziomem compliance a wskaźnikami zaostrzeń POChP (Davis 2017) [6]**



\*p&lt;0,05

OSC – doustne glikokortykosteroidy

W badaniu Belleudi 2016 oceniano wpływ *compliance* w odniesieniu do stosowania wziewnych leków na 5-letnie przeżycie pacjentów z POChP. W analizie uwzględniono 12 124 dorosłych pacjentów rozpoczynających terapię ICS i LABA, średni okres obserwacji wynosił 2,4 roku. Poziom *compliance* analizowano na podstawie dostępności do leku (PDC). Wyznaczono 5 kategorii dostępności do leków: 1) regularne stosowanie ICS/LABA, 2) okazjonalne stosowanie ICS/LABA, 3) regularne stosowanie LABA, 4) okazjonalne stosowanie LABA, 5) stosowanie leków innych niż LABA. Regularne stosowanie leków definiowano jako PDC  $\geq 75\%$  (szczegółowe definicje przedstawiono w Tabeli 16, Aneks A.2). Wykazano, że okazjonalne stosowanie terapii ICS/LABA związane jest ze wzrostem o 26% ryzyka wystąpienia zgonu w porównaniu z regularnym stosowaniem tych leków, podobnie okazjonalne stosowaniem LABA, czy stosowaniem innych niż LABA leków związane jest ze zwiększonym ryzykiem zgonu w porównaniu z regularnym stosowaniem ICS/LABA (Tabela 16). Podobnie regularne stosowanie LABA przyczynia się do redukcji ryzyka zgonu w porównaniu z okazjonalnym stosowaniem tych leków (HR = 0,89 [0,79; 0,99]) [50].

**Tabela 16.**  
Ryzyko wystąpienia zgonu w zależności od regularności stosowania leków w POChP (Belleudi 2016)

Kategoria	Definicja	Wskaźnik śmiertelności	HR [95% CI]
<b>regularne stosowanie ICS/LABA</b>	$PDC_{LABA} \geq 75\%$ i $PDC_{ICS} \geq 75\%$	8,2	1
<b>okazjonalne stosowanie ICS/LABA</b>	$PDC_{LABA} < 75\%$ lub $PDC_{ICS} < 75\%$	11,3	<b>1,26 [1,11; 1,43]</b>
<b>regularne stosowanie LABA</b>	$PDC_{LABA} \geq 75\%$ i $PDC_{ICS} = 0$	9,7	1,13 [0,97; 1,32]
<b>okazjonalne stosowanie LABA</b>	$PDC_{LABA} < 75\%$ i $PDC_{ICS} = 0$	12,7	<b>1,34 [1,16; 1,56]</b>
<b>stosowanie leków innych niż LABA</b>	$PDC_{LABA} = 0$	17,0	<b>1,63 [1,43; 1,87]</b>

Duże badanie obserwacyjne Ismaila 2014b, obejmujące grupę 23 707 pacjentów z POChP, ukierunkowane było na ocenę długoterminowego wpływu *compliance* dotyczącego leków stosowanych w POChP na ryzyko zaostrzeń POChP i wykorzystanie zasobów służby zdrowia. W badaniu uczestniczyli pacjenci, którzy stosowali terapię tiotropium (TIO) w monoterapii lub w połączeniu z FSC. Analiza dotycząca przestrzegania zaleceń terapeutycznych obejmowała zarówno zakres, w jakim pacjent przestrzega dawki i czasu przyjęcia leku zgodnie ze zleconym schematem (*compliance*), jak i informację dotyczącą czasu, przez jaki chory przyjmuje leki (*persistence*). Wykazano, że utrzymanie wysokiego *compliance* zarówno wśród pacjentów stosujących monoterapię TIO, jak i terapię złożoną z TIO i FSC, przyczynia się do istotnego zmniejszenia częstości występowania umiarkowanych, jak i poważnych zaostrzeń w porównaniu z nieodpowiednim stopniem *compliance* (Tabela 17; Tabela 18). Umiarkowane zaostrzenie zdefiniowano jako odbycie wizyty lekarskiej związanej z POChP oraz przepisanie OCS lub antybiotyku z powodu infekcji układu oddechowego, z kolei poważne zaostrzenie definiowano jako odbycie wizyty na SOR lub hospitalizacja z powodu POChP. Utrzymanie wysokiego stopnia *compliance* przyczynia się również do zmniejszenia częstości przepisywania OCS, jak i zmniejszenia wykorzystania zasobów służby zdrowia, w tym zmniejszenie częstości hospitalizacji ogółem, przyjęć na OIOM oraz wizyt na SOR



(Tabela 17). W odniesieniu do prawidłowego czasu przyjmowania leków (*persistence*) uzyskano zbliżone rezultaty (Tabela 17) [49].

**Tabela 17.**  
**Wpływ stopnia *compliance* i *persistence* na zaostrzenie POChP (Ismaila 2014b)**

Punkt końcowy	<i>Compliance</i>			<i>Persistence</i>		
	MPR <80%	MPR ≥80%	p	nie	tak	p
<b>Monoterapia TIO</b>						
Umiarkowane zaostrzenie <sup>a</sup>	1,32	0,67	<0,001	0,99	0,85	<b>0,029</b>
Poważne zaostrzenie <sup>a</sup>	0,47	0,27	<0,001	0,34	0,35	0,526
Stosowanie OCS <sup>b</sup>	1,62	0,68	<0,001	1,19	0,87	<b>0,006</b>
Hospitalizacja <sup>a</sup>	0,37	0,21	<0,001	0,26	0,29	<b>0,006</b>
Przyjęcie na OIOM <sup>a</sup>	0,07	0,04	<0,001	0,04	0,06	<b>0,001</b>
Wizyta w SOR <sup>a</sup>	0,14	0,08	<0,001	0,11	0,09	0,121
<b>Terapia TIO+FSC</b>						
Umiarkowane zaostrzenie <sup>a</sup>	1,26	0,54	<0,001	0,98	0,60	<0,001
Poważne zaostrzenie <sup>a</sup>	0,56	0,23	<0,001	0,44	0,25	<0,001
Stosowanie OCS <sup>b</sup>	1,17	0,58	<0,001	0,94	0,64	<b>0,005</b>
Hospitalizacja <sup>a</sup>	0,44	0,17	<0,001	0,34	0,19	<0,001
Przyjęcie na OIOM <sup>a</sup>	0,06	0,03	<0,001	0,05	0,03	<0,001
Wizyta w SOR <sup>a</sup>	0,13	0,06	<0,001	0,11	0,06	<0,001

a) Średnia liczba zdarzeń / pacjenta / 100 dni.

b) Średnia liczba przepisanych recept / pacjenta / 100 dni.

**Tabela 18.**  
**Zależność pomiędzy stopniem *compliance* i *persistence* a wystąpieniem umiarkowanych i poważnych zaostrzeń POChP (Ismaila 2014b)**

Interwencja	Punkt końcowy	MPR ≥80% vs MPR <80%	<i>persistence</i> tak vs nie
		OR [95% CI]	OR [95% CI]
Monoterapia TIO	Umiarkowane zaostrzenie	0,57 [0,53; 0,61]	0,55 [0,52; 0,59]
	Poważne zaostrzenie	0,77 [0,72; 0,83]	0,71 [0,67; 0,76]
Terapia TIO+FSC	Umiarkowane zaostrzenie	0,45 [0,41; 0,50]	0,44 [0,40; 0,49]
	Poważne zaostrzenie	0,58 [0,53; 0,64]	0,50 [0,45; 0,54]

W badaniu obserwacyjnym Toy 2011, obejmującym 55 076 pacjentów z POChP (średnia wieku około 69 lat), analizowano poziom *compliance* w odniesieniu do stosowania leków wziewnych, mierzony przy pomocy PDC, rozumianego jako stosunek liczby dni, podczas których pacjent miał zapewniony dostęp do leków, w stosunku do liczby dni w danym okresie obserwacji. Potwierdzono istnienie związku pomiędzy niskim poziomem *compliance* a ryzykiem hospitalizacji w związku z POChP.

Zgodnie z przeprowadzonymi obliczeniami wzrost poziomu *compliance* o 5% powoduje następujące zmiany:

- spadek liczby wizyt w szpitalu o 2,6%,
- spadek liczby dni spędzonych w szpitalu o 3,1%,
- spadek liczby wizyt na oddziałach ratunkowych o 1,8% [52].

Jednocześnie, zgodnie z oczekiwaniami autorów publikacji, pacjenci utrzymujący wysoki *compliance* częściej korzystają z pomocy lekarzy w placówkach ambulatoryjnych, co może być związane z częstszymi wizytami w celu przepisania kolejnej recepty i większą świadomością zdrowotną pacjentów. Wykazano, że wzrost *compliance* o 5% przyczynia się do zwiększenia liczby wizyt w ośrodkach ambulatoryjnych o 0,2% [52].

Kolejnym badaniem, potwierdzającym zależność pomiędzy poziomem *compliance* a częstością hospitalizacji pacjentów z POChP, było badanie przekrojowe Simoni-Wastila 2012 obejmujące 33 816 pacjentów z POChP, w którym poziom *compliance* również oceniano przy pomocy PDC. [56]

Wykazano, że poziom *compliance* utrzymywany był na dobrym poziomie ( $PDC \geq 0,80$ ) przez 39% pacjentów, natomiast pozostałych 61% chorych utrzymywało poziom *compliance* na słabym poziomie ( $PDC < 0,80$ ). Drugim punktem końcowym opisującym przestrzeganie zaleceń lekarskich był brak kontynuacji leczenia, stwierdzany wówczas, gdy pacjent nie zrealizował kolejnej recepty w ciągu 3 miesięcy od daty realizacji ostatniej, i nie wznowił potem leczenia. Spośród pacjentów włączonych do badania, 82% kontynuowało leczenie. Hospitalizacje były rzadsze u pacjentów, którzy kontynuowali leczenie w porównaniu do tych, którzy je przerwali (odpowiednio 54,4% vs 60,0%), jak również były rzadsze u pacjentów z dobrym poziomem *compliance* w porównaniu do tych, którzy mieli niski poziom *compliance* (odpowiednio 51,4% vs 57,7%). Po dopasowaniu do zmiennych towarzyszących (wiek, ubezpieczenie, płeć, rasa, region, otrzymywanie wsparcia w związku z ciężką sytuacją finansową, choroby towarzyszące, ogólny stan, ciężkość POChP) w obu przypadkach uzyskano wyniki istotne statystycznie: hospitalizacje były znacząco rzadsze u pacjentów, którzy kontynuowali leczenie w porównaniu do tych, którzy je przerwali, oraz były znacząco rzadsze u pacjentów z dobrym poziomem *compliance* w porównaniu do tych, którzy mieli niski poziom *compliance* (odpowiednio  $RR = 0,88$  CI95% [0,85; 0,92] i  $RR = 0,90$ ; CI95% [0,87; 0,93]) [56].

### 3.1.2.3. Poziom *compliance* raportowany na podstawie licznika dawek

W pracy Vestbo 2009 przedstawiono dodatkową analizę wyników pochodzących z dużego badania randomizowanego (TORCH), której celem była ocena wpływu poziomu *compliance* na śmiertelność i występowanie powikłań wśród pacjentów z POChP. W randomizowanej fazie badania uczestniczyło 6112 dorosłych pacjentów (40–80 lat), którym podawano placebo bądź leki wziewne: propionian flutykazonu, salmeterol lub propionian flutykazonu + salmeterol. Poziom *compliance* określono jako średni odsetek przyjętych dawek leków, oszacowany na podstawie licznika dawek znajdującego się w inhalatorze. Poziom *compliance* klasyfikowano jako „dobry” jeśli wynosił >80%. Wyniki badania

wskazują, że 79,8% pacjentów miało dobry poziom *compliance*, natomiast pozostali utrzymywali niski poziom *compliance* (średni odsetek przyjętych leków  $\leq 80\%$ ) [48].

Pacjenci z wysokim *compliance* mieli o 60% niższe ryzyko zgonu w trakcie 3 lat w porównaniu z pacjentami utrzymującymi niski poziom *compliance*, niezależnie od stosowanego leczenia (11,3% vs 26,4% chorych; HR = 0,40 95%CI [0,35; 0,46]; p = 0,001). Przyczyny zgonu pacjentów włączonych do badania przedstawiono poniżej (Tabela 19) [48].

Roczny wskaźnik przyjęcia do szpitala z powodu zaostrzenia choroby wynosił odpowiednio 0,15 i 0,27 dla grupy z wysokim i niskim poziomem *compliance*. Wysoki poziom *compliance* był istotnie statystycznie związany z 44-procentową redukcją ryzyka ciężkiego zaostrzenia POChP (RR = 0,56; 95%CI [0,48; 0,65], p < 0,001) w porównaniu z niskim poziomem *compliance* [48].

**Tabela 19.**  
Przyczyny zgonów pacjentów w badaniu TORCH w podziale ze względu na poziom *compliance* (Vestbo 2009) [48]

Przyczyna zgonu	SAL		FP		FSC		PLC	
	Poziom <i>compliance</i>		Poziom <i>compliance</i>		Poziom <i>compliance</i>		Poziom <i>compliance</i>	
	Niski (N = 294)	Wysoki (N = 1127)	Niski (N = 303)	Wysoki (N = 1231)	Niski (N = 309)	Wysoki (N = 1224)	Niski (N = 326)	Wysoki (N = 1198)
<b>POChP, n (%)</b>	<b>20 (7%)</b>	<b>44 (4%)</b>	<b>18 (6%)</b>	<b>49 (4%)</b>	<b>19 (6%)</b>	<b>24 (2%)</b>	<b>19 (6%)</b>	<b>41 (3%)</b>
<b>Związana z POChP n (%)</b>	<b>32 (11%)</b>	<b>61 (5%)</b>	<b>31 (10%)</b>	<b>75 (6%)</b>	<b>32 (10%)</b>	<b>40 (3%)</b>	<b>31 (10%)</b>	<b>60 (5%)</b>
Związana z układem krążenia n (%)	20 (7%)	25 (2%)	27 (%)	34 (3%)	24 (8%)	36 (3%)	25 (8%)	46 (4%)
Związana z chorobą płuc n (%)	27 (9%)	53 (4%)	25 (8%)	66 (5%)	29 (9%)	32 (3%)	25 (8%)	49 (4%)
Nowotwór n (%)	11 (4%)	33 (3%)	19 (6%)	32 (3%)	10 (3%)	34 (3%)	16 (5%)	29 (2%)
Inna n (%)	8 (3%)	14 (1%)	7 (2%)	23 (2%)	4 (1%)	7 (<1%)	10 (3%)	13 (1%)
Nieznana n (%)	8 (3%)	6(<1%)	9 (3%)	4 (<1%)	10 (3%)	7 (<1%)	11 (3%)	7 (<1%)

FP – flutykazonu propionian; SAL – salmeterol; FSC – flutykazonu propionian + salmeterol; PLC – placebo

### 3.1.3. Zależność pomiędzy *compliance* i zdolnością do pracy/nauki (astma/POChP)

W ramach analizy opracowań wtórnych oraz przeszukania bazy MEDLINE odnaleziono 4 badania obserwacyjne oraz 1 RCT obejmujące tematykę wpływu poziomu *compliance* na zdolność do pracy lub nauki pacjentów z astmą lub POChP (Tabela 20).

**Tabela 20.**  
Badania obejmujące tematykę oceny zależności pomiędzy poziomem *compliance* i zdolnością do pracy/nauki (astma/POChP)

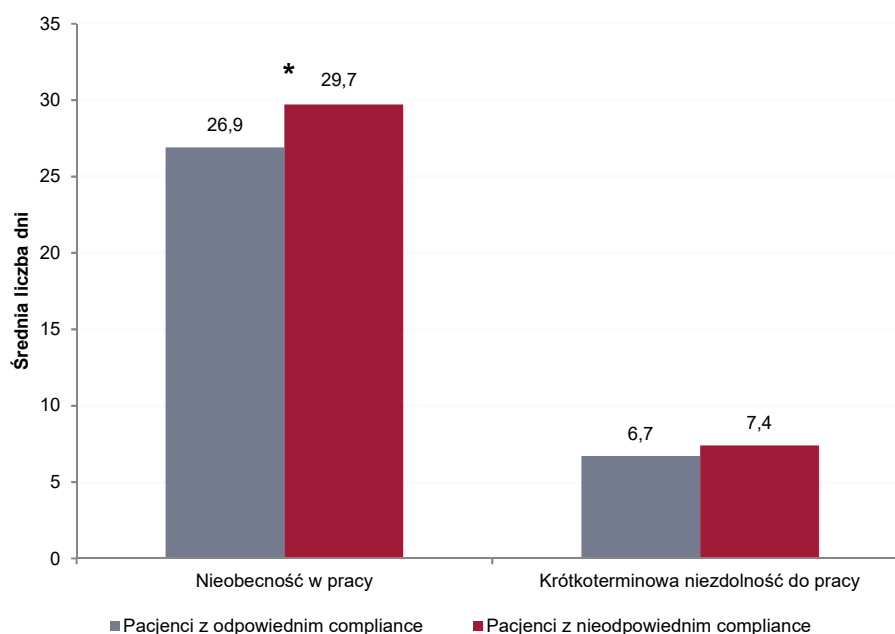
Badanie [ref]	Typ badania	N	Schorzenie	Populacja
<b>Bauman 2002 [25]</b>	OB	1528	Astma	Dzieci (4–9 lat) mieszkające w centrach miast
<b>Carls 2012 [53]</b>	OB	26 402	Astma/POChP	Dorośli

Badanie [ref]	Typ badania	N	Schorzenie	Populacja (18–64 lat)
Ding 2017 [7]	OB	3672	POChP	Dorośli leczeni zgodnie ze zmodyfikowanymi wytycznymi GOLD 2014
Hederos 2005 [78]	RCT	60	Astma	Dzieci (3 miesiące–6 lat)
Sicras-Mainar 2017 [58]	OB	2303	Astma	Dorośli i młodzież ( $\geq 15$ lat)

OB – badanie obserwacyjne; RCT – badanie randomizowane

Badanie przekrojowe Carls 2012 miało na celu ocenę wpływu *compliance* na nieobecność w pracy i krótkoterminową niezdolność do pracy wśród dorosłych pacjentów cierpiących na wybrane choroby przewlekłe (cukrzyca, zastoinowa niewydolność serca, nadciśnienie, dyslipidemia, astma/POChP), w tym 26 402 dorosłych pacjentów cierpiących na astmę lub POChP (tylko wyniki dla tych pacjentów uwzględniono w ramach niniejszej analizy). Poziom *compliance* wyznaczany był na podstawie analizy rejestrów aptecznych i opisywany przy pomocy PDC. Przyjmowano, że  $PDC \geq 80\%$  oznaczało utrzymanie odpowiedniego poziomu *compliance*. U pacjentów z dobrym *compliance*, w porównaniu z chorymi o niewystarczającym *compliance*, niższa była liczba dni nieobecności w pracy ( $p = 0,002$ ), jak również liczba dni, w których wystąpiła krótkoterminowa niezdolność do pracy ( $p = 0,092$ ; Rysunek 29) [53].

**Rysunek 29.** Absencja w pracy w ciągu roku w zależności od poziomu *compliance* ( $PDC \geq 80\%$ ) u pacjentów z astmą (Carls 2012) [53]



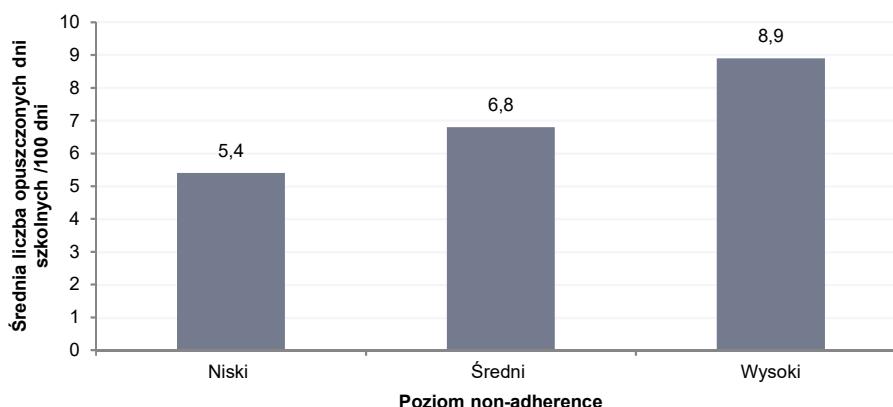
\* oznacza różnicę istotną statystycznie ( $p = 0,002$ )

Innym ważnym aspektem społecznym jest absencja rodziców dzieci chorych na astmę związana z koniecznością opieki nad dzieckiem, u którego wystąpiło zaostrzenie choroby. W randomizowanym badaniu klinicznym (Hederos 2005), obejmującym grupę 60 dzieci z astmą w wieku przedszkolnym

(3 miesiące–6 lat), stwierdzono statystycznie istotny związek pomiędzy poziomem *compliance* a liczbą dni zwolnienia się opiekuna z pracy w związku z zaostrzeniem choroby u dziecka. Pacjenci zostali zrandomizowani do grupy badanej (32 pacjentów), w której rodzice uczestniczyli na 4 dodatkowe edukacyjne spotkania grupowe niedługo po zdiagnozowaniu choroby oraz do grupy kontrolnej (28 pacjentów), w której udzielono jedynie podstawowej edukacji na temat astmy. Poziom *compliance*, określany jako odsetek zażytych dawek w stosunku do dawek przepisanych, uznawano za akceptowalny, jeśli mieścił się w przedziale 50–150%. Wykazano, że nieobecność w pracy w związku z zaostrzeniem choroby dziecka wynosząca >3 dni w czasie 6 miesięcy dotyczyła 21% opiekunów w grupie z dobrym poziomem *compliance* (>50%) oraz 57% w grupie ze słabym poziomem *compliance* (<50%), a zaobserwowana różnica była istotna statystycznie ( $p = 0,048$ ) [78].

W obserwacyjnym badaniu Bauman 2002 (omawianym w Rozdz. 3.1.1.1) również potwierdzono istotny statystycznie związek pomiędzy przestrzeganiem zaleceń lekarskich a liczbą opuszczonych dni szkolnych wśród dzieci cierpiących na astmę ( $p < 0,01$ ; Rysunek 30). Im więcej zaleceń lekarskich nie było przestrzeganych (wyższy poziom *non-adherence*), tym więcej dni szkolnych było opuszczanych przez dziecko [25].

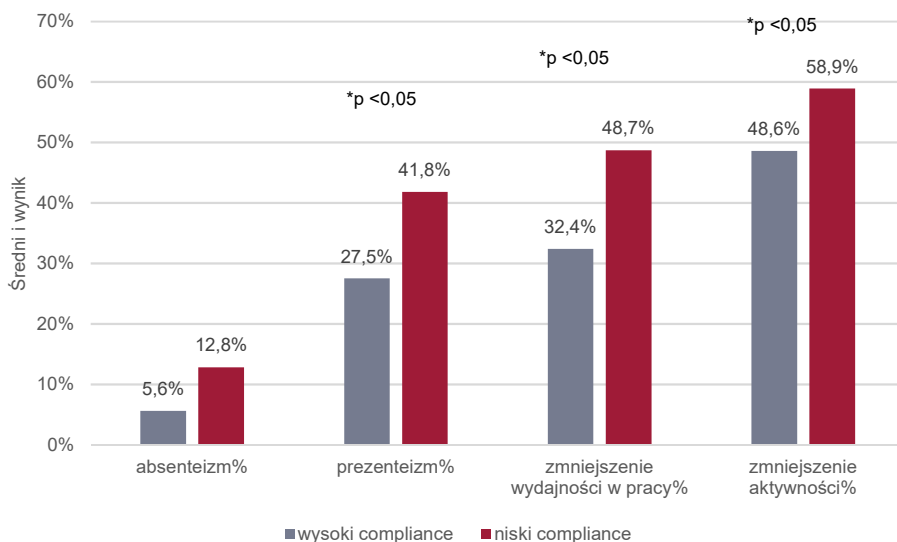
**Rysunek 30.** Średnia liczba opuszczonych dni szkolnych wśród dzieci z astmą w zależności od poziomu *non-adherence* (Baumann 2002) [25]



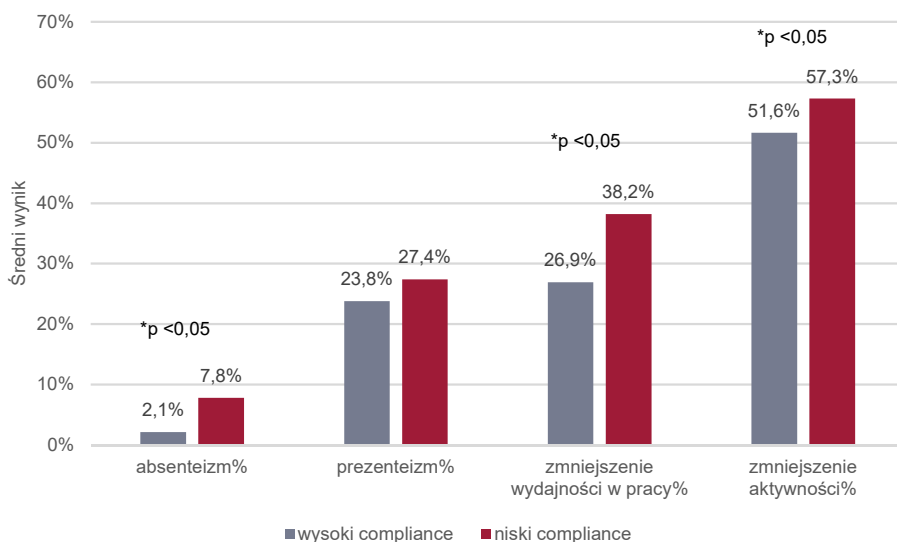
W badaniu Ding 2017 (omawianym w Rozdz. 3.1.2.1) oceniano zależność pomiędzy stopniem *compliance* a zdolnością do pracy pacjentów z POChP leczonych zgodnie ze standardowym postępowaniem. Aktywność zawodowa oceniana była za pomocą kwestionariusza WPAI (ang. *Work Productivity and Impairment*). Wykazano, że pacjenci z niskim *compliance* są mniej wydajni w pracy oraz doświadczają zmniejszenia aktywności życiowej z powodu POChP w porównaniu z chorymi utrzymującymi *compliance* na wysokim poziomie ( $p < 0,05$ ; Rysunek 31; Rysunek 32). Wykazano również, że pacjenci z niskim *compliance* częściej są nieobecni w pracy (absenteizm) z powodu choroby w porównaniu z pacjentami z wysokim *compliance*, aczkolwiek istotną statystycznie różnicę obserwowano wyłącznie w populacji amerykańskiej. Co ciekawe w grupie Europejczyków chorzy

z niskim *compliance* charakteryzowali się także istotnie wyższym prezenteizmem, świadczącym o obecności w pracy pomimo doświadczania objawów chorobowych (zjawisko nieefektywnej obecności w pracy), w stosunku do chorych z wysokim *compliance* (Rysunek 31; Rysunek 32) [7].

**Rysunek 31.**  
Zdolność do pracy w zależności od stopnia *compliance* w populacji europejskiej (Ding 2017)



**Rysunek 32.**  
Zdolność do pracy w zależności od stopnia *compliance* w populacji amerykańskiej (Ding 2017)



W badaniu Sicras-Mainar 2017 (patrz Rozdz. 3.1.1.2) w grupie z niedostatecznym *compliance* (MPR <80%) większy odsetek pacjentów był niezdolny do pracy w porównaniu z grupą z wysokim *compliance* (18,4% vs 8,5%). Podobnie średnia liczba dni niezdolności do pracy była większa

w grupie z gorszym *compliance* w porównaniu z grupą z prawidłowym *compliance* (4,2 vs 3,0), aczkolwiek w żadnym przypadku nie wykazano istotnych statycznie różnic [58].

### 3.1.4. Podsumowanie i wnioski

Wyniki dostępnych badań randomizowanych i obserwacyjnych wskazują, że osiągnięcie kontroli nad astmą oraz zmniejszenie liczby zaostrzeń POChP są ściśle powiązane z poziomem *compliance* utrzymywanym przez pacjenta [6–8, 25, 26, 29, 31, 44–46, 48, 49, 55, 58, 68–70, 72, 77]. W badaniach obejmujących pacjentów z astmą wzrost stopnia przestrzegania zaleceń terapeutycznych skutkowało lepszą kontrolą choroby ocenianą zarówno na podstawie kwestionariusza (ACT), jak i na podstawie redukcji liczby zaostrzeń, czy zmniejszenia częstości stosowania OCS [8, 25, 26, 29, 31, 44–46, 58, 68–70]. Podobnie w przypadku POChP pacjenci, którzy utrzymywali *compliance* na wysokim poziomie w porównaniu z chorymi niestosującymi się do zaleceń terapeutycznych doświadczali mniej zaostrzeń choroby, w tym o charakterze ciężkim [6, 7, 48, 49, 55, 77].

Poprawa kontroli choroby i ograniczenie liczby zaostrzeń przekładają się na zmniejszenie wykorzystania zasobów służby zdrowia. Zarówno u pacjentów z astmą, jak i POChP wysoki *compliance* przyczynił się do zmniejszenia częstości hospitalizacji, wizyt na oddziałach ratunkowych, czy przyjęć na OIOM w stosunku do częstości zdarzeń obserwowanych u pacjentów z nieodpowiednim *compliance* [6, 7, 31, 49, 51, 52, 55, 56, 58, 76, 77].

Przestrzeganie zaleceń terapeutycznych odnoszących się do leków kontrolujących chorobę odgrywa istotną rolę w 5-letnim przeżyciu pacjentów z umiarkowaną i ciężką POChP. Wykazano, że regularne stosowanie leków kontrolujących chorobę w stosunku do okazjonalnego ich przyjmowania istotnie zmniejsza ryzyko zgonu [48, 50].

Zwiększenie liczby zaostrzeń choroby oraz utrudniona kontrola jej objawów, będące następstwem nieprzestrzegania zaleceń terapeutycznych, skutkują ograniczeniem zdolności pacjentów do pracy czy nauki. Dorośli z astmą i POChP, którzy utrzymują niski poziom *compliance*, mają więcej nieobecności w pracy oraz częściej występuje u nich krótkoterminowa niezdolność do pracy [53]. Dzieci z astmą, które nie przestrzegają zaleceń lekarskich, opuszczają więcej dni szkolnych [25]. Ponadto pacjenci z niskim *compliance* są mniej wydajni w pracy oraz doświadczają zmniejszenia aktywności życiowej z powodu POChP w porównaniu z chorymi utrzymującymi *compliance* na wysokim poziomie [7].

### 3.2. Wpływ poziomu *compliance* na koszty związane z chorobą

Odnaleziono 2 przeglądy systematyczne w których m.in. poruszono temat wpływu poziomu *compliance* na wydatki związane z opieką zdrowotną pacjentów z astmą i POChP.

W przeglądzie Van Boven 2014 przedstawiono analizę opisową ekonomicznych skutków niestosowania się do zaleceń lekarskich podczas leczenia POChP. Na podstawie wyników 3 badań obserwacyjnych stwierdzono, że wysoki poziom *compliance* zwiększa wydatki związane z zakupem leków, zaś z drugiej strony obniża koszty związane z hospitalizacjami i opieką ambulatoryjną [10].

Przegląd Makela 2013 ukierunkowany był m. in. na ocenę zależności pomiędzy poziomem *compliance* a kosztami związanymi z opieką zdrowotną u pacjentów z astmą lub POChP. W pracy nie przedstawiono ilościowej kumulacji wyników, a jedynie ograniczono się do opisowej analizy rezultatów badań.

Autorzy wnioskuje, iż wysoki poziom *compliance* wpływa na zmniejszenie wykorzystania zasobów służby zdrowia zarówno przez pacjentów z astmą, jak i POChP. Leczenie zaostrzeń ma największy wpływ na zwiększenie ogólnych kosztów opieki zdrowotnej. W jednym z badań wykazano, że u pacjentów doświadczających zaostrzeń astmy koszty opieki zwiększają się 3,5-krotnie w stosunku do pacjentów bez zaostrzeń. Podobnie w przypadku pacjentów z POChP, zaostrzenia choroby zwiększają koszty opieki zdrowotnej o około 35–45%. W przypadku łagodniejszych form choroby wykorzystanie zasobów służby zdrowia (hospitalizacje, wizyty na oddziałach ratunkowych) jest stosunkowo niewielkie, dlatego w tych grupach chorych koszty związane z większym zużyciem leków przez pacjentów przestrzegających zaleceń będą przewyższały oszczędności związane ze zmniejszeniem częstości zaostrzeń. Zatem istotne zwiększenie wydatków na opiekę zdrowotną wśród pacjentów z gorszym *compliance* może być obserwowane dopiero w miarę postępu choroby [66].

#### 3.2.1. Zależność pomiędzy poziomem *compliance* a kosztami związanymi z astmą

W ramach analizy opracowań wtórnych oraz przeszukania bazy MEDLINE odnaleziono 3 badania obserwacyjne obejmujące m.in. tematykę wpływu poziomu *compliance* na koszty opieki zdrowotnej pacjentów z astmą (Tabela 21).

**Tabela 21.**  
Badania dotyczące oceny wpływu poziomu *compliance* na koszty związane z astmą

Badanie [ref]	Typ badania	N	Populacja	Składowe analizowanych kosztów opieki zdrowotnej
Delea 2008 [57]	OB	12 907	Dorośli z astmą stosujący terapię FSC	farmakoterapia (OCS, SABA), wizyty lekarskie związane z astmą, wizyty w ambulatorium, wizyty na oddziałach ratunkowych, hospitalizacje



Badanie [ref]	Typ badania	N	Populacja	Składowe analizowanych kosztów opieki zdrowotnej
Herndon 2012 [27]	OB	18 456	Dzieci i młodzież z astmą w wieku 2–18 lat leczeni ICS lub inhibitorem leukotrienu	farmakoterapia, wizyty w ambulatorium, wizyty na oddziałach ratunkowych, hospitalizacje związane z astmą
Sicras-Mainar 2017 [58]	OB	2303	Dorośli i młodzież (≥15 lat) z astmą	<u>koszty bezpośrednie</u> : wizyty lekarskie (opieka podstawowa i specjalistyczna), hospitalizacje, badania laboratoryjne, radiologiczne, badania dodatkowe, farmakoterapia <u>koszty pośrednie</u> : niezdolność do pracy (dni nieobecności w pracy)

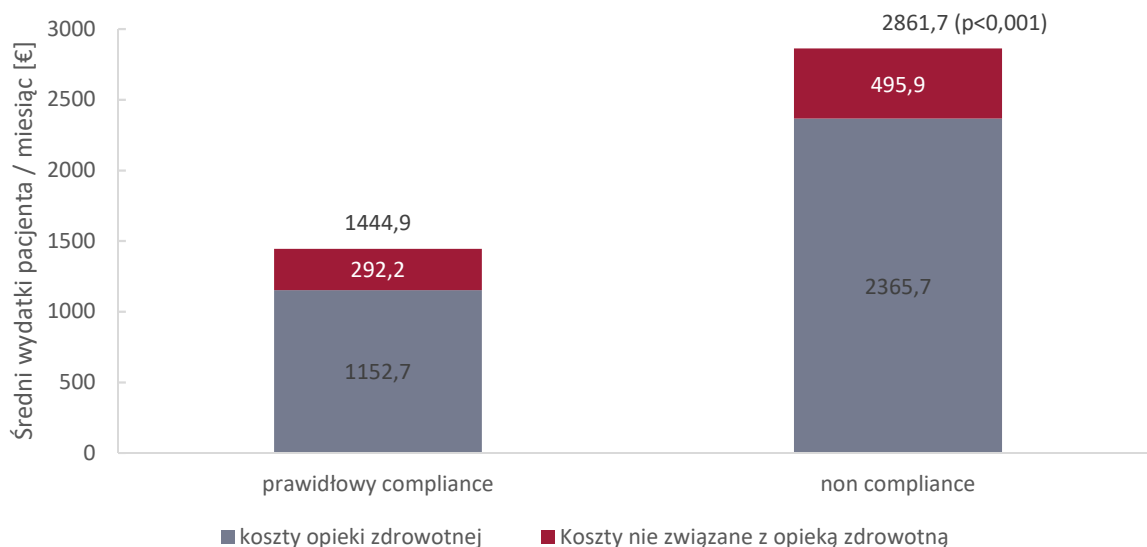
W badaniu Sicras-Mainar 2017, obejmującym 2303 pacjentów z astmą, przedstawiono średnie koszty związane z leczeniem przypadające na jednego pacjenta w ciągu 24 miesięcy. W analizie uwzględniono koszty opieki zdrowotnej oraz koszty pośrednie (dni zwolnienia lekarskiego). Koszty obliczono na podstawie analizy częstości wykorzystania zasobów opieki zdrowotnej oraz cen jednostkowych danej usługi medycznej, cen leków w sprzedaży aptecznej i szacunkowego kosztu nieobecności w pracy (wg *Badalona Serveis Assistencials*).

W badaniu wykazano, że obserwowane większe wykorzystanie zasobów służby zdrowia wśród pacjentów nieprzestrzegających zaleceń terapeutycznych przekłada się na wyższe ogólne koszty opieki zdrowotnej. Koszty całkowite w przeliczeniu na pacjenta w przypadku prawidłowego *compliance* były dwukrotnie niższe niż w przypadku *non-compliance* (1444,9€ vs 2861,7€;  $p < 0,001$ ; Rysunek 33, Tabela 22) [58].

**Tabela 22.**  
Średnie koszty pacjenta z astmą w zależności od poziomu *compliance* (Sicras-Mainar 2017)

Koszty	Średnie koszty [€] / pacjenta / miesiąc		p	
	Prawidłowy <i>compliance</i>	<i>Non-compliance</i>		
<b>Całkowite koszty opieki zdrowotnej</b>	<b>1470,1</b>	<b>1902,5</b>	<b>&lt;0,001</b>	
<b>Koszt opieki podstawowej</b>	<b>Wizyty lekarskie</b>	403,5	520,7	<0,001
	<b>Badania laboratoryjne</b>	35,6	85,6	<0,001
	<b>Radiologia konwencjonalna</b>	19,6	59,9	<0,001
	<b>Badania dodatkowe</b>	7,6	76,0	<0,001
	<b>Leki</b>	683,9	484,8	<0,001
	<b>ogółem</b>	1150,2	1227,3	<0,01
<b>Koszty opieki specjalistycznej</b>	<b>1 dzień hospitalizacji</b>	126,2	290,7	<0,001
	<b>Wizyty lekarskie</b>	171,2	219,9	<0,001
	<b>ogółem</b>	319,9	675,2	<0,001
<b>Koszty niezwiązane z opieką zdrowotną</b>	<b>308,5</b>	<b>425,9</b>	<b>–</b>	
<b>Całkowite koszty generowane przez pacjenta z astmą</b>	<b>1778,6</b>	<b>2328,4</b>	<b>&lt;0,001</b>	

**Rysunek 33.**  
Średnie całkowite koszty pacjenta z astmą w zależności od poziomu *compliance* (model skorygowany; Sicras-Mainar 2017)

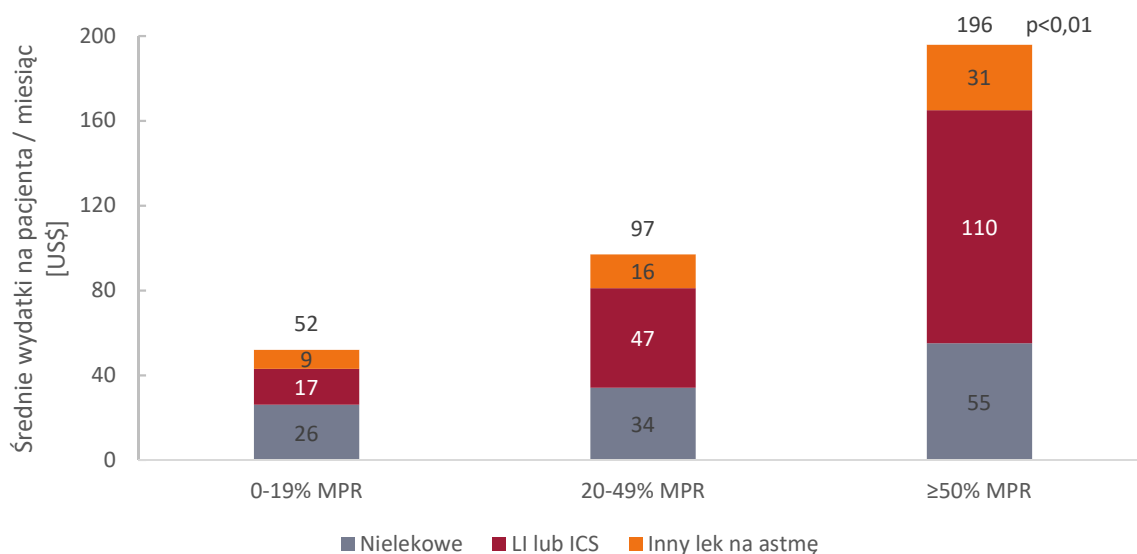


W badaniu Herndon 2012 przedstawiono koszty opieki zdrowotnej w populacji dzieci z astmą (N = 18 456) leczonych ISC lub inhibitorami leukotrienu w podziale na trzy poziomy *compliance*: MPR 0–19%, MPR 20–49%, MPR  $\geq$ 50%. Analizie poddano koszty nielekowe obejmujące wydatki związane z wizytami ambulatoryjnymi, wizytami na oddziałach ratunkowych, pobytem w szpitalu związanym z astmą, jak również koszty lekowe obejmujące roczne wydatki na leki przepisane na astmę.

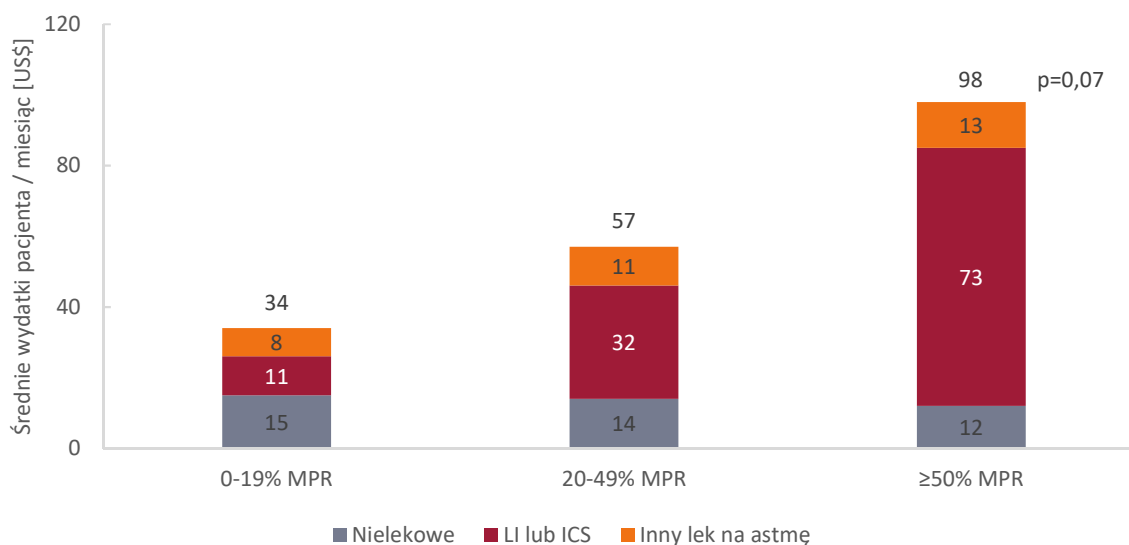
Wyniki badania wskazują, że ogólne wydatki na opiekę medyczną wzrastają wraz ze wzrostem poziomu *compliance*. W grupie dzieci z najwyższym poziomem *compliance* obserwowano zwiększoną częstość wizyt ambulatoryjnych związanych z astmą z jednoczesnym zmniejszeniem częstości wizyt na oddziałach ratunkowych i hospitalizacji, aczkolwiek ogólne koszty medyczne nielekowe wśród pacjentów z wysokim *compliance* były niższe w stosunku do chorych z gorszym *compliance* jedynie w grupie stosującej inhibitory leukotrienu ( $p = 0,07$ ). Zarówno wśród pacjentów leczonych ICS, jak i inhibitorami leukotrienu koszty lekowe były istotnie wyższe w grupie z wysokim *compliance* w stosunku do pacjentów z niższym *compliance*, co ostatecznie przełożyło się na istotnie większe koszty opieki zdrowotnej obserwowane w tej grupie chorych ( $p < 0,01$ ; Rysunek 34, Rysunek 35) [27].

Takie rezultaty mogą być związane z faktem, iż analizowana populacja miała astmę o łagodnym przebiegu, z niskim wyjściowym odsetkiem hospitalizacji. Nieduże wykorzystanie zasobów służby zdrowia generujących wysokie koszty tj. hospitalizacje, wizyty na oddziałach ratunkowych, może przekładać się na brak możliwości wykazania oszczędności związanych ze wzrostem przestrzegania zaleceń terapeutycznych. Jak wspomniano w przeglądzie Makela 2013, istotne oszczędności związane z poprawą stopnia *compliance* obserwuje się głównie w grupach o cięższym przebiegu choroby [66].

**Rysunek 34.**  
Koszty opieki zdrowotnej w populacji dzieci z astmą leczonych ICS w zależności od poziomu *compliance* (Herndon 2012)



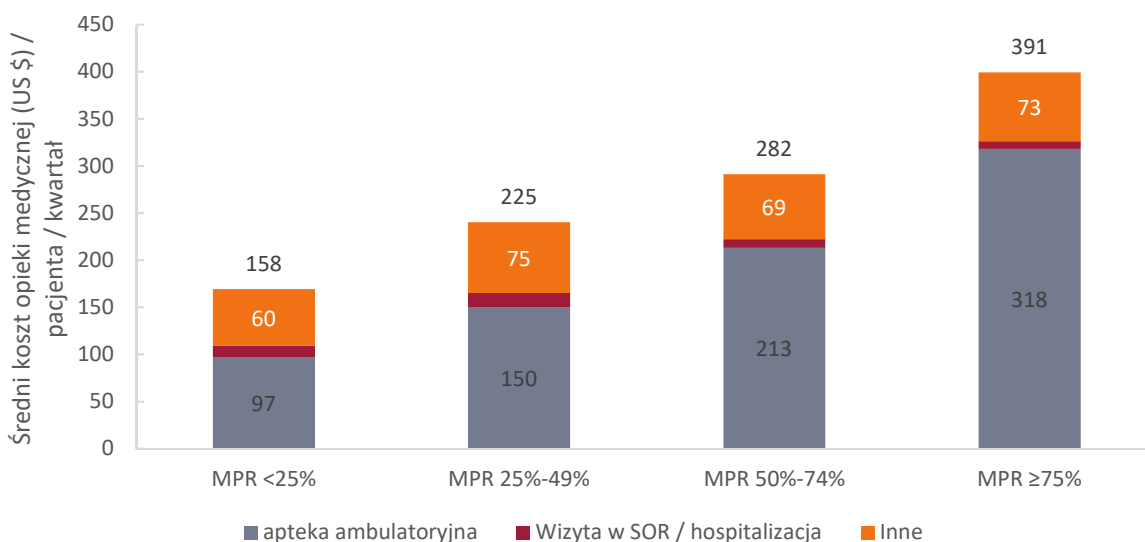
**Rysunek 35.**  
Koszty opieki zdrowotnej w populacji dzieci z astmą leczonych inhibitorem leukotrienu w zależności od poziomu *compliance* (Herndon 2012)



W badaniu Delea 2008 przedstawiono koszty opieki zdrowotnej w zależności od stopnia przestrzegania zaleceń terapeutycznych w podziale na cztery poziomy *compliance*: MPR <math>< 25\%</math>, MPR 25–49%, MPR 49–74% i MPR

W badaniu wykazano, że wzrost poziomu *compliance* o 25% wiąże się z 21% obniżeniem kosztów związanych z zaostrzeniem astmy (wizyty w SOR i hospitalizacja;  $p = 0,004$ ), jednocześnie przyczyniając się do 36% wzrostu wydatków na leki ( $p < 0,001$ ), co w konsekwencji powoduje 23% wzrost całkowitych kosztów opieki zdrowotnej ( $p < 0,001$ ; Rysunek 36) [57].

**Rysunek 36.**  
Koszty opieki medycznej związanej z astmą w zależności od poziomu *compliance* (Delea 2008)



### 3.2.2. Zależność pomiędzy poziomem *compliance* a kosztami związanymi z POChP

W ramach analizy opracowań wtórnych oraz przeszukania bazy MEDLINE odnaleziono 6 badań obserwacyjnych obejmujących m.in. tematykę wpływu poziomu *compliance* na koszty opieki zdrowotnej pacjentów z POChP (Tabela 23).

**Tabela 23.**  
Badania dotyczące oceny wpływu poziomu *compliance* na koszty związane z POChP

Badanie [ref]	Typ badania	N	Populacja	Składowe analizowanych kosztów opieki zdrowotnej
Davis 2017 [6]	OB	13 657	Dorośli (≥40 lat) stosujący terapię ICS/LABA	farmakoterapia, hospitalizacje, wizyty w wykwalifikowanych ośrodkach opieki, wizyty na oddziale ratunkowym, wizyty w ambulatorium
Halpern 2011 [79]	OB	4537	Dorośli (≥40 lat) stosujący tiotropium lub FSC	farmakoterapia, koszty medyczne (wizyty ambulatoryjne, hospitalizacje, inne usługi medyczne) związane z szerokim aspektem chorób układu oddechowego
Kim 2018 [55]	OB	9086	Dorośli (≥40 lat)	koszty opieki zdrowotnej związane z POChP, koszty niezwiązane z POChP (brak danych na temat poszczególnych składowych kosztów)
Simoni-Wastila 2012 [56]	OB	33 816	Dorośli stosujący na ≥1 lek na POChP	farmakoterapia, hospitalizacje, wizyty w ambulatorium

Badanie [ref]	Typ badania	N	Populacja	Składowe analizowanych kosztów opieki zdrowotnej
Toy 2011 [52]	OB	55 076	Dorośli stosujący wziewne leki	wizyty w ambulatorium, wizyty na oddziale ratunkowym, hospitalizacje
Yu 2011 [80]	OB	23 494	Dorośli (≥40 lat) stosujący wziewne leki	farmakoterapia, hospitalizacje, wizyty na oddziale ratunkowym, opieka ambulatoryjna, inne koszty usług medycznych

W retrospektywnym badaniu przekrojowym Simoni-Wastila 2012, uwzględniającym 33 816 pacjentów z POChP, oceniano zależność pomiędzy poziomem *compliance* a wydatkami na opiekę zdrowotną.

Wykazano, że pacjenci z dobrym poziomem *compliance* ( $PDC \geq 0,80$ ) ponoszą mniejsze wydatki na opiekę zdrowotną ogółem, w porównaniu z pacjentami z niskim poziomem *compliance* ( $PDC < 0,80$ ), które w 18-miesięcznym okresie obserwacji wynosiły odpowiednio \$34 700 i \$39 804. Niższe koszty opieki zdrowotnej spowodowane były głównie zmniejszeniem wydatków związanych z pobytem pacjenta w szpitalu czy ambulatorium. Jednocześnie u pacjentów z lepszym *compliance* obserwowano wyższe koszty związane z wykupieniem w aptece przepisanych leków w stosunku do kosztów poniesionych przez chorych, którzy mieli niski poziom *compliance* (odpowiednio \$9190 vs \$7546). Po dostosowaniu do zmiennych (m.in. charakterystyki socjodemograficznej, subwencji o niskich dochodach, chorób współistniejących, ciężkości POChP) oszczędności związane z wydatkami na służbę zdrowia u pacjentów z wysokim *compliance* w stosunku do chorych z niskim *compliance* ogółem wynosiły \$2185 ( $p < 0,001$ ), związanych z wydatkami na hospitalizację \$4609 ( $p < 0,001$ ) a związanych z wizytami ambulatoryjnymi \$606 ( $p < 0,001$ ) [56].

W badaniu Kim 2018 wśród pacjentów z POChP ( $N = 9086$ ) stosujących wziewne leki oceniano zależność pomiędzy wysokim poziomem *compliance* a kosztami opieki zdrowotnej, przy czym pod uwagę brano zarówno koszty wyłącznie związane z POChP, jak i koszty niezależne od POChP. Okres obserwacji wynosił 4 lata [55].

Wykazano, że *compliance* utrzymujący się na wysokim poziomie ( $MPR \geq 80\%$ ) wiąże się ze zmniejszeniem kosztów opieki zdrowotnej. Zależność tę wykazano począwszy od 3. roku obserwacji. Po 4 latach obserwacji wśród pacjentów z wysokim *compliance* oszczędności związane z wydatkami na służbę zdrowia w stosunku do chorych z niskim *compliance* wynosiły 10% w odniesieniu do kosztów ogólnych niezależnych od POChP oraz blisko 12% w odniesieniu do kosztów związanych z POChP (Tabela 24) [55].

**Tabela 24.**  
Zależność pomiędzy stopniem *compliance* a kosztami opieki zdrowotnej związanymi z POChP i niezależnymi od POChP (Kim 2018)

Okres obserwacji	Porównanie <i>compliance</i> vs <i>non-compliance</i> $\Delta\%$ , $p$	
	Koszty opieki zdrowotnej niezależnie od POChP	Koszty opieki zdrowotnej związane z POChP
1 rok	14,55; $p < 0,0001$	2,56; $p = 0,2986$

Okres obserwacji	Porównanie <i>compliance</i> vs <i>non-compliance</i> $\Delta\%$ , p	
	Koszty opieki zdrowotnej niezależnie od POChP	Koszty opieki zdrowotnej związane z POChP
2 lata	8,4; p = 0,0074	3,28; p = 0,1813
3 lata	-5,2; p = 0,0786	-4,05; p = 0,0847
4 lata	-10,39; p = 0,0003	-11,71; p < 0,0001

W badaniu Halpern 2011, uwzględniającym 4537 pacjentów z POChP, oceniano zależność pomiędzy poziomem *compliance* a kosztami opieki zdrowotnej związanej z leczeniem schorzeń układu oddechowego. W analizie kosztowej brano pod uwagę koszty medyczne, koszty farmakoterapii, całkowity koszt opieki zdrowotnej oraz koszty hospitalizacji związane z szerokim aspektem chorób układu oddechowego. W analizie uwzględniano sumę wydatków związanych z planem zdrowotnym oraz wydatków pacjenta.

Wykazano, że utrzymanie prawidłowego *compliance* (MPR  $\geq 80\%$ ) w porównaniu z *non-compliance* prowadzi do wzrostu kosztów opieki zdrowotnej związanej z układem oddechowym o 47% (CR = 1,47 95%CI [1,13; 1,91], p < 0,01). Jednocześnie u pacjentów z prawidłowym *compliance*, u których zaraportowano jakikolwiek wydatek pieniędzy w danej kategorii, obserwowano zmniejszenie wydatków medycznych oraz kosztów hospitalizacji odpowiednio o 37,1% i 53,4% (Tabela 25) [79].

**Tabela 25.**

**Zależność pomiędzy prawidłowym poziomem *compliance* a *non-compliance* w odniesieniu do kosztów opieki zdrowotnej związanej z leczeniem chorób układu oddechowego (Halpern 2011)**

Koszty	Prawidłowy <i>compliance</i> (MPR $\geq 80\%$ ) vs <i>non-compliance</i> (MPR < 80%)					
	N	CR [95%CI]	p	N	OR [95%CI]	p
Opieki zdrowotnej	4244	1,47 [1,13; 1,91]	p < 0,01	–	–	–
Medyczne	3478	0,63 [0,43; 0,91]	0,01 $\leq$ p < 0,05	4244	1,42 [1,07; 1,90]	0,01 $\leq$ p < 0,05
Hospitalizacji	441	0,47 [0,30; 0,72]	p < 0,01	4244	0,88 [0,65; 1,20]	–

CR – (*Cost ratio*) wskaźnik kosztów odnosi się do pacjentów, którzy ponieśli jakiegokolwiek wydatki związane z opieką medyczną (w danym zakresie), OR został przedstawiony w odniesieniu do wszystkich pacjentów

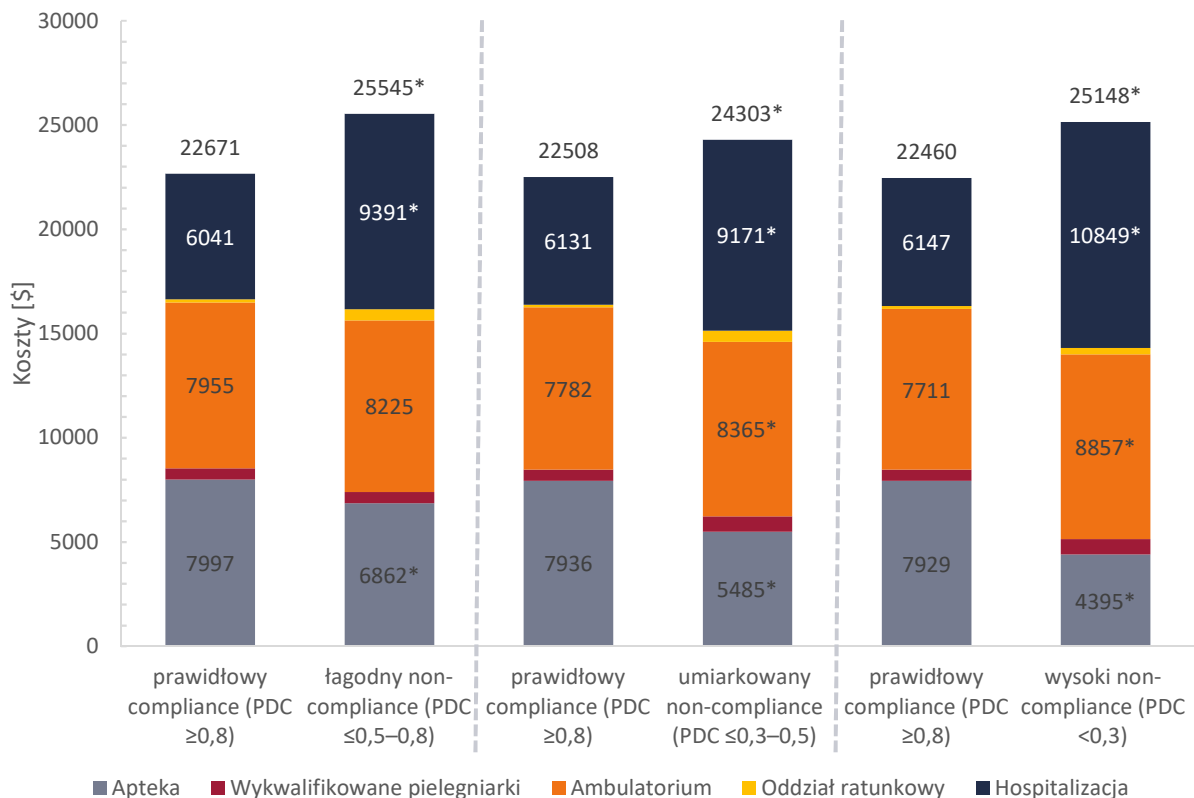
W badaniu Davis 2017, uwzględniającym 13 657 dorosłych pacjentów z POChP rozpoczynających terapię ICS/LABA, oceniano m.in. zależność pomiędzy poziomem *compliance* a kosztami opieki zdrowotnej podczas 12-miesięcznej obserwacji.

Wykazano, że całkowity koszt opieki zdrowotnej u pacjentów z wysokim *compliance* był znacząco niższy niż u chorych z łagodnym, umiarkowanym oraz wysokim *non-compliance*, co w głównej mierze było spowodowane znacznie mniejszymi wydatkami związanymi z hospitalizacją i opieką ambulatoryjną, pomimo zwiększonych kosztów przeznaczonych na farmakoterapię (Rysunek 37). Z kolei w odniesieniu do kosztów związanych z POChP większe koszty farmakoterapii u pacjentów przestrzegających zaleceń nie zostały całkowicie skompensowane przez oszczędności związane ze zmniejszeniem częstości wykorzystania zasobów służby zdrowia co spowodowało, że całkowity koszt

opieki zdrowotnej był wyższy u tych pacjentów w stosunku do chorych z niższym *compliance* ( $p < 0,05$ ; Rysunek 38).

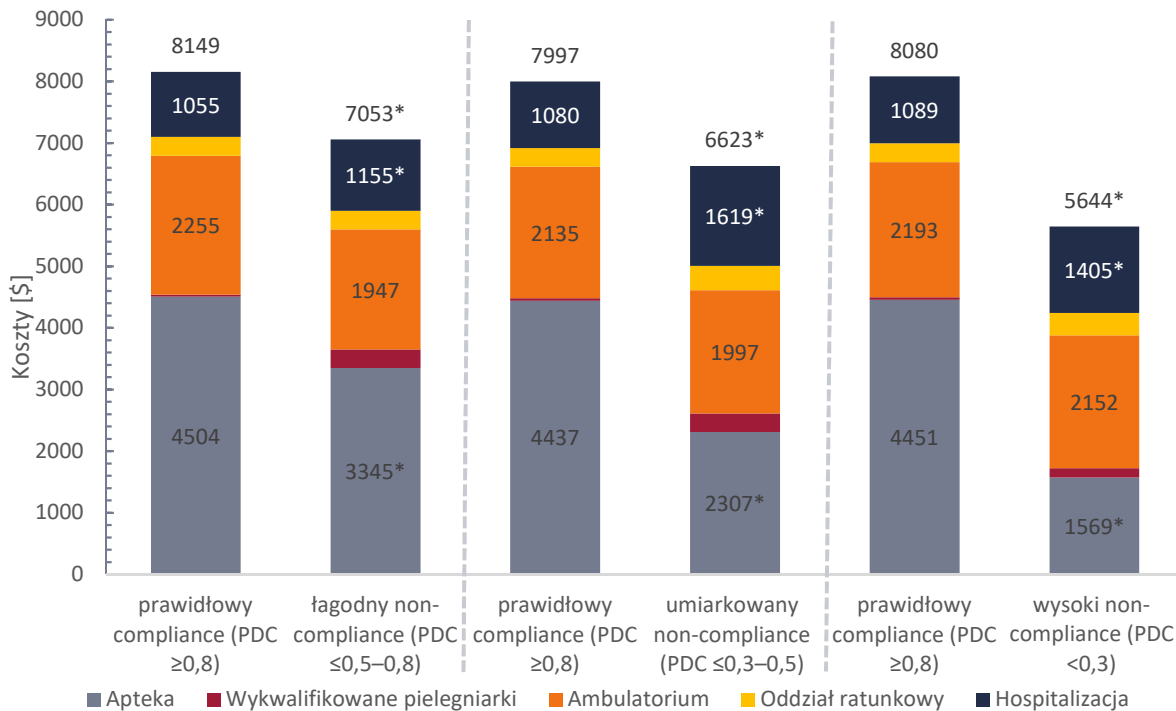
Autorzy wnioskują, że istotne oszczędności związane z opieką zdrowotną pacjentów z POChP mogą być generowane dopiero w dłuższych okresach obserwacji, natomiast niniejsze badanie nie zostało zaprojektowane do oceny wpływu *non-compliance* na koszty opieki zdrowotnej dla okresu dłuższego niż rok [6].

**Rysunek 37.**  
Zależność pomiędzy poziomem *compliance* a całkowitymi kosztami opieki zdrowotnej (niezależnie od POChP; Davis 2017) [6]



$p < 0,05$

**Rysunek 38.**  
**Zależność pomiędzy poziomem *compliance* a kosztami opieki zdrowotnej związanej z POChP (Davis 2017) [6]**



\* $p < 0,05$

W badaniu Toy 2011, uwzględniającym 55 076 pacjentów z POChP, przedstawiono analizę kosztów związanych z opieką zdrowotną tj. wizytami w ambulatorium, na oddziale ratunkowym czy hospitalizacjami w zależności od stopnia przestrzegania zaleceń terapeutycznych.

Wykazano, że w przeliczeniu na 1000 pacjentów z POChP wzrost *compliance* o 5% powoduje zmniejszenie kosztów związanych z hospitalizacjami i wizytami na oddziale ratunkowym odpowiednio o \$296 598 (-2,6%) i \$7410 (-1,8%) z jednoczesnym niewielkim wzrostem wydatków w zakresie opieki ambulatoryjnej o \$3219 (0,2%). Szacowane całkowite roczne zmniejszenie wydatków na opiekę zdrowotną w przeliczeniu na 1000 pacjentów wynosiło \$300 789 co odpowiadało 2,2% redukcji kosztów [52].

W badaniu Yu 2011, obejmującym 23 494 pacjentów, obliczono średni koszt rocznej opieki zdrowotnej (koszty medyczne i farmakoterapii) w przeliczeniu na jednego pacjenta, w zależności od liczby inhalatorów stosowanych w schemacie terapeutycznym. Koszty medyczne obejmowały koszty hospitalizacji, wizyt na oddziale ratunkowym, udzielenia opieki natychmiastowej (połączenie hospitalizacji i wizyty na oddziale ratunkowym), opieki ambulatoryjnej oraz inne koszty usług medycznych.

Wykazano, że pacjenci stosujący terapię wziewną POChP przy użyciu jednego inhalatora w porównaniu z chorymi stosującymi kilka inhalatorów ponoszą istotnie mniejsze koszty związane z opieką medyczną, średnio o \$2642 w ciągu roku ( $p < 0,0001$ ). U pacjentów leczonych 1 inhalatorem



istotnemu zmniejszeniu uległy koszty farmakoterapii, hospitalizacji, opieki ambulatoryjnej oraz innych usług medycznych ( $p < 0,0001$  dla wszystkich porównań). Podobne rezultaty uzyskano w odniesieniu do kosztów związanych z POChP (Tabela 26) [80].

**Tabela 26.**  
Porównanie kosztów opieki zdrowotnej w zależności od liczby stosowanych inhalatorów, bez dostosowania (Yu 2011)

Rodzaj kosztów	Średnie koszty w ujęciu rocznym / pacjent (kurs USD z 2008) (SD)		Różnica	p
	1 inhalator	≥2 inhalatory		
<b>Koszty bez względu na przyczynę<sup>a</sup></b>				
<b>Koszt hospitalizacji</b>	4873 (21 281)	5382 (20 502)	510	<0,0001
<b>Koszt wizyty na oddziale ratunkowym</b>	171 (1050)	165 (1088)	-6	0,95
<b>Koszt opieki natychmiastowej</b>	5044 (21 401)	5548 (20 613)	504	<0,0001
<b>Koszt opieki ambulatoryjnej</b>	5206 (10 867)	5516 (10 305)	309	<0,0001
<b>Inne koszty usług medycznych</b>	1387 (5053)	1576 (5939)	189	<0,0001
<b>Koszty leczenia ogółem</b>	<b>11 636 (27 818)</b>	<b>12 638 (26 591)</b>	<b>1002</b>	<b>&lt;0,0001</b>
<b>Koszty farmakoterapii (apteka)</b>	5372 (4657)	7013 (5163)	1642	<0,0001
<b>Koszty opieki medycznej ogółem</b>	<b>17 007 (28 806)</b>	<b>19 650 (27 838)</b>	<b>2642</b>	<b>&lt;0,0001</b>
<b>Koszty związane z POChP<sup>b</sup></b>				
<b>Koszt hospitalizacji</b>	245 (2302)	450 (3331)	205	<0,0001
<b>Koszt wizyty na oddziale ratunkowym</b>	12 (297)	12 (135)	0	0,0018
<b>Koszt opieki natychmiastowej</b>	258 (2341)	463 (3341)	205	<0,0001
<b>Koszt opieki ambulatoryjnej</b>	185 (473)	331 (813)	146	<0,0001
<b>Inne koszty usług medycznych</b>	337 (1187)	458 (1460)	121	<0,0001
<b>Koszty leczenia ogółem</b>	<b>779 (2878)</b>	<b>1251 (4034)</b>	<b>473</b>	<b>&lt;0,0001</b>
<b>Koszty farmakoterapii (apteka)</b>	782 (756)	1749 (1033)	967	<0,0001
<b>Koszty opieki medycznej ogółem</b>	<b>1560 (3012)</b>	<b>3000 (4229)</b>	<b>1440</b>	<b>&lt;0,0001</b>

a) Obejmują całkowity koszt medyczny niezależnie od postawionej diagnozy.

b) Obejmują jedynie koszty usług medycznych związanych z rozpoznaniem POChP.

### 3.2.3. Podsumowanie i wnioski

Astma i POChP jako jedne z najczęściej występujących przewlekłych chorób płuc w Polsce generują wysokie koszty związane z opieką medyczną (koszty bezpośrednie), ale również koszty związane z ograniczoną zdolnością do pracy (koszty pośrednie) [54, 81]. Utrzymanie wysokiego *compliance* przyczynia się do zmniejszenia częstości zaostrzeń choroby, a co za tym idzie zmniejszenia wykorzystania zasobów służby zdrowia (Rozdz. 3).

W większości badań dla POChP wykazano, że pacjenci utrzymujący *compliance* na wysokim poziomie generują mniejsze koszty opieki zdrowotnej w stosunku do pacjentów niestosujących się do zaleceń terapeutycznych, pomimo zwiększonych kosztów przeznaczonych na farmakoterapię. Na ogólne zmniejszenie wydatków na opiekę zdrowotną w głównej mierze wpływa redukcja kosztów związanych z hospitalizacjami, czy wizytami na oddziałach ratunkowych [52, 55, 56, 80].

W przypadku pacjentów z astmą w dwóch pracach obserwowano wzrost wydatków na opiekę zdrowotną u pacjentów utrzymujących wysoki *compliance* w stosunku do chorych z niskim *compliance*, wynikający głównie ze znacznego wzrostu wydatków na leki w tej grupie chorych [27, 57]. Z kolei w innym badaniu wykazano niemal dwukrotne zmniejszenie kosztów generowanych przez pacjenta z astmą przestrzegającego zaleceń terapeutycznych w stosunku do pacjenta z niskim *compliance*. W badaniu tym aspekty kosztowe analizowane były kompleksowo, uwzględniając zarówno koszty bezpośrednie (całkowite koszty opieki zdrowotnej), jak i pośrednie (koszty związane z nieobecnością w pracy) [58].

### 3.3. Wpływ wybranych czynników na poziom *compliance*

#### 3.3.1. Metodyka przeprowadzanych badań a raportowany poziom *compliance*

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej zidentyfikowano 29 badań obserwacyjnych, w których oceniano poziom *compliance* w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. Uzyskane w ten sposób dane zestawiono z informacjami pochodzącymi z badań randomizowanych zidentyfikowanych w ramach prac nad niniejszym dokumentem (15 RCT).

Odnaleziono także 1 badanie, w którym analizowano problematykę rygorystycznych kryteriów włączenia do badań RCT dotyczących terapii pacjentów z astmą.

**Tabela 27.**  
Badania dotyczące oceny poziomu *compliance* w terapii astmy lub POChP

Badanie [ref]	Typ badania	N	Schorzenie	Populacja
Agusti 2013 [82]	RCT	528	POChP	Dorośli $\geq 40$ lat, palący $\geq 10$ paczek papierosów na rok
Aubier 1999 [33]	RCT	503	Astma	Młodzież i dorośli $> 12$ lat, leczeni ICS w okresie 12 tygodni przed włączeniem do badania
Bauman 2002 [25]	OB	1528	Astma	Dzieci (4–9 lat) mieszkające w centrach miast
Bender 2005 [28]	OB	5504	Astma	Dzieci i dorośli
Chastek 2016 [83]	OB	65 359	Astma	Młodzież i dorośli $\geq 12$ lat z przetrwałą lub ciężką astmą
Davis 2017 [6]	OB	13 657	POChP	Dorośli ( $\geq 40$ lat) stosujący terapię ICS/LABA
Decramer 2014 [84]	RCT	1646	POChP	Dorośli $\geq 40$ lat z umiarkowanym lub ciężkim POChP
Delea 2008 [57]	OB	12 907	Astma	Dorośli stosujący terapię FSC
Di Martino 2014 [85]	OB	11 452	POChP	Dorośli pacjenci wypisani ze szpitala ze zdiagnozowanym POChP
Ding 2017 [7]	OB	3672	POChP	Dorośli $\geq 18$ lat
ECHRS (Cerveri 1999) [86]	OB	1771	Astma	Dorośli (20–44 lat)
Feehan 2015 [30]	OB	2193	Astma	Dorośli
Friedman 2010 [87]	OB	1384	Astma	Młodzież i dorośli (12–25 lat) z łagodną formą astmy
Godard 2005 [26]	OB	16 580	Astma	Dzieci i dorośli
Halpern 2011 [79]	OB	4537	POChP	Dorośli $\leq 40$ lat
Herndon 2012 [27]	OB	18 456	Astma	Dzieci i młodzież w wieku 2–18 lat
Hoshino 2014 [88]	RCT	54	POChP	Dorośli w wieku $\geq 40$ lat, palący $> 10$ paczek papierosów na rok
INSPIRE (Partridge 2006) [89]	OB	3415	Astma	Dorośli i młodzież $\geq 16$ lat
Ismaila 2014a [31]	OB	19 126	Astma	Dorośli i dzieci ( $\geq 12$ lat) leczeni FSC
Ismaila 2014b [49]	OB	23 707	POChP	Dorośli w wieku $\geq 40$ lat
Kang 2018 [8]	OB	22 130	Astma	Dorośli ( $\geq 20$ lat), stosujących $\geq 1$ lek przeciwastmatyczny

Badanie [ref]	Typ badania	N	Schorzenie	Populacja
				spośród ICS, LABA, ICS/LABA, SABA, LTRA, stabilizatorów komórek tucznych, CS
Kim 2018 [55]	OB	9086	POChP	Dorośli
Krishnan 2012 [90]	RCT	148	Astma	Dzieci (5–12 lat)
LHS (Nides 1993, Rand 1995) [91, 92]	RCT	5887	POChP	Dorośli 35–60 lat, aktywnie palący
Makhinova 2015 [29]	OB	32 172	Astma	Dorośli i dzieci (5–63 lat), którzy zrealizowali $\geq 4$ recepty na leki przeciwastmatyczne w ciągu ostatniego roku
Martinez 2013 [93]	RCT	1224	POChP	Dorośli w wieku $\geq 40$ lat, palący $\geq 10$ paczek papierosów na rok
Nolte 2016 [94]	RCT	1482	Astma	Młodzież i dorośli $\geq 12$ lat
Olszanecka-Gilanowicz 2014 [37]	OB	6220	Astma/ POChP	Dorośli w wieku $\geq 18$ lat przyjmujący terapię złożoną w inhalatorze Fantasimo w ciągu co najmniej 14 dni przed włączeniem do badania
Perrin 2010 [95]	RCT	111	Astma	Młodzież i dorośli (16–65 lat) stosujący stałe dawki ICS z/lub bez LABA w osobnym inhalatorze
Price 2010 [34]	RCT	1233	Astma	Młodzież w wieku $\geq 12$ lat i dorośli, pacjenci z łagodną lub średnio-ciężką postacią astmy
Rand 2007 [35]	RCT	346	Astma	Młodzież i dorośli pacjenci (wiek 15–85 lat) z łagodną postacią astmy.
Sicras-Mainar 2017 [58]	OB	2303	Astma	Dorośli i młodzież ( $\geq 15$ lat), u których w okresie między styczniem 2010 a grudniem 2011 rozpoczęto terapię ICS
Simoni-Wastila 2012 [56]	OB	33 816	POChP	Dorośli, którzy otrzymali przynajmniej 2 recepty na $\geq 1$ lek na POChP
Tamura 2007 [96]	OB	1470	Astma/ POChP	Pacjenci z astmą lub POChP oraz opiekunowie dzieci z astmą
Teach 2015 [32]	RCT	513	Astma	Dzieci (6–17 lat) z niedawnym $\geq 1$ zaostrzeniem astmy
Toy 2011 [52]	OB	55 076	POChP	Dorośli
Vestbo 2009 [48]	RCT	6112	POChP	Dorośli (40–80 lat) nieleczeni wcześniej lekami zwykle przepisywanymi z powodu POChP
Vetrano 2017 [97]	OB	22 505	POChP	Dorośli $\geq 18$ r.ż. stosujący LABA, ISC lub LABA+ISC w okresie między styczniem 2002 a grudniem 2012
Wedzicha 2007 [98]	RCT	1323	POChP	Dorośli (40–80 lat) palący $\geq 10$ paczek papierosów na rok
Wells 2013 [59]	OB	1302	Astma	Młodzież i dorośli pacjenci (12–56 lat) leczeni ICS
Williams 2007 [99]	OB	1064	Astma	Pacjenci w wieku 5–56 lat, którym wypisano przynajmniej jedną receptę na ICS (w czasie od 17.02.2005 do 1.06.2006) i będący w $\geq 3$ -miesięcznym okresie obserwacji.
Woodcock 2013 [100]	RCT	806	Astma	Młodzież i dorośli w wieku $\geq 12$ lat z niekontrolowaną astmą, mimo zażywania średnich dawek ICS.
Xiang 2016 [44]	OB	4223	Astma	Dzieci (2–16 lat) z potwierdzoną diagnozą astmy $\geq 3$ mies. przed badaniem i z objawami lub leczeniem przez $\geq 12$ mies. przed badaniem
Zhong 2016 [45]	OB	4125	Astma	Dorośli ( $\geq 17$ lat)

OB – badanie obserwacyjne; RCT – badanie randomizowane

### 3.3.1.1. Astma

Na podstawie zidentyfikowanych prac stwierdzono, że poziom *compliance* uzależniony jest od warunków, w jakich prowadzone jest leczenie. W warunkach eksperymentalnych, w których nacisk kładzie się zarówno na odpowiednią selekcję pacjentów (kryteria włączenia i wykluczenia), jak i ściśle monitorowanie procesu terapeutycznego, poziom przestrzegania zaleceń lekarskich jest zazwyczaj dość wysoki, zawsze przekraczający 60%, wynosząc średnio 89% (od 61% do >94%). Tymczasem wyniki w odniesieniu do tego punktu końcowego, raportowane w badaniach obserwacyjnych, a więc odzwierciedlające warunki rzeczywistej praktyki klinicznej, wskazują na znacznie niższy poziom *compliance*, wynoszący średnio 40% (od 15% do 71%; Tabela 28; Rysunek 39). Należy jednak zaznaczyć, że w prezentowanych badaniach poszczególne definicje zastosowane do oceny *compliance* niekiedy znacznie różnią się pomiędzy badaniami (Tabela 28). Niemniej obserwowany trend dotyczący raportowania niższego *compliance* w badaniach w rzeczywistej praktyce w porównaniu z badaniami eksperymentalnymi zostaje zachowany, niezależnie od zastosowanej definicji [8, 25–30, 32–35, 37, 44, 45, 49, 57–59, 83, 86, 87, 89, 95, 96, 99–101].

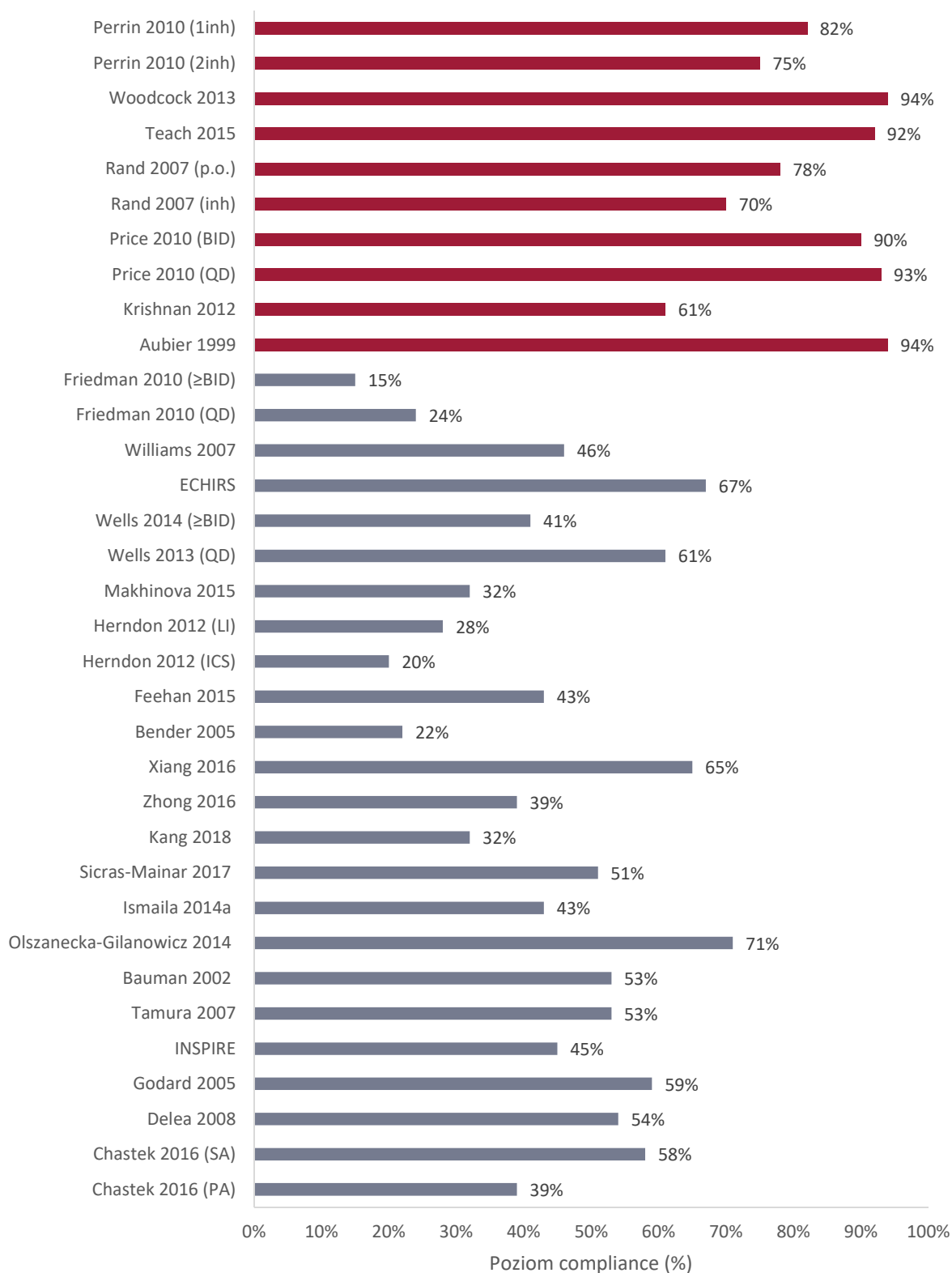
**Tabela 28.**  
Badania dotyczące oceny poziomu *compliance* w terapii astmy

Badanie [ref]	Typ badania	Liczba pacjentów	Poziom <i>compliance</i>	Definicja
Aubier 1999 [33]	RCT	503	93–94%	Średni odsetek dawek zażywanych w stosunku do przepisanych
Krishnan 2012 [90]	RCT	148	61%	Średni odsetek dawek zażywanych w stosunku do przepisanych
Perrin 2010 [95]	RCT	111	82% (1 inh) vs 75% (2 inh)	Średni odsetek dawek zażywanych w stosunku do przepisanych
Price 2010 [34]	RCT	1233	93%(QD) vs 90% (BID)	Średni odsetek dawek zażywanych w stosunku do przepisanych
Rand 2007 [35]	RCT	346	70% (inh) vs 78% (p.o.)	Średni odsetek dawek zażywanych w stosunku do przepisanych
Teach 2015 [32]	RCT	513	92%	Mediana wyniku raportu własnego pacjenta
Woodcock 2013 [100]	RCT	806	>94%	bd (na podstawie licznika dawek)
Bauman 2002 [25]	OB	1528	53%	% pacjentów z niskim poziomem <i>non-adherence</i> : (wszystkie zalecenia spełnione)
Bender 2005 [28]	OB	5504	22%	Odsetek dni z dostępem do leku w czasie 1 roku
ECHRS (Cerveri 1999) [86]	OB	1771	67%	Mediana wyniku kwestionariusza
Feehan 2015 [30]	OB	2193	43%	Średni MPR
Friedman 2010 [87]	OB	1384	24% (QD) vs 15% (≥BID)	Średni PDC
Godard 2005 [26]	OB	16 580	59%	% pacjentów z całkowitym <i>compliance</i> – przyjęcie wszystkich dawek w ciągu 3 dni
Herndon 2012 [27]	OB	18 456	20% (ISC) vs 28% (LI)	Średni MPR

Badanie [ref]	Typ badania	Liczba pacjentów	Poziom compliance	Definicja
Delea 2008 [57]	OB	12 907	54%	Średni MPR
INSPIRE (Partridge 2006) [89]	OB	3415	45%	% pacjentów zażywający leki zgodnie z zaleceniami
Ismaila 2014a [31]	OB	19 126	43%	% pacjentów z MPR $\geq 80\%$
Kang 2018 [8]	OB	22 130	32%	% pacjentów z MPR $\geq 50\%$
Makhinova 2015 [29]	OB	32 172	32%	Średni PDC
Chastek 2016 [83]	OB	65 359	39% (PA) vs 58% (SA)	% pacjentów z PDC $\geq 80\%$
Olszanecka-Gilanowicz 2014 [37]	OB	3618	71%	% pacjentów z MMAS-8 $\leq 4$ pkt
Sicras-Mainar 2017 [58]	OB	2303	51%	% pacjentów z MPR $\geq 80\%$
Tamura 2007 [96]	OB	1470	53%	% pacjentów, który zaznaczył w kwestionariuszu odpowiedź: „przyjmowanie leków w sposób zalecony przez lekarza”
Wells 2013 [59]	OB	1302	61%(QD) vs 41%( $\geq$ BID)	Średni CMA
Williams 2007 [99]	OB	1064	46%	Średni CMA
Xiang 2016 [44]	OB	4223	65%	% pacjentów z compliance $\geq 90\%$
Zhong 2016 [45]	OB	4125	39%	% pacjentów z compliance $\geq 90\%$

PA – przewlekła postać astmy; CA – ciężka postać astmy

**Rysunek 39.**  
**Poziom compliance u pacjentów z astmą w zależności od metodyki badania (RCT vs badania obserwacyjne) [8, 25–30, 32–35, 37, 44, 45, 49, 57–59, 83, 86, 87, 89, 95, 96, 99–101]**



■ Badania obserwacyjne ■ RCT

p.o. – leki przyjmowane doustnie (tabletki); inh – leki wziewne

a) Compliance w badaniu Woodcock 2013 wynosiło >94%.

### 3.3.1.2. POChP

Podobnie jak w przypadku astmy, także w POChP obserwowano znaczne różnice w poziomie *compliance* pomiędzy badaniami RCT oraz badaniami obserwacyjnymi. Poziom *compliance* raportowany w warunkach eksperymentalnych przekraczał 80%, wynosząc średnio 86% (od 80% do 99%), natomiast w badaniach obserwacyjnych był nie wyższy niż 70%, średnio wynosząc 35% (od 9% do 67%; Tabela 29; Rysunek 40). Podobnie, jak w przypadku astmy, definicje *compliance* zastosowane w poszczególnych badaniach niekiedy w znaczący sposób różniły się pomiędzy sobą (Tabela 29) [6, 7, 37, 48, 52, 55, 79, 82, 84, 85, 88, 93, 96–98].

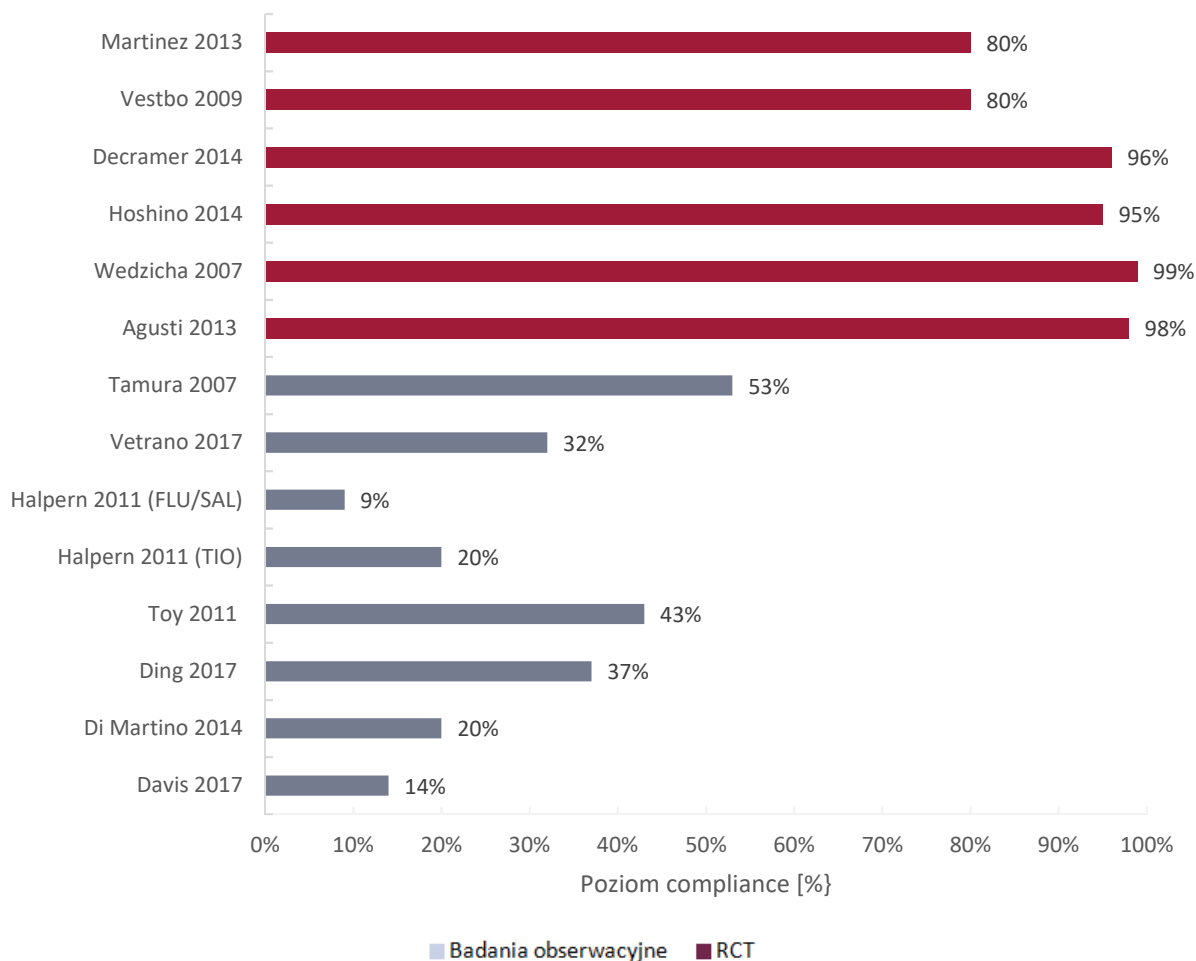
**Tabela 29.**  
Badania dotyczące oceny poziomu *compliance* w terapii POChP

Badanie [ref]	Typ badania	Liczba pacjentów	Poziom <i>compliance</i>	Definicja
Agusti 2013 [82]	RCT	528	98%	Średnia (na podstawie licznika dawek)
Decramer 2014 [84]	RCT	1646	96%	% pacjentów z <i>compliance</i> ≥80–120%
Hoshino 2014 [88]	RCT	54	>95%	Wynik raportu własnego pacjenta
Martinez 2013 [93]	RCT	1224	80% <sup>a</sup>	bd (na podstawie dziennika wypełnianego przez pacjenta)
Vestbo 2009 [48]	RCT	6112	80%	% pacjentów z <i>compliance</i> >80%
Wedzicha 2007 [98]	RCT	1323	99%	Mediana (na podstawie licznika dawek)
Davis 2017 [6]	OB	13 657	14%	% pacjentów z PDC ≥0,8
Di Martino 2014 [85]	OB	11 452	20%	% pacjentów z MPR ≥75%
Ding 2017 [7]	OB	3672	37%	% pacjentów z wysokim poziomem <i>compliance</i> wg MMAS-8
Halpern 2011 [79]	OB	4537	20 (TIO) vs 9% (FLU/SAL)	% pacjentów z MPR ≥80%
Kim 2018 [55]	OB	9086	35%	% pacjentów z MPR ≥80%
Olszanecka-Gilanowicz 2014 [37]	OB	2602	67%	% pacjentów z MMAS-8 ≤4 pkt
Tamura 2007 [96]	OB	1470	53%	% pacjentów, który zaznaczył w kwestionariuszu odpowiedź: „przyjmowanie leków w sposób zalecony przez lekarza”
Toy 2011 [52]	OB	55 076	43%	Średni PDC
Vetrano 2017 [97]	OB	22 505	32%	% pacjentów z PDC ≥80%

a) W badaniu Martinez 2013 wymagano *compliance* w przedziale 80%–120%, *compliance* <80% oraz >120% było powodem wykluczenia pacjenta z analiz.



**Rysunek 40.**  
**Poziom *compliance* u pacjentów z POChP w zależności od metodyki badania (RCT vs badania obserwacyjne) [6, 7, 37, 48, 52, 55, 79, 82, 84, 85, 88, 93, 96–98]**



Compliance w badaniu Hoshino 2014 wynosiło >95%

### 3.3.1.3. Selekcja pacjentów do badań randomizowanych

W 1 RCT dla POChP już na etapie ustalonych kryteriów włączenia wymagano od pacjentów  $\geq 80\%$  poziomu *compliance* w fazie *run-in*, zastrzeżono także możliwość wykluczenia pacjenta z badania, jeżeli *compliance* wynosiło  $< 80\%$  lub  $> 120\%$  (Martinez 2013) [93].

W pracy Travers 2007 oceniano, na ile kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badań RCT wpływają na reprezentatywność próby tychże badań w porównaniu z ogółem populacji z astmą. Travers i wsp. 2007 oszacowali odsetek pacjentów z astmą, wybranych z rejestru pacjentów z problemami układu oddechowego, którzy przeszliby pozytywnie selekcję do jednego z 17 badań RCT, o które oparte są wytyczne GINA dotyczące postępowania terapeutycznego w astmie [102].

Autorzy badania przeanalizowali kryteria włączenia i wykluczenia pochodzące z 17 badań RCT, na których bazują wytyczne GINA dotyczące terapii astmy (badania opublikowane w latach 1994–2003). Następnie wyselekcjonowano 3500 pacjentów zarejestrowanych w *Wellington Respiratory Survey* (Nowa Zelandia) i zaproszono ich do badania. Spośród osób, które zgodziły się na udział w badaniu,

cały proces analiz (m. in. ocena czynności płuc) przeszło 749 osób (średnia wieku 55 lat). W dalszym etapie spośród nich wyselekcjonowano chorych, u których aktualnie występuje astma. W wyniku tej procedury zidentyfikowano 179 osób z astmą oraz 127 osób z aktualnie leczoną astmą [102].

Spośród 179 pacjentów chorych na astmę oraz 127 aktualnie leczących się na astmę, odpowiednio 4% (0–36%) i 6% (0–43%) kwalifikowałyby się do analizowanych badań RCT<sup>2</sup>. Poniżej przedstawiono kryteria włączenia do analizowanych badań RCT, których nie spełniało najwięcej chorych zidentyfikowanych na podstawie rejestru (Tabela 30) [102].

**Tabela 30.**  
Przyczyny wykluczenia pacjentów leczonych w warunkach praktyki klinicznej z badań RCT (Travers 2007) [102]

Przyczyna wykluczenia z badania RCT	Odsetek wykluczonych pacjentów (%)
Odwracalność obturacji po podaniu leku rozszerzającego oskrzela $\geq 15\%$	76%
Odwracalność obturacji po podaniu leku rozszerzającego oskrzela $\geq 12\%$	71%
PEF $\geq 20\%$	66%
FEV1 $\geq 50\%$ i $< 80\%$ przewidywanego	61%
Leczenie wziewnymi kortykosteroidami	48%
Ekspozycja na papierosy $< 10$ paczek/rok	31%
Aktywne symptomy lub zażywanie leków doraźnych	20%
FEV1 $\geq 50\%$ przewidywanego	12%

Przeprowadzona analiza dowodzi, że badania RCT są prowadzone na ściśle wyselekcjonowanej populacji pacjentów z astmą, która nie ma odzwierciedlenia w realnej praktyce. Lekarz opierający się na wytycznych nie może przewidywać, iż jego pacjent odpowie na leczenie tak samo jak chorzy biorący udział w przeprowadzonych RCT. Nie oznacza to oczywiście, że wyniki RCT nie mogą być przekładane na szerszą populację, jednak już stopień tej generalizacji jest trudny do oszacowania. Autorzy publikacji zalecają włączanie szerszej i bardziej zróżnicowanej populacji do przyszłych badań klinicznych [102].

### 3.3.2. Wpływ stosowanego schematu leczenia na poziom *compliance*

- **QD** – dawkowanie 1 raz/dobę
- **BID** – dawkowanie 2 razy/dobę
- **TID** – dawkowanie 3 razy/dobę
- **QID** – dawkowanie 4 razy/dobę

<sup>2</sup> Mediana i zakres dla 17 RCT.

Odnaleziono pięć przeglądów systematycznych dotyczących wpływu częstości dawkowania lub liczby stosowanych leków w schemacie terapeutycznym na poziom *compliance* (Tabela 31). Przeglądy te dotyczyły różnych schorzeń przewlekłych, przy czym większość z nich uwzględniała również badania dotyczące astmy i POChP, z wyjątkiem jednego uwzględniającego wyłącznie badania dotyczące astmy.

W trzech (Claxton 2001, Coleman 2012, Richter 2003) spośród odnalezionych przeglądów systematycznych potwierdzono zależność pomiędzy zmniejszeniem częstości dawkowania a zwiększeniem poziomu *compliance*. Jednakże dwie publikacje (Claxton 2001, Coleman 2012) zawierały jedynie ogólne wnioski odnoszące się do wszystkich chorób, których dotyczyły badania włączone do przeglądów, bez uwzględnienia specyfiki chorób układu oddechowego. W przeglądzie Claxton 2001 autorzy wyliczyli jednak średni poziom *compliance* u pacjentów z astmą oraz u chorych na POChP, wynoszący odpowiednio 55% oraz 51%, będący najniższym spośród pozostałych analizowanych schorzeń, takich jak choroby układu krążenia (71%) czy cukrzyca (73%). Autorzy przeglądu Coleman 2012 wnioskują natomiast, że schemat QD ma wyraźną przewagę odnośnie do poziomu *compliance* w porównaniu z innymi schematami dawkowania zakładającymi stosowanie >1 dawki na dobę, jednak jak wspomniano powyżej są to wnioski obejmujące różne choroby przewlekłe [103–105].

W przeglądzie systematycznym Richter 2003 sformułowano wnioski bezpośrednio dotyczące astmy i POChP, przedstawiając w korzystnym świetle metody terapii zakładające zmniejszenie częstości dawkowania. Zmniejszenie częstości dawkowania może być osiągnięte dzięki: 1) zwiększeniu dawki stosowanego leku przy jednoczesnym wydłużeniu odstępów pomiędzy poszczególnymi dawkami; 2) wprowadzeniu reformulacji lub nowych metod podawania istniejącego leku; 3) zmianie stosowanego leku na nowy, którego schemat dawkowania zakłada rzadsze podawanie. Zmniejszenie częstości dawkowania leków u chorych na POChP ma pozytywny wpływ na skuteczność i bezpieczeństwo terapii. W przypadku chorych na astmę wyniki były niejednoznaczne. Pozytywny wpływ zmniejszenia częstości dawkowania na skuteczność i bezpieczeństwo obserwowano jedynie w przypadku niektórych leków. Ponadto, zmniejszenie częstości dawkowania zwiększa stopień *compliance* i zmniejsza koszty leczenia pacjentów z astmą oraz podnosi jakość życia pacjentów z astmą i POChP [105].

W przeglądzie systematycznym Dima 2015, spośród 51 włączonych badań, w 18 analizowano wpływ czynników związanych ze schematem leczenia na poziom *compliance*, w tym w 4 oceniano zależność pomiędzy liczbą leków w schemacie a stopniem *compliance*, a w 7 pomiędzy liczbą dziennych dawek a stopniem *compliance*. W 3 spośród wspomnianych 4 badań nie wykazano zależności pomiędzy *compliance* a liczbą leków stosowanych w schemacie terapeutycznym. Podobnie w większości badań (5 z 7) nie obserwowano zależności pomiędzy liczbą dobowych dawek a *compliance* [106].

W innym opracowaniu wtórnym (Ingersoll 2008) również nie potwierdzono związku pomiędzy redukcją liczby dawek a zwiększeniem *compliance* wśród pacjentów z astmą, wykazano natomiast, że bardziej

skomplikowane terapie wymagające użycia większej liczby leków wpływają niekorzystnie na poziom *compliance*. Należy jednak zwrócić uwagę na bardzo małą liczbę badań włączonych do analizy (3 dla astmy i 1 dla POChP), a także dość odległą datę publikacji badań (3 publikacje z lat 1991, 1992 i 1994 oraz jedna opublikowana w 2003 roku) [107].

**Tabela 31.**  
**Zestawienie przeglądów systematycznych dotyczących związku pomiędzy rodzajem stosowanego schematu dawkowania a poziomem *compliance***

Przeгляд	Cel	Kryteria włączenia	Wyszukiwanie	Liczba badań	Wyniki i wnioski	Uwagi
<b>Claxton 2001 [103]</b>	Ocena związku pomiędzy <i>compliance</i> a częstością dawkowania leku.	Badania, w których <i>compliance</i> było określane przy pomocy monitorowania elektronicznego, obejmujące terapię chorób przewlekłych.	MEDLINE, PsychInfo, HealthSTAR, Health & Psychosocial Instruments, Cochrane Library. Obejmuje badania od 1986 do 2000.	76 (w tym 7 dla astmy i 3 dla POChP)	<i>Compliance</i> maleje wraz z zalecaną częstością dawkowania leków. Średnie wartości <i>compliance</i> dla astmy i POChP wyniosły odpowiednio 55% i 51% i były najniższe spośród wszystkich chorób.	Opis odnalezionych badań; wnioski ogólnie dla wszystkich analizowanych chorób.
<b>Coleman 2012 [104]</b>	Ocena wpływu schematu dawkowania na stopień <i>compliance</i> .	Badania dotyczące <i>compliance</i> w chorobach przewlekłych.	MEDLINE, Embase. Obejmuje badania od 1986 do 2011 roku.	51 (w tym 3 dla astmy)	Analiza włączonych badań wskazuje na przewagę schematu QD nad pozostałymi schematami (>1 dawka/dobę) pod względem poziomu <i>compliance</i> .	Meta-regresja; wnioski ogólnie dla wszystkich analizowanych chorób.
<b>Dima 2015 [106]</b>	Zidentyfikowanie czynników mogących mieć wpływ na <i>compliance</i> u dorosłych pacjentów z astmą stosujących ICS	Badania oceniające wpływ różnych czynników na poziom <i>compliance</i> u pacjentów z astmą	MEDLINE, EMBASE, PsychInfo, PsychArticles (czerwiec 2014 r.)	51 dla astmy	Analiza nie potwierdziła, aby liczba leków czy dobową liczbą dawek w stosowanym schemacie miała wpływ na <i>compliance</i> .	Analiza jakościowa
<b>Ingersoll 2008 [107]</b>	Wykazanie związku pomiędzy schematem dawkowania a <i>compliance</i> w terapii przewlekłych chorób oraz w długoterminowych interwencjach.	Badania dotyczące <i>compliance</i> w astmie, antykoncepcji, zakażeniu HIV, chorobach układu krążenia, zaburzeniach psychicznych i łagodzeniu bólu.	PubMed, MEDLINE, PsychInfo. Obejmuje badania od 1997 do 2007 roku	61 (w tym 3 dla astmy i 1 dla POChP)	Analiza nie potwierdziła, aby zmniejszenie liczby dawek powodowało zwiększenie stopnia <i>compliance</i> u pacjentów z astmą lub POChP. Skomplikowane terapie wymagające użycia większej liczby leków zmniejszają stopień <i>compliance</i> .	Opis odnalezionych badań; wnioski dla astmy i POChP analizowanych łącznie.
<b>Richter 2003 [105]</b>	Ocena wpływu zmniejszenia częstości dawkowania leku na skuteczność leczenia i jego koszty.	Badania dotyczące chorób przewlekłych, w których oceniano różną częstość dawkowania w terapii chorób przewlekłych	MEDLINE, International Pharmaceutical Abstracts, HealthSTAR. Obejmuje badania od 1985 do 2002 roku.	64 (w tym 16 dla astmy i 2 dla POChP).	Niższa częstość dawkowania w pozytywny sposób wpływa na skuteczność i bezpieczeństwo terapii POChP, jednak brak jest jednoznacznych wniosków dla astmy (w zależności od stosowanych leków dawkowanie ma lub nie ma wpływu na skuteczność i bezpieczeństwo). Zmniejszenie częstości dawkowania zwiększa stopień <i>compliance</i> i zmniejsza koszty leczenia pacjentów z astmą oraz podnosi jakość życia pacjentów z astmą i POChP.	Opis odnalezionych badań; wnioski dla astmy i POChP analizowanych oddzielnie.

W ramach analizy opracowań wtórnych oraz przeszukania bazy MEDLINE odnaleziono 11 doniesień obejmujących analizę wpływu częstości dawkowania leków na poziom *compliance* oraz 3 badania dotyczące oceny zależności pomiędzy liczbą stosowanych inhalatorów a poziomem *compliance*. Dodatkowo zidentyfikowano 2 badania (Chiu 2014, Chapman 2017), w których przedstawiono wyniki analizy dotyczącej preferencji pacjentów co do częstości dawkowania leków (Tabela 32).

Tabela 32.

**Badania dotyczące oceny zależności pomiędzy poziomem *compliance* i dawkowaniem / liczbą inhalatorów w terapii astmy lub POChP**

Badanie [ref]	Typ badania	N	Schorzenie	Populacja	Terapia (schemat)
<b>Schemat dawkowania</b>					
Breekweldt-Postma 2007 [108]	OB	5330	POChP	Dorośli $\geq 55$ lat rozpoczynający leczenie	TIO (QD) vs inne leki ( $\geq$ BID)
Chapman 2017 [68]	OB	1010	Astma	Dorośli (18–55 lat) przyjmujący $\geq 1$ lek kontrolujący astmę	QD vs BID <sup>a</sup>
Chiu 2014 [69]	OB	1054	Astma	Dorośli stosujący terapię kontrolującą astmę (ICS lub ICS+LABA) przez $\geq 1$ rok	QD vs $\geq$ BID <sup>a</sup>
Cramer 2007 [109]	OB	31 368	Astma/POChP	Dorośli pacjenci leczeni preparatami wziewnymi w związku z POChP	TIO (QD) vs inne leki ( $\geq$ BID)
Friedman 2010 [87]	OB	1384	Astma	Młodzież i dorośli (12–25 lat) z łagodną formą astmy	Furoinian mometazonu (QD) vs propionian flutykazonu (BID)
Price 2010 [34]	RCT	1233	Astma	Młodzież w wieku $\geq 12$ lat i dorośli, pacjenci z łagodną lub średnio-ciężką postacią astmy	Furoinian mometazonu (QD) vs furoinian mometazonu (BID)
Rand 2007 [35]	RCT	346	Astma	Młodzież i dorośli pacjenci (wiek 15–85 lat) z łagodną postacią astmy.	Montelukast (QD) vs flutykazon (BID)
Stanford 2019 [62]	OB	3450	Astma	Dorośli leczeni budesonidem/formoterolem lub flutykazonem i wilanterolem objęci ubezpieczeniem zdrowotnym przez okres $\geq 15$ mies.	budesonid/formoterol (BID) lub flutykazon/wilanterol (QD)
Tamura 2007 [96]	OB	1470	Astma/POChP	Pacjenci z astmą lub POChP oraz opiekunowie dzieci z astmą.	Leki wziewne ( $>$ QD) vs LABA transdermalnie (QD)
Toy 2011 [52]	OB	55 076	POChP	Dorośli	TIO (QD) vs inne leki ( $\geq$ BID)
Wells 2013 [59]	OB	1302	Astma	Młodzież i dorośli pacjenci (12–56 lat) leczeni ICS	ICS (QD) vs ICS ( $\geq$ BID)
<b>Liczba inhalatorów w schemacie leczenia</b>					
Makhinova 2015 [29]	OB	32 127	Astma	Dorośli i dzieci (5–63 lat)	Terapie stosowane w 1 inhalatorze vs terapie stosowane w 2 inhalatorach
Perrin 2010 [95]	RCT	111	Astma	Młodzież i dorośli (16–65 lat) stosujący stałe dawki ICS z/lub bez LABA w osobnym inhalatorze	Terapie stosowane w 1 inhalatorze vs terapie stosowane w 2 inhalatorach
Yu 2011 [64, 80]	OB	23 494	POChP	Dorośli $\geq 40$ lat z POChP, u których przepisano $\geq 2$ recepty na długodziałające leki rozszerzające oskrzela w ciągu ostatnich 12 mies.	Terapie stosowane w 1 inhalatorze vs terapie stosowane w $\geq 2$ inhalatorach

OB – badanie obserwacyjne; RCT – badanie randomizowane; a) Analiza dotycząca preferencji do stosowania danego schematu

### 3.3.2.1. Wpływ stosowanego schematu dawkowania na poziom *compliance*

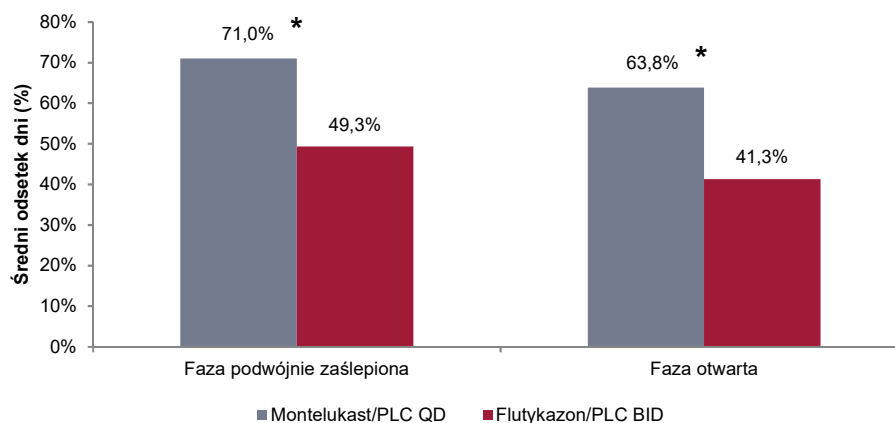
#### 3.3.2.1.1. Astma

W publikacji Rand 2007 przedstawiono wyniki analizy dodatkowej randomizowanego badania MIAMI, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa montelukastu (10 mg QD) względem flutykazonu (88 µg BID) u pacjentów z łagodną astmą w wieku 15–85 lat. Badanie było podzielone na dwa etapy: fazę podwójnie zaślepioną, trwającą 12 tygodni oraz fazę otwartą, trwającą 36 tygodni. Celem dodatkowej analizy (przeprowadzonej i opisanej przez Rand i wsp. 2007) była ocena wpływu częstości dawkowania i metody podawania leku na poziom *compliance* oraz rezultaty kliniczne. Do analizy włączeni zostali wszyscy pacjenci, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku, oraz dla których dostępne były dane obejmujące minimum 21 dni badania. Dane z fazy podwójnie zaślepionej analizowano dla 346 pacjentów, a z fazy otwartej dla 336 pacjentów. Poziom *compliance* w tym badaniu przedstawiono jako odsetek dni, w czasie których pacjenci zażywali leki zgodnie z zaleceniami [35].

Wykazano, że średni odsetek dni, podczas których pacjenci zażywali leki zgodnie z zaleceniami, był istotnie statystycznie wyższy wśród pacjentów przyjmujących leki lub placebo doustnie QD w porównaniu z chorymi, którzy przyjmowali leki lub placebo w inhalatorze BID ( $p < 0,0001$ , Rysunek 41) [35].

#### Rysunek 41.

Poziom *compliance* (średni odsetek dni stosowania leków zgodnie z zaleceniami) w zależności od częstości dawkowania (Rand 2007) [35]



\* oznacza różnicę istotną statystycznie ( $p < 0,0001$ )

Celem badania Stanford 2019 było określenie *compliance*, *persistence* oraz wskaźnika wykorzystania leków na astmę (ang. *Asthma Medication Ratio*, AMR) u dorosłych pacjentów z astmą leczonych budesonidem/formoterolem w schemacie BID oraz flutykazonem/wiranterolem w schemacie QD. Wyniki przedstawiono dla 3450 pacjentów, po 1725 w grupie leczonej schematem BID oraz w grupie leczonej schematem QD dopasowanych na podstawie charakterystyki wyjściowej.

Średni poziom *compliance*, wyrażony jako PDC, był istotnie statystycznie wyższy w grupie leczonej schematem QD w porównaniu z grupą BID, odpowiednio 0,43 i 0,36 ( $p < 0,001$ ). Pacjenci rozpoczynający terapię QD mieli o 72% większą szansę uzyskania PDC  $\geq 0,5$  oraz o 86% większą szansę uzyskania PDC  $\geq 0,8$  w stosunku do chorych leczonych schematem BID (Tabela 33). Wskaźnik wykorzystania leków na astmę (AMR), stanowiący wyznacznik wystąpienia zaostrzenia choroby w przyszłości, obliczano jako stosunek liczby leków kontrolujących astmę do sumy liczby leków kontrolujących i leków doraźnych. Im niższy wynik (bliski 0), tym większe prawdopodobieństwo wystąpienia w przyszłości konieczności hospitalizacji i wizyty na oddziale ratunkowym. Średni AMR u pacjentów leczonych schematem QD był istotnie statystycznie wyższy niż u pacjentów leczonych schematem BID, odpowiednio 0,63 i 0,57 ( $p < 0,001$ ). Pacjenci leczeni schematem QD mieli o 36% większą szansę na uzyskanie AMR  $\geq 0,5$  niż pacjenci leczeni schematem BID (Tabela 33). Ponadto prawdopodobieństwo zaprzestania leczenia (*persistence*) było 26% mniejsze u pacjentów stosujących terapię w schemacie QD w stosunku do chorych leczonych schematem BID (HR = 0,74 [0,69; 0,79]; Tabela 33) [62].

**Tabela 33.**  
Poziom *compliance*, *persistence* i AMR w zależności od częstości dawkowania (Stanford 2019)

Parametr	QD	BID	QD vs BID OR/HR [95%CI]	p
PDC [średnia (SD)]	0,43 (0,30)	0,36 (0,27)	bd	<0,001
PDC $\geq 0,5$ [%]	38,3	26,6	OR = 1,72 [1,48; 2,00]	<0,001
PDC $\geq 0,8$ [%]	17,5	10,2	OR = 1,86 [1,51; 2,30]	<0,001
Zaprzestanie leczenia [%]	88,4	93,2	HR = 0,74 [0,69; 0,79]	<0,001
AMR [średnia (SD)]	0,63 (0,40)	0,57 (0,42)	bd	<0,001
AMR $\geq 0,5$ [%]	68,6	62,3	OR = 1,36 [1,23; 1,50]	<0,001

Celem badania obserwacyjnego Friedman 2010 była ocena stopnia *compliance* oraz markerów kontroli astmy u nastolatków i młodych dorosłych (12–25 lat) cierpiących na łagodną astmę, leczonych furoinianem mometazonu w schemacie QD lub propionianem flutykazonu w schemacie BID.

Poziom *compliance*, określany na podstawie analizy rejestrów aptecznych i wyrażany jako PDC lub liczba zrealizowanych recept, był istotnie statystycznie wyższy w grupie leczonej schematem QD w porównaniu do grupy chorych leczonych schematem BID:

- PDC wynosiło odpowiednio 23,5% i 14,5% ( $p < 0,0001$ ),
- średnia liczba zrealizowanych recept wynosiła odpowiednio 2,70 oraz 1,91 ( $p < 0,0001$ ) [87].

Z kolei badanie obserwacyjne Wells 2013 zaprojektowano celem zbadania, czy wśród pacjentów z astmą leczonych wziewnymi ICS schemat dawkowania QD jest związany z wyższym poziomem *compliance* w porównaniu do schematów zakładających częstsze stosowanie leków ( $\geq$ BID). Badanie obejmowało 1302 pacjentów (młodzież i dorosłych w wieku 12–56 lat), spośród których 17%



przyjmowało leki QD, natomiast u pozostałych 83% zalecono częstsze stosowanie przepisanych leków. *Compliance* określano na podstawie analizy rejestrów farmaceutycznych i opisywano przy pomocy CMA (liczba dni z dostępem do leku po realizacji danej recepty podzielona przez liczbę dni pomiędzy datą realizacji ostatniej recepty i datą realizacji kolejnej recepty) [59].

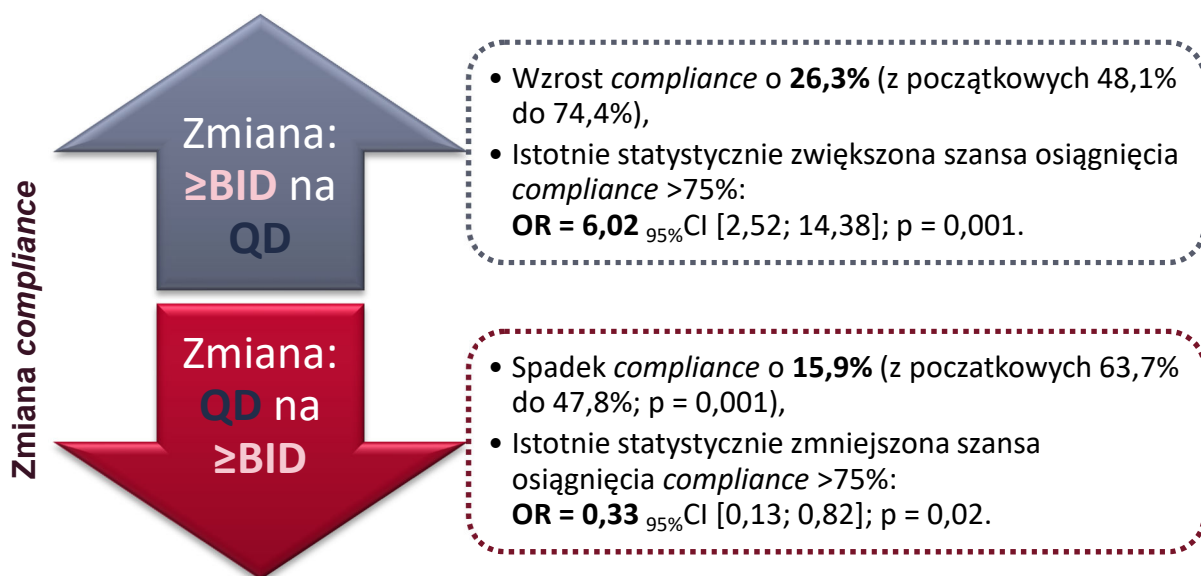
Według badania Wells 2013:

- schemat QD w porównaniu do schematów  $\geq$ BID był związany z istotnie statystycznie wyższym poziomem *compliance* (odpowiednio 61% i 41%;  $p = 0,001$ ); co odpowiada 20-procentowemu wzrostowi *compliance*;
- schemat QD w porównaniu do schematu  $\geq$ BID był związany z większym odsetkiem pacjentów z poziomem *compliance*  $>75\%$  (odpowiednio 40,7% i 17,3%;  $p = 0,001$ ); co odpowiada 3-krotnemu wzrostowi szansy osiągnięcia *compliance*  $>75\%$  (OR = 3,28 95%CI [2,41; 4,48]) [59].

W ramach badania Wells 2013 przeprowadzono także dodatkową analizę opartą na obserwacji podgrupy 106 pacjentów, którzy zmienili sposób dawkowania leków w trakcie trwania badania. Zmianę schematu dawkowania z QD na  $\geq$ BID wprowadzono u 62 pacjentów, natomiast u 44 pacjentów, którym przepisano początkowo dawkowanie  $\geq$ BID, zmieniono schemat na QD. Zmiana schematu dawkowania z  $\geq$ BID na QD była związana ze znaczącym wzrostem poziomu *compliance* oraz z większym prawdopodobieństwem osiągnięcia *compliance* na poziomie  $>75\%$ , natomiast zmiana schematu QD na  $\geq$ BID była związana ze spadkiem poziomu *compliance* oraz ze zmniejszonym prawdopodobieństwem osiągnięcia *compliance* na poziomie  $>75\%$  (Rysunek 42) [59].

Rysunek 42.

Zmiana poziomu *compliance* po zastosowaniu schematu dawkowania różniącego się częstością stosowania leków (Wells 2013) [59]

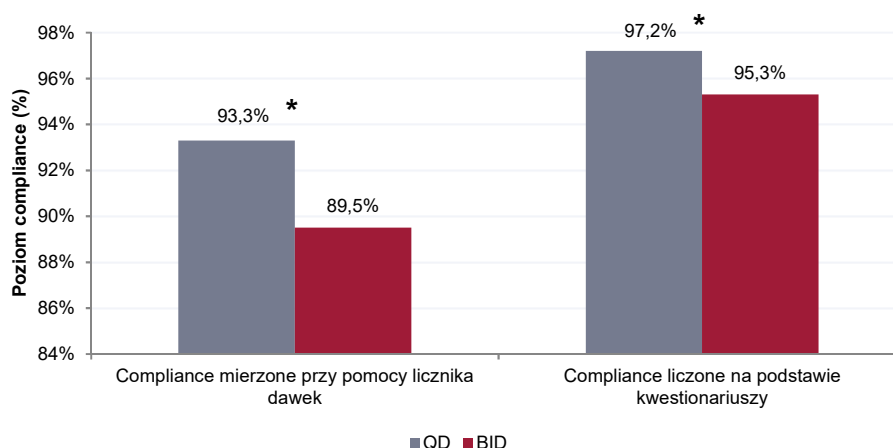


W randomizowanym badaniu Price 2010 bezpośrednio porównywano wpływ dawkowania (QD vs BID) furoinianu mometazonu na *compliance*. Do badania włączono 1233 pacjentów (średnia wieku 50 lat),

cierpiących na łagodną bądź umiarkowaną postać astmy, którzy w zależności od wyniku randomizacji mieli zalecone przyjmowanie leku 2 razy dziennie w dawce po 200 µg (BID) lub raz dziennie wieczorem w dawce 400 µg (QD). Poziom *compliance*, określane przy pomocy elektronicznych liczników dawek oraz na podstawie analizy kwestionariuszy wypełnianych przez pacjentów, wyrażano jako odsetek dawek przyjętych przez pacjenta w stosunku do dawek przepisanych.

Zarówno analiza wyników uzyskanych dzięki licznikom dawek, jak i dzięki odpowiedziom zawartym w kwestionariuszach wskazała na istotnie statystycznie wyższy poziom *compliance* wśród pacjentów leczonych schematem QD w porównaniu do chorych stosujących lek w schemacie BID ( $p < 0,001$ ; Rysunek 43). Dodatkowo, u pacjentów stosujących lek w schemacie QD, jakość życia wzrosła o 20% w porównaniu do wzrostu o 14% w grupie kontrolnej leczonej schematem BID ( $p = 0,08$ ) [34].

**Rysunek 43.**  
Porównanie poziomu *compliance* uzyskanego przez pacjentów leczonych schematem QD i BID (Price 2010) [34]



\* oznacza różnicę istotną statystycznie ( $p < 0,001$ )

W dwóch badaniach obserwacyjnych (Chapman 2017, Chiu 2014), w których analizowano czynniki mające potencjalny wpływ na *compliance* pacjentów z astmą, przedstawiono m.in. wyniki ankiety dotyczącej preferencji do stosowania leczenia w schemacie QD względem schematu z częstszym dawkowaniem leków [68, 110].

W badaniu Chapman 2017, uwzględniającym 1010 pacjentów, 74% chorych preferowało terapię w schemacie QD, którą w ankiecie określono jako „działającą tak samo skutecznie jak obecnie stosowana” od terapii BID, którą określono jako „działającą nieco lepiej niż obecnie stosowana”, a więc dla większości pacjentów zmniejszenie częstości dawkowania stanowiło nadrzędny cel w stosunku do zwiększenia skuteczności terapii. W grupie pacjentów, którzy w ankiecie preferowali terapię QD, stwierdzono niższy poziom *compliance* dotyczący obecnie stosowanych terapii w stosunku do chorych preferujących terapię w schemacie BID. Wynik ten może świadczyć o tym, że pacjenci z tendencją do nieprzestrzegania zaleceń terapeutycznych częściej postrzegają terapię w schemacie BID jako niewygodną [68]. Podobne wyniki odnotowano w badaniu Chiu 2014, uwzględniającym 1054 pacjentów z astmą, w którym wyższy odsetek chorych z niskim *compliance*

preferował stosowanie terapii w schemacie QD w porównaniu z chorymi z umiarkowanym i wysokim *compliance* (44,5% vs 22,2%) [110].

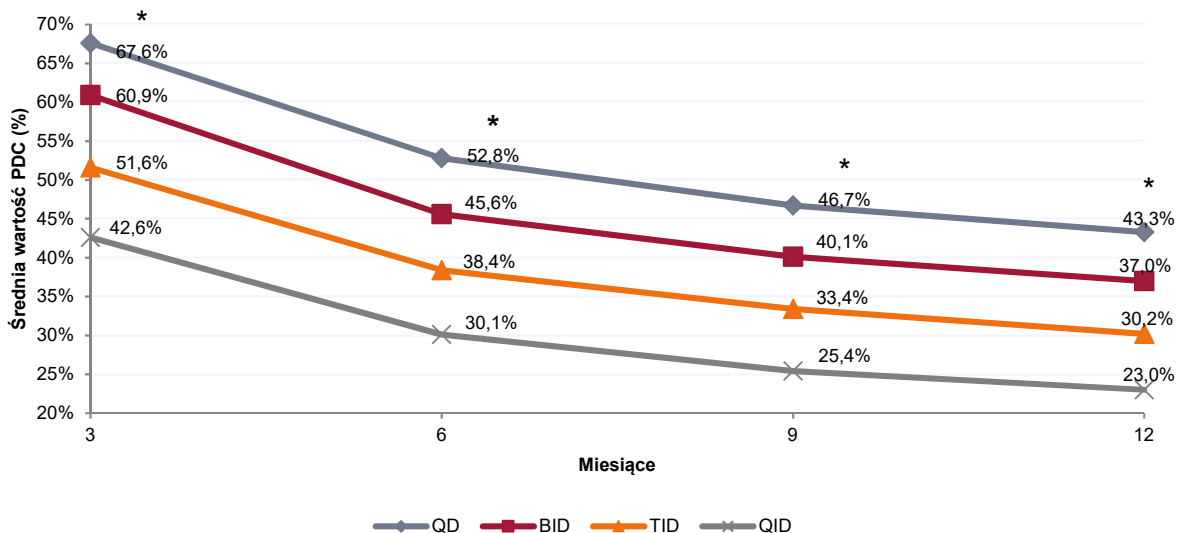
### 3.3.2.1.2. POChP

W dwóch badaniach obserwacyjnych (Breekveldt-Postma 2007, Toy 2011) porównywano poziom *compliance* i *persistence* u pacjentów stosujących TIO oraz inne wziewne leki w terapii POChP. TIO był jedynym lekiem podawanym w schemacie QD w obu badaniach [52, 108].

W pracy Toy 2011 opisano wyniki dużego badania obserwacyjnego obejmującego 55 076 pacjentów z POChP (średnia wieku 69 lat), którego głównym celem była ocena wpływu częstości dawkowania leków wziewnych na poziom *compliance*, wyznaczany na podstawie analizy rejestrów aptecznych i opisywany przy pomocy PDC.

Przez cały okres trwania badania poziom *compliance* był najwyższy dla leku przyjmowanego w schemacie QD (TIO) w porównaniu do schematów zakładających częstsze dawkowanie. Po 12 miesiącach badania PDC wynosiło odpowiednio 43,3% dla leku przyjmowanego QD, 37,0% dla leków przyjmowanych BID, 30,2% dla TID oraz 23,0% dla QID. Stosowanie terapii w schemacie QD wiązało się z istotnie statystycznie wyższym poziomem *compliance* w porównaniu z każdym z pozostałych schematów ( $p < 0,0001$ ; Rysunek 44) [52].

**Rysunek 44.**  
Poziom *compliance* w czasie trwania badania w zależności od przyjętego schematu dawkowania (Toy 2011) [52]



\* oznacza różnicę istotną statystycznie ( $p < 0,0001$ ) dla następujących porównań: QD vs BID, QD vs TID, QD vs QID

Badanie Breekveldt-Postma 2007 przeprowadzono na grupie 5330 pacjentów w wieku  $\geq 55$  lat, rozpoczynających leczenie z powodu POChP, którym zalecono stosowanie: TIO (w schemacie QD), ipratropium (przepisywany do przyjmowania 3–4 razy dziennie), LABA (najczęściej w schemacie BID) lub LABA + ICS (również najczęściej w schemacie BID). Do oceny kontynuacji leczenia (*persistence*) wykorzystano PDC, którego wartość  $\geq 80\%$  oznaczała kontynuację leczenia.

Wyniki uzyskane w badaniu wskazują, że PDC było 2–3 razy większe w grupie pacjentów leczonych TIO (schemat QD) w porównaniu z grupą stosującą preparaty podawane  $\geq 2$  razy na dobę (Tabela 34, Rysunek 45). Podobna zależność obserwowana była w subpopulacji pacjentów hospitalizowanych w przeszłości w związku z POChP, w której wartości PDC u pacjentów leczonych schematem QD również były 2–3 razy większe niż u chorych leczonych pozostałymi schematami [108].

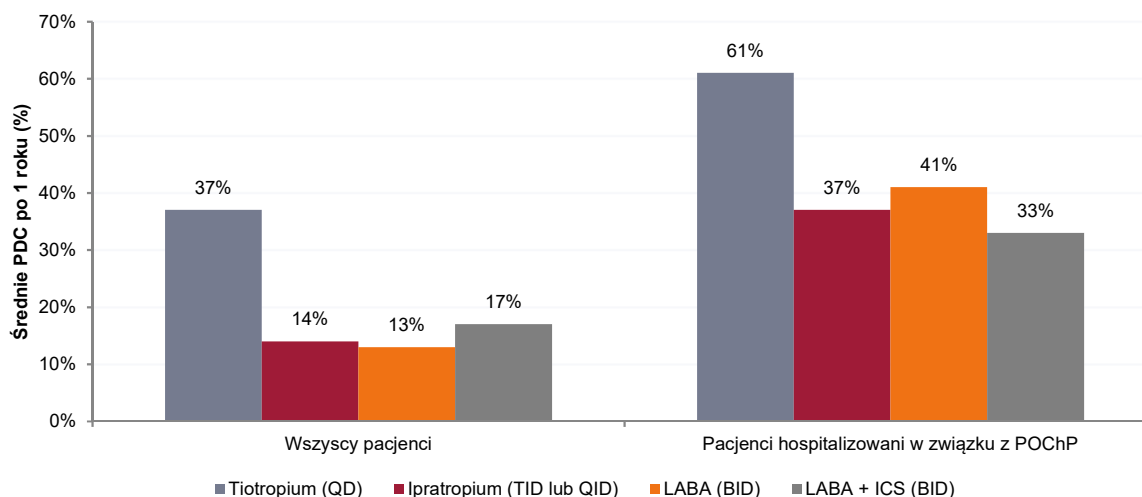
Tabela 34.

Prawdopodobieństwo kontynuacji leczenia (*persistence*) TIO podawanym raz dziennie w porównaniu z innymi schematami zakładającymi stosowanie leków 2 razy na dobę lub częściej (Breekveldt-Postma 2007) [108]

Porównanie	RR [95%CI]	
	Wszyscy pacjenci	Pacjenci hospitalizowani z powodu POChP
TIO vs ipratropium (TID lub QID)	2,04 [1,75; 2,33]	2,27 [1,35; 3,85]
TIO vs LABA + ICS (najczęściej BID)	2,44 [2,13; 2,78]	2,08 [1,11; 3,85]
TIO vs LABA (najczęściej BID)	2,94 [2,44; 3,57]	2,78 [1,96; 4,00]

Rysunek 45.

Średnie wartości PDC po upływie 1 roku od rozpoczęcia leczenia POChP w zależności od rodzaju stosowanego schematu (Breekveldt-Postma 2007) [108]



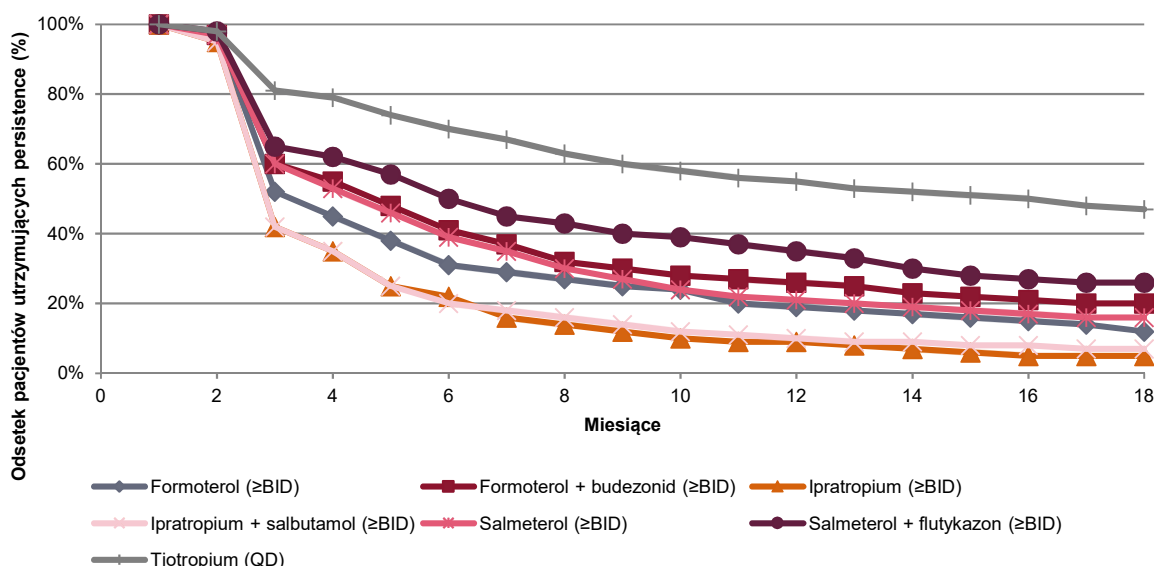
### 3.3.2.1.3. Astma i POChP

W badaniu Cramer 2007, przeprowadzonym na grupie 31 368 pacjentów (wiek > 18 r.ż.), porównywano *persistence* w odniesieniu do TIO (stosowanego w schemacie QD) z wartościami uzyskiwanymi przez pacjentów stosujących inne leki wziewne w schemacie  $\geq$ BID (ipratropium, ipratropium z salbutamolem, formoterol, formoterol z budesonidem, salmeterol oraz FSC). Populację w tym badaniu stanowili pacjenci z astmą lub POChP, jednakże ze względu na brak dostępu do kartotek medycznych pacjenta, niemożliwe było dokonanie rozgraniczenia pomiędzy tymi chorobami. Włączenie do badania opierało się na przepisaniu pacjentowi leku rozszerzającego oskrzela. Można spodziewać się, że pacjenci leczeni TIO i ipratropium byli chorzy na POChP, ponieważ leki te są wskazane do stosowania jedynie w tej chorobie, w odróżnieniu do pozostałych leków, które mogą być

stosowane zarówno w astmie, jak i w POChP. Badanie obejmowało 31 368 pacjentów, spośród których 4888 (16%) osób nie stosowało badanych preparatów w ciągu roku przed włączeniem do badania.

Poziom *compliance* określano przy pomocy PDC, a kontynuację leczenia (*persistence*) definiowano jako odsetek pacjentów realizujących receptę w czasie 60 dni od wyczerpania się zapasu leków z poprzedniej recepty. Pacjenci stosujący schemat QD mieli o około 10% wyższy poziom *compliance* w porównaniu do innych leków stosowanych w schemacie  $\geq$ BID. Poziom *compliance* u chorych stosujących TIO wynosił 88% wśród pacjentów rozpoczynających leczenie i 93% wśród pacjentów „doświadczonych” (pacjenci, którzy byli już leczeni danym lekiem w roku poprzedzającym włącznie do badania). Ponadto, pacjenci leczeni TIO QD znacząco dłużej utrzymywali *persistence* niż chorzy leczeni innymi lekami w schematach  $\geq$ BID ( $p < 0,0001$ , Rysunek 46) [109].

**Rysunek 46.**  
Kontynuacja leczenia (*persistence*) wśród pacjentów z astmą i POChP w zależności od rodzaju leczenia (Cramer 2007) [109]

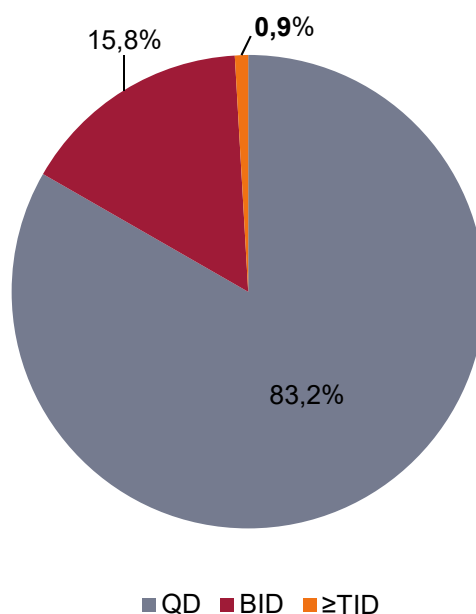


Drugą pracą oceniającą poziom *compliance* w odniesieniu do sposobu dawkowania było badanie ankietowe Tamura 2007, obejmujące pacjentów z astmą (876 dorosłych oraz 171 dzieci) lub POChP (423 dorosłych), którzy byli leczeni preparatami wziewnymi (podawanymi częściej niż 1 raz dziennie:  $>$ QD) lub LABA podawanymi drogą transdermalną stosowanymi raz dziennie. Wyniki tego badania należy jednak traktować z ostrożnością ze względu na fakt, że badane leki różniły się nie tylko częstością dawkowania, ale także sposobem podania, który również mógł mieć wpływ na poziom *compliance*.

Spośród pacjentów przyjmujących leki wziewne, jedynie 52,7% pacjentów z astmą i 54,7% pacjentów z POChP zadeklarowało, że stosuje się do zaleceń lekarza. Wśród pacjentów leczonych LABA podawanymi drogą transdermalną, odsetki te wynosiły odpowiednio 83,2% i 86,6%. Różnica w poziomie *compliance* pomiędzy lekami wziewnymi a lekiem podawanym transdermalnie była istotna

statystycznie ( $p < 0,01$ ). Najczęściej raportowaną przyczyną braku *compliance* była częstość dawkowania, którą wskazało od 24,5 do 54,8% pacjentów stosujących leki wziewne oraz jedynie 7,2% chorych otrzymujących postać transdermalną stosowaną raz dziennie. Ponadto, 83,2% pacjentów jako preferowany schemat dawkowania wskazało schemat QD (Rysunek 47) [96].

**Rysunek 47.**  
Preferowany schemat przyjmowania dawek wśród pacjentów z astmą lub POChP (Tamura 2007) [96]

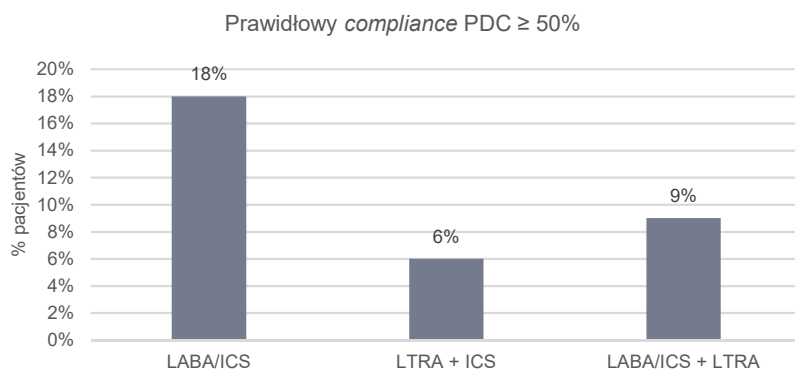


### 3.3.2.2. Wpływ liczby stosowanych inhalatorów na poziom *compliance*

#### 3.3.2.2.1. Astma

W badaniu Makhinova 2015 (opisanym w Rozdz. 3.1.1.2) wśród pacjentów z astmą, których schemat terapeutyczny składał się z dwóch leków, prawidłowy *compliance* ( $PDC \geq 50\%$ ) odnotowano u wyższego odsetka pacjentów, którzy przyjmowali lek w jednym inhalatorze (LABA/ICS), w stosunku do pacjentów, którzy stosowali leczenie przy użyciu dwóch inhalatorów (równoległe przyjmowanie LTRA i ICS; Rysunek 48). Również wśród pacjentów, którzy stosowali terapię trójlekową w 2 inhalatorach (LABA/ICS + LTRA) niższy odsetek chorych utrzymywał prawidłowy *compliance* w stosunku do pacjentów leczonych terapią dwulekową w schemacie zakładającym stosowanie 1 inhalatora (Rysunek 48) [29].

**Rysunek 48.**  
**Odsetek pacjentów z prawidłowym *compliance* w zależności od stosowanej terapii (Makhinova 2015)**



Celem badania randomizowanego Perrin 2010 było określenie czy terapia złożona z ICS/LABA podawana w jednym inhalatorze poprawi poziom *compliance* w stosunku do terapii z zastosowaniem dwóch osobnych inhalatorów. Badanie obejmowało 111 pacjentów (młodzież i dorosłych w wieku 16–65 lat) cierpiących na astmę. Chorzy w sposób losowy zostali przydzieleni do jednej z dwóch grup, w których stosowano tę samą terapię złożoną z flutykazonu i salmeterolu, ale w zależności od przydziału do grupy z zastosowaniem jednego inhalatora lub w dwóch osobnych inhalatorach. Okres obserwacji w badaniu wynosił 24 tygodnie, jako pierwszorzędowy punkt końcowy oceniano stopień *compliance* w ostatnich 6 tyg. trwania badania. Przed rozpoczęciem badania pacjenci zostali poinformowani, że badanie w którym biorą udział jest zaprojektowane w celu porównania skuteczności terapii, ale nie powiedziano, że będzie oceniany również poziom *compliance*. Poziom *compliance*, określane przy pomocy ukrytych elektronicznych liczników dawek, wyrażano jako odsetek dawek przyjętych przez pacjenta w stosunku do dawek przepisanych. W badaniu stopień *compliance* mierzono dla każdego leku osobno, autorzy nie podali zbiorczych wyników *compliance* dla terapii flutykazonem i salmeterolem przy użyciu 2 osobnych inhalatorów.

Średni poziom *compliance* był numerycznie wyższy w grupie stosującej terapię złożoną FSC w jednym inhalatorze w porównaniu z pacjentami przyjmującymi flutykazon i salmeterol w dwóch osobnych inhalatorach, odpowiednio o 8,7% ( $p = 0,15$ ) i 5,6% ( $p = 0,30$ ). Podobnie większy odsetek pacjentów leczonych terapią złożoną w pojedynczym inhalatorze uzyskał *compliance* na poziomie  $>90\%$  lub  $>80\%$  w stosunku do chorych stosujących tę terapię z zastosowaniem osobnych inhalatorów, aczkolwiek różnica pomiędzy grupami nie osiągnęła istotności statystycznej (Tabela 35). Autorzy wnioskują, że w badaniu uzyskano wyższy niż zakładano poziom *compliance*, co wyjaśniają tym, że pacjenci będąc świadomi uczestnictwa w badaniu klinicznym lepiej przestrzegają zaleceń niż w rzeczywistej praktyce. Z tego względu badanie mogło nie mieć wystarczającej mocy do wykazania małej aczkolwiek klinicznie istotnej różnicy w *compliance* [95].

Tabela 35.

Poziom *compliance* w zależności od sposobu podawania terapii złożonej (1 inhalator vs 2 inhalatory) podczas ostatnich 6 tyg. obserwacji (Perrin 2010)

Poziom <i>compliance</i>	Inhalator z terapią pojedynczą		Inhalator z terapią złożoną		RR [95%CI]	p
	Grupa	[n/N (%)]	Grupa	[n/N (%)]		
>50%	flutykazon	40/49 (81,6)	FSC	51/54 (94,4)	0,86 [0,75; 1,00]	0,06
	salmeterol	40/47 (85,1)			0,90 [0,79; 1,03]	0,18
>80%	flutykazon	24/49 (50,0)	FSC	32/54 (59,3)	0,83 [0,58; 1,20]	0,33
	salmeterol	26/47 (55,3)			0,93 [0,67; 1,30]	0,84
>90%	flutykazon	18/49 (36,7)	FSC	24/54 (44,4)	0,83 [0,51; 1,30]	0,55
	salmeterol	21/47 (44,7)			1,00 [0,65; 1,60]	1,0

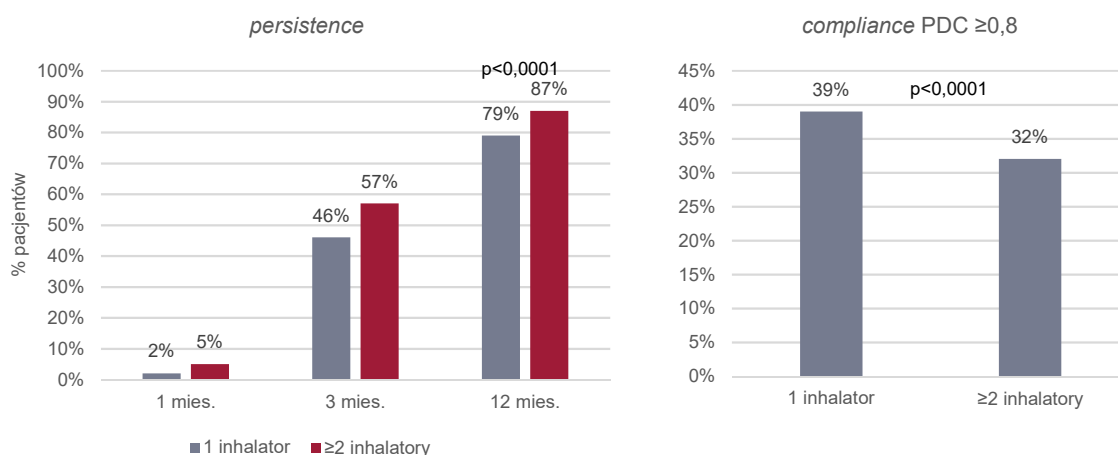
### 3.3.2.2.2. POChP

Celem badania Yu 2011 było określenie poziomu *compliance* i *persistence* w zależności od liczby inhalatorów stosowanych w schemacie terapeutycznym u chorych z POChP. Pacjentów przydzielono do jednej z dwóch grup na podstawie liczby stosowanych inhalatorów (1 inhalator vs  $\geq 2$  inhalatory). W grupie stosującej  $\geq 2$  inhalatory uwzględniano chorych, którzy w ciągu roku przynajmniej 2-krotnie przyjmowali leki rozszerzające oskrzela lub lek rozszerzający oskrzela i ICS w co najmniej 2 inhalatorach jednocześnie przez okres przynajmniej 7 następujących po sobie dni. W grupie stosującej 1 inhalator, uwzględniono zarówno chorych otrzymujących leki rozszerzające oskrzela w monoterapii, jak i w terapii skojarzonej LABA/ICS. W badaniu uwzględniono 23 494 pacjentów, po 11 747 w każdej z grup. Analiza dotycząca przestrzegania zaleceń terapeutycznych obejmowała zarówno zakres, w jakim pacjent przestrzega dawki i czasu przyjęcia leku zgodnie ze zleconym schematem (*compliance*), jak i informację dotyczącą czasu, przez jaki chory przyjmuje leki (*persistence*). *Compliance* obliczano jako stosunek liczby dni z dostępem do leku do liczby dni obserwacji (365 dni), prawidłowy *compliance* określono jako PDC  $\geq 0,8$ . Z kolei *persistence* określano na podstawie informacji o zaprzestaniu stosowania terapii zdefiniowanego jako niewykupienie recepty na lek przez kolejne 30 dni [64, 80].

Pacjenci z grupy stosującej leki w  $\geq 2$  inhalatorach częściej zaprzestawali leczenia w stosunku do chorych przyjmujących leki w 1 inhalatorze (HR = 1,40 [1,35; 1,46]; Rysunek 49). Podobnie poziom *compliance* był istotnie statystycznie wyższy w grupie przyjmującej leki w pojedynczym inhalatorze w stosunku do grupy stosującej kilka inhalatorów, średni PDC wynosił 0,55 i 0,51, a odsetek pacjentów z prawidłowym *compliance* wynosił 38,9% i 32,3% odpowiednio dla grupy stosującej 1 inhalator i grupy stosującej  $\geq 2$  inhalatory (OR = 0,66 [0,62; 0,70]; Rysunek 49) [64, 80].



**Rysunek 49.**  
**Odsetek pacjentów z prawidłowym *compliance* i *persistence* w zależności od liczby stosowanych inhalatorów (Yu 2011)**



### 3.3.3. Poziom *compliance* w zależności od metody pomiaru (metoda obiektywna vs metoda subiektywna)

Poważnym problemem przy porównywaniu poziomu *compliance* pomiędzy poszczególnymi badaniami jest obecność dużej liczby metod służących do oceny tego parametru. Zdarza się, że wyniki pomiaru *compliance* różnią się znacznie między sobą nawet w obrębie jednego badania, jeśli porównuje ono ze sobą różne rodzaje metod pomiaru. Znaczne różnice obserwuje się pomiędzy obiektywnymi metodami pomiaru (np. ważenie inhalatora, liczenie tabletek pozostałych w opakowaniu, elektroniczny licznik dawek) a metodami subiektywnymi, w ramach których dane pozyskuje się zwykle za pomocą kwestionariuszy wypełnianych przez pacjenta lub prowadzonego przez niego dzienniczka [17, 20]. Szczególnie w dużych badaniach obserwacyjnych metody subiektywne oceny *compliance* są jednymi z najczęściej wykorzystywanych dzięki swojej prostocie i niskim kosztom, mimo iż istnieje wyraźna tendencja świadcząca o występowaniu zawyżonych wyników pozyskiwanych tą metodą.

W ramach analizy opracowań wtórnych oraz przeszukania bazy MEDLINE odnaleziono 4 doniesienia obejmujące analizę wpływu metody pomiaru *compliance* na jego poziom. Badania w poniższych rozdziałach przedstawiono w podziale na schorzenia (astma, POChP, Tabela 36).

**Tabela 36.**  
**Badania dotyczące oceny zależności pomiędzy metodą pomiaru *compliance* i jego poziomem**

Badanie [ref]	Typ badania	N	Schorzenie	Populacja	Porównanie	Metody pomiaru
GAPP [31-33]	OB	1726 dorosłych + 1733 lekarzy + 1017 rodziców chorych dzieci + 1006 lekarzy	Astma	Dorośli i ich lekarze oraz opiekunowie dzieci i ich lekarze	Ocena <i>compliance</i> dokonana przez pacjenta vs ocena <i>compliance</i> dokonana przez lekarza	Kwestionariusz

Badanie [ref]	Typ badania	N	Schorzenie	Populacja	Porównanie	Metody pomiaru
Krishnan 2012 [90]	RCT	148 <sup>a</sup>	Astma	Dzieci (5–12 lat)	<i>Compliance</i> oceniane subiektywnie vs <i>compliance</i> oceniane metodami obiektywnymi	Dzienniczek pacjenta vs licznik dawek
LHS (Nides 1993, Rand 1995) [91, 92]	RCT	5887	POChP	Dorośli 35–60 lat, aktywnie palący	<i>Compliance</i> oceniane subiektywnie vs <i>compliance</i> oceniane metodami obiektywnymi	Kwestionariusz vs ważenie inhalatora
Price 2010 [34]	RCT	1233	Astma	Młodzież w wieku ≥12 lat i dorośli, pacjenci z łagodną lub umiarkowaną postacią astmy	<i>Compliance</i> oceniane subiektywnie vs <i>compliance</i> oceniane metodami obiektywnymi	Dzienniczek pacjenta vs licznik dawek

OB – badanie obserwacyjne; RCT – badanie randomizowane

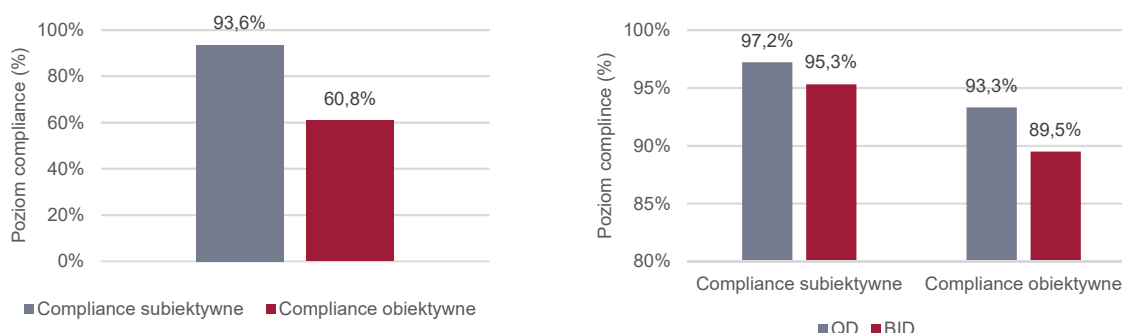
a) 148 dzieci zostało włączonych do badania, jednakże w przypadku 8 dzieci nie dostarczono obiektywnych danych dotyczących *compliance*, z tego powodu analiza wyników badania odnosiła się do 140 dzieci, dla których dostępne były dane dotyczące *compliance*.

### 3.3.3.1. Astma

W randomizowanym badaniu Krishnan 2012, przeprowadzonym na grupie 148 dzieci z astmą w wieku 5–12 lat (dane dostępne dla 140 dzieci), poziom *compliance* mierzono dwoma sposobami. W pierwszej subiektywnej metodzie pacjent (lub jego opiekun) był zobligowany do codziennego wpisywania do dzienniczka liczby zażytych dawek leku. Obiektywny sposób pomiaru poziomu *compliance* określano przy pomocy licznika dawek. W trakcie 4-letniego okresu obserwacji poziom *compliance* raportowany przez pacjentów był istotnie statystycznie wyższy niż poziom zmierzony obiektywnie (93,6% vs 60,8%  $p < 0,0001$ , Rysunek 50) [101].

W randomizowanym badaniu Price 2010, przeprowadzonym na grupie 1233 pacjentów z astmą w wieku ≥12 lat, również oceniano *compliance* na podstawie dzienniczka wypełnianego przez pacjenta oraz równocześnie metodą obiektywną zakładającą wykorzystanie licznika dawek. W badaniu tym pacjenci zostali zrandomizowani do grupy przyjmującej lek w schemacie QD lub BID. Także w tym przypadku obserwowano różnice pomiędzy poziomem *compliance* raportowanym obiektywnie i subiektywnie (Rysunek 50) [34]. W badaniu obserwowano wysoki współczynnik *compliance* (89–93%), który był znacznie wyższy niż zwykle raportowany w literaturze. Autorzy wyjaśniają, iż tak wysoki *compliance* może wynikać z faktu, iż było to randomizowane badanie kliniczne, a więc badanie o ściśle kontrolowanym przebiegu, w którym ma miejsce bezpośrednia interakcja pomiędzy lekarzem i pacjentem (rodzicem / opiekunem), co może pozytywnie wpływać na *compliance*. Ponadto okres badania był stosunkowo krótki, wynoszący 12 tygodni, co zwykle nie jest czasem wystarczającym do odzwierciedlenia rzeczywistych wskaźników dotyczących przestrzegania zaleceń terapeutycznych [34].

**Rysunek 50.**  
**Poziom *compliance* wyznaczony za pomocą metody subiektywnej (dzienniczki pacjentów) i obiektywnej (licznik dawek)**  
**(Krishnan 2012, Price 2013) [34, 101]**



• **Krishnan 2012**

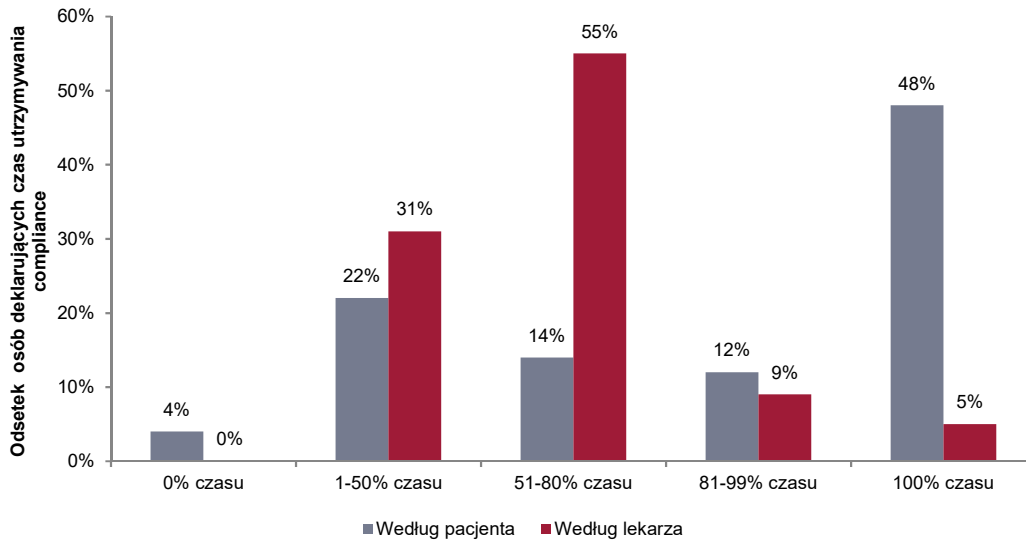
- o Różnica pomiędzy poziomem *compliance* raportowanym przez pacjentów a zmierzonym obiektywnie była istotna statystycznie ( $p < 0,0001$ ).
- o Jedynie 5,8% pacjentów raportowało, że utrzymuje *compliance* <80%, jednak pomiar obiektywny wykazał, że aż 75% pacjentów miało *compliance* <80%, a 27% miało *compliance* <50%.

• **Price 2010**

- o Badanie potwierdziło różnice pomiędzy poziomem *compliance* raportowanym obiektywnie i subiektywnie, zarówno w przypadku schematu QD jak i BID

Duże obserwacyjne badanie GAPP miało formę międzynarodowej ankiety przeprowadzonej w 16 krajach, która wypełniana była przez pacjentów z astmą lub opiekunów dzieci z astmą, a także przez ich lekarzy. W części dotyczącej dorosłych uwzględniono 1726 pacjentów dorosłych oraz 1733 ich lekarzy prowadzących. W części pediatrycznej uczestniczyło 1017 rodziców dzieci z astmą oraz ich 1006 lekarzy. Poziom *compliance* był oceniany zarówno przez pacjentów (lub ich opiekunów w przypadku dzieci) oraz przez lekarzy tych pacjentów. Badanie ujawniło poważne rozbieżności pomiędzy poziomem *compliance* raportowanym przez pacjentów oraz tym podawanym przez lekarzy. Wśród dorosłych 48% pacjentów raportowało, że zażywa leki zgodnie z zaleceniami lekarza przez 100% czasu, podczas gdy tylko 5% lekarzy stwierdziło, że ich pacjenci stosują leki zgodnie z zaleceniami przez 100% czasu (Rysunek 51). W części badania poświęconej pacjentom pediatrycznym 59% rodziców chorych dzieci raportowało zażywanie leków zgodnie z zaleceniami przez 100% czasu, podczas gdy jedynie 9% lekarzy zadeklarowało, że ich pacjenci zażywają leki zgodnie ze wskazaniem przez 100% czasu (Rysunek 52) [73, 74].

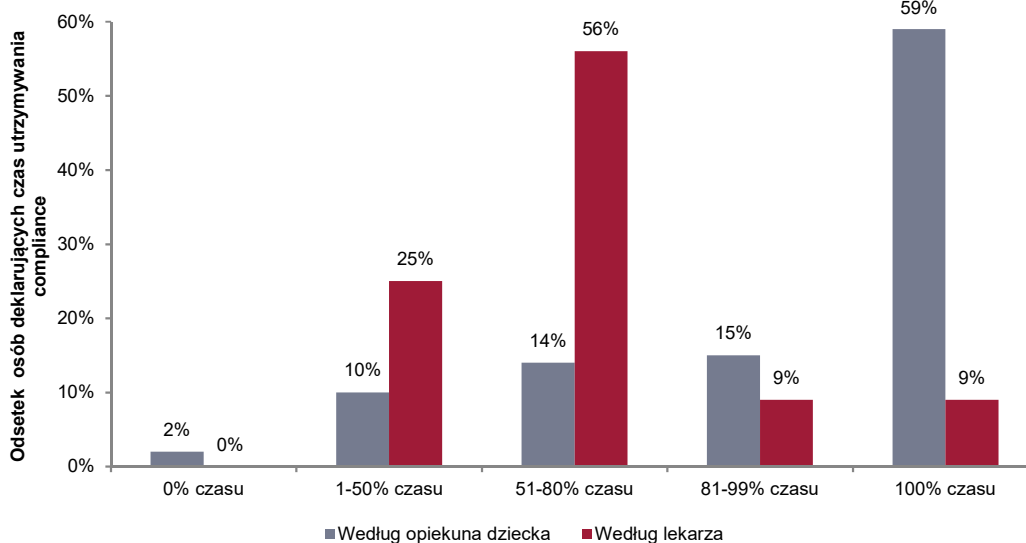
**Rysunek 51.**  
**Postrzeganie poziomu *compliance* przez dorosłych pacjentów z astmą oraz ich lekarzy (GAPP) [73]**



Pytanie skierowane do pacjentów: „Jaki odsetek czasu zażywasz/ zażywałeś leki zgodnie z zaleceniami lekarza?”

Pytanie skierowane do lekarza: „Jaki odsetek czasu Twój przeciętny pacjent zażywa leki zgodnie z zaleceniami, jakie mu przedstawiłeś?”

**Rysunek 52.**  
**Postrzeganie poziomu *compliance* przez opiekunów dzieci z astmą oraz ich lekarzy (GAPP) [74]**



Pytanie skierowane do opiekunów: „Jaki odsetek czasu Twoje dziecko zażywa/ zażywało leki zgodnie z zaleceniami lekarza?”

Pytanie skierowane do lekarza: „Jaki odsetek czasu Twój przeciętny pacjent pediatryczny zażywa leki zgodnie z zaleceniami, jakie mu przedstawiłeś?”

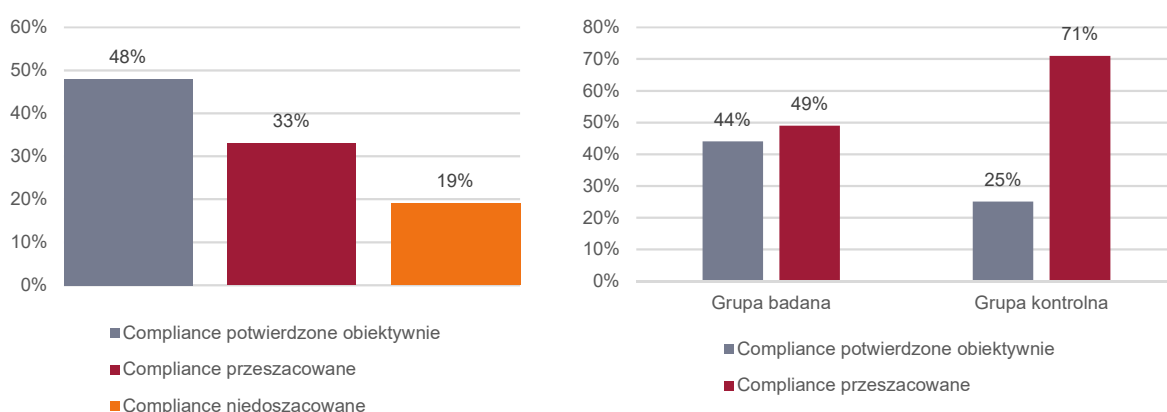
### 3.3.3.2. POChP

W pracy Rand 1995 przedstawiono wyniki analizy 3923 pacjentów z POChP uczestniczących w dużym wieloośrodkowym badaniu RCT (*Lung Health Study*), którzy w wyniku randomizacji zostali przypisani do grupy badanej objętej specjalnym programem pomagającym pacjentom rzucić palenie oraz zakładającym dodatkowe spotkania edukacyjne i coroczne badania spirometryczne. Grupa kontrolna (1964 pacjentów), nieuwzględniona w pracy Rand 1995, otrzymywała tylko standardową opiekę. Poziom *compliance* w tym badaniu oceniano przy pomocy kwestionariuszy wypełnianych

przez pacjenta oraz przy pomocy ważenia inhalatora z lekiem, w celu określenia dawki pozostałej w opakowaniu. Po roku obserwacji okazało się, że poziom *compliance* raportowany przez pacjentów pokrywa się z tym uzyskanym dzięki ważeniu inhalatora tylko u niecałej połowy badanych osób (Rysunek 53) [92].

W publikacji Nides 1993, poza analizą kwestionariuszy wypełnianych przez pacjentów oraz ważeniem inhalatorów, do oceny poziomu *compliance* zastosowano również elektroniczny licznik dawek. Badanie zostało opracowane na podstawie wyników zebranych w przeprowadzonym badaniu RCT (LHS). Uwzględniono w niej 140 pacjentów z grupy badanej, którzy wiedzieli, że ich inhalator zapisuje datę oraz godzinę przyjęcia dawki leku, ponadto analizowali te informacje wraz z instruktorami w 1. oraz 7. tygodniu trwania badania; oraz 111 pacjentów z grupy kontrolnej, którzy nie zostali poinformowani, że inhalator rejestruje datę i czas przyjęcia leku, nie mieli także spotkań z instruktorami w celu analizy poziomu *compliance*. Wyniki przeprowadzonej analizy pokazały, że subiektywny poziom *compliance* pokrywa się z *compliance* obiektywnym u niecałej połowy pacjentów w grupie badanej i tylko u 1/4 pacjentów w grupie kontrolnej (Rysunek 53) [91].

**Rysunek 53.**  
Poziom *compliance* u pacjentów z POChP w zależności od zastosowanej metody pomiaru (Rand 1995, Nides 1993) [91, 92]



• **Rand 1995**

- Tylko 48% pacjentów dobrze oszacowało swój poziom *compliance*,
- 1/3 pacjentów dokonała przeszacowania poziomu *compliance*.

• **Nides 1993**

- Wyższy odsetek pacjentów z grupy badanej prawidłowo ocenił swoje *compliance* w porównaniu z pacjentami z grupy kontrolnej (odpowiednio 44% oraz 25%,  $p < 0,007$ ),
- pacjenci z grupy kontrolnej częściej dokonywali przeszacowania stopnia *compliance* w porównaniu z pacjentami z grupy badanej (71% vs 49%  $p < 0,002$ ).

### 3.3.4. Zależność pomiędzy wiekiem chorego a poziomem *compliance*

Ważnym aspektem, który znacząco wpływa na poziom *compliance* jest wiek pacjenta. Zidentyfikowano 10 publikacji, w których analizowano poziom *compliance* w zależności od wieku, w tym 1 przegląd systematyczny (Tabela 37) oraz 9 badań pierwotnych (Tabela 38). Populację w większości prac stanowili pacjenci z astmą oskrzelową.

**Tabela 37.**  
Przeglądy systematyczne oceniające zależność pomiędzy poziomem *compliance* i wiekiem chorego

Przegląd	Cel	Populacja	Wyszukiwanie	Liczba badań	Forma prezentacji danych	Wnioski autorów omawianego przeglądu
Dima 2015 [106]	Zidentyfikowanie czynników mogących mieć wpływ na <i>compliance</i> u dorosłych pacjentów z astmą stosujących ICS	Dorośli z astmą <sup>a</sup>	MEDLINE, EMBASE, PsychInfo, PsychArticles (czerwiec 2014 r.)	51 OB	Analiza jakościowa	Wykazano zależność pomiędzy utrzymaniem wysokiego <i>compliance</i> a przeświadczeniem o konieczności stosowania ICS oraz starszym wiekiem pacjentów. Określenie zależności pomiędzy pozostałymi czynnikami jest ograniczone głównie z uwagi na heterogeniczność badań.

a) W pracy uwzględniono również badania dla populacji mieszanej (dorosłych i dzieci).

**Tabela 38.**  
Badania dotyczące oceny zależności pomiędzy poziomem *compliance* i wiekiem chorego

Badanie [ref]	Typ badania	N	Schorzenie	Populacja
Feehan 2015 [30]	OB	2193	Astma	Dzieci i dorośli stosujący leki kontrolujące astmę przez co najmniej 12 miesięcy
Herndon 2012 [27]	OB	18 456	Astma	Dzieci i młodzież w wieku 2–18 lat
Olszanecka-Glinianowicz 2014 [37]	OB	3618 / 2602	Astma/ POChP	Dorośli z astmą lub POChP leczeni terapią wielolekową zawierającą flutykazon i formoterol
Price 2010 [34]	RCT	1233	Astma	Młodzież w wieku $\geq 12$ lat i dorośli, pacjenci z łagodną lub średnio-ciężką postacią astmy
Sicras-Mainar 2017 [58]	OB	2303	Astma	Dorośli i młodzież $\geq 15$ lat rozpoczynający terapię ICS
Taylor 2014 [111]	OB	292 738	Astma	Dorośli i młodzież (12–65 lat)
Vetrano 2017 [97]	OB	22 505	POChP	Dorośli $\geq 18$ lat leczeni przez co najmniej 12 miesięcy lekami na POChP (LABA, TIO, ICS, LABA/ICS)
Wells 2013 [59]	OB	1302	Astma	Młodzież i dorośli pacjenci (12–56 lat) leczeni ICS
Williams 2007 [99]	OB	1064	Astma	Pacjenci w wieku 5–56 lat, którym wypisano przynajmniej jedną receptę na ICS (w czasie od 17.02.2005 do 1.06.2006) i przynajmniej 3-miesięcznym okresem obserwacji.

OB – badanie obserwacyjne; RCT – badanie randomizowane

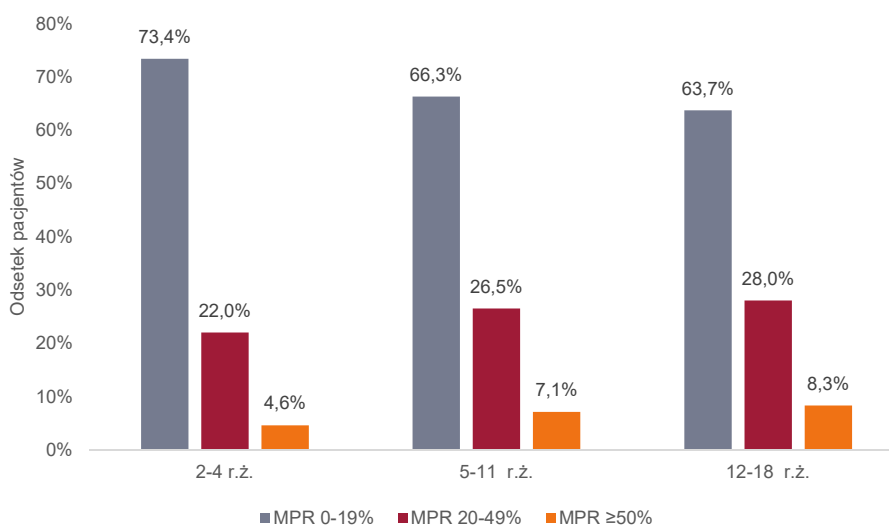
Celem przeglądu Dima 2015 było zidentyfikowanie czynników mogących mieć wpływ na *compliance* u dorosłych pacjentów z astmą stosujących ICS, aczkolwiek w pracy uwzględniono również badania przeprowadzone w populacji mieszanej pod względem wieku. Łącznie w przeglądzie przeanalizowano wyniki 51 badań obserwacyjnych. Zależność pomiędzy wiekiem chorego a stopniem *compliance* analizowana była w 28 pracach. W 16 z 28 badań wykazano, że starszy wiek w sposób pozytywny koreluje ze stopniem przestrzegania zaleceń lekarskich [106].

Badanie Herndon 2012 obejmowało grupę 18 456 pacjentów z astmą w wieku 2–18 lat leczonych ICS lub inhibitorami leukotrienu, którzy zostali podzieleni na 3 grupy wiekowe: 2–4 lata, 5–11 lat, 12–18 lat.

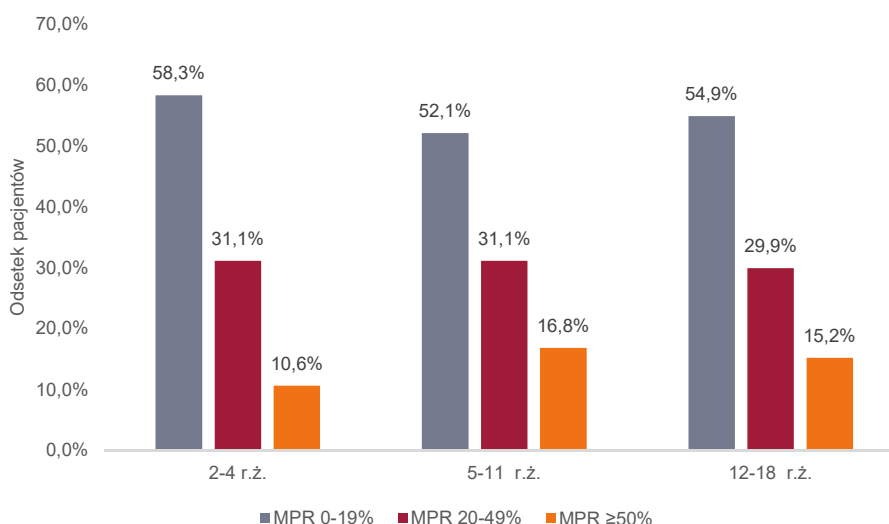
Poziom *compliance* określano przy pomocy wskaźnika MPR, definiowanego jako liczba dni, podczas których pacjent miał dostęp do leku w stosunku do liczby dni okresu obserwacji [27].

W najmłodszej grupie wiekowej (2–4 lata) odsetek dzieci z niskim poziomem *compliance* (MPR 0–19%) był najwyższy, aczkolwiek różnice w porównaniu ze starszymi dziećmi nie były duże (nie przekraczały 10 punktów procentowych). Ponadto, najmłodsi pacjenci najrzadziej osiągnęli MPR $\geq$ 50% spośród trzech grup wiekowych (Rysunek 54, Rysunek 55) [27].

**Rysunek 54.**  
Poziom *compliance* w populacji dzieci z astmą leczonych ICS w zależności od wieku (Herndon 2012) [27]



**Rysunek 55.**  
Poziom *compliance* w populacji dzieci z astmą leczonych inhibitorami leukotrienu w zależności od wieku (Herndon 2012) [27]

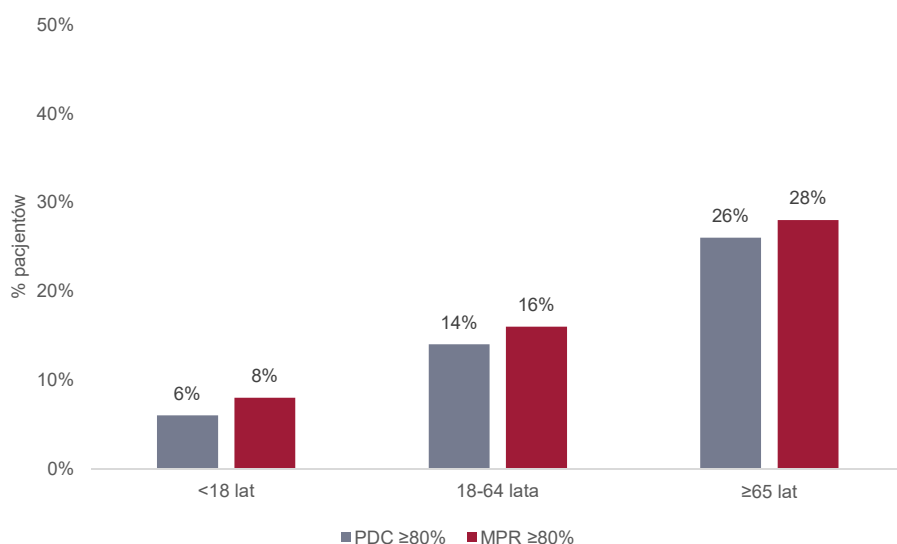


Badanie Feehan 2015 obejmowało zarówno populację dorosłych, jak i dzieci z astmą. Łącznie w analizie uwzględniono 2193 pacjentów, w tym 28% dzieci. Poziom *compliance* oceniany był przy pomocy dwóch wskaźników: PDC definiowanego jako odsetek dni z dostępem do leku w ciągu 180

dni od pierwszego wydania recepty oraz MPR definiowanego jako stosunek liczby dni z wykupionym lekiem do liczby dni od pierwszego wydania recepty do końca dostępu do leku z ostatniej wykupionej recepty. *Compliance* określony był jako zadowalający w przypadku, gdy PDC lub MPR wynosił  $\geq 80\%$  [30].

W grupie dzieci  $<18$  lat poziom *compliance* był najniższy, istotnie wzrastając w starszych grupach wiekowych 18–64 lata i  $\geq 65$  lat ( $p < 0,001$ ; Rysunek 56). Satisfakcjonujący *compliance* wynoszący co najmniej 80% w zależności od sposobu pomiaru raportowano u zaledwie 6% i 8% dzieci (Rysunek 56) [30].

**Rysunek 56.**  
Poziom *compliance* w zależności od grupy wiekowej (Feehan 2015) [30]



W badaniu Vetrano 2017, w którym uczestniczyło 22 505 pacjentów z POChP, poziom *compliance* określano na podstawie wskaźnika PDC, obliczanego jako stosunek liczby dni z dostępem do leku do liczby dni obserwacji. Odpowiedni *compliance* definiowano jako PDC  $\geq 80\%$ . Wykazano istotną statystycznie zależność pomiędzy wiekiem pacjentów a stopniem przestrzegania zaleceń terapeutycznych. Grupa wiekowa  $\geq 65$  lat charakteryzowała niemal 2-krotnie większą szansą utrzymania prawidłowego *compliance* w porównaniu z grupą młodszych pacjentów  $<65$  lat (OR = 0,51 [0,40; 0,66] [97]). Podobne wyniki uzyskano w opisywanym powyżej badaniu Feehan 2015, w którym w grupie pacjentów z astmą w wieku  $\geq 65$  lat obserwowano największy odsetek chorych z prawidłowym *compliance* wynoszącym  $\geq 80\%$  (Rysunek 56) [30].

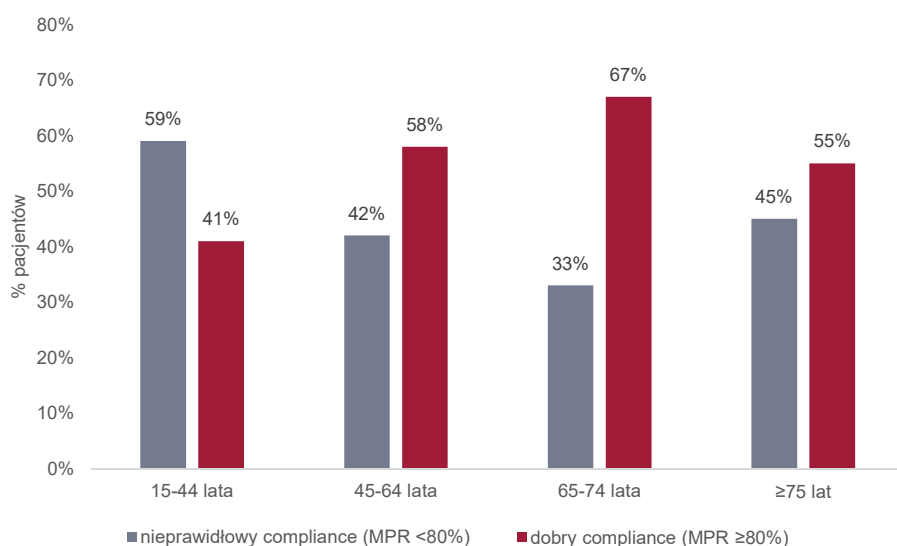
W kolejnej pracy (Taylor 2014) również stwierdzono pozytywną zależność pomiędzy wiekiem chorego a poziomem *compliance* w odniesieniu do leków stosowanych w astmie. W badaniu uwzględniono dane 292 738 pacjentów w wieku 12–65 lat pochodzące z bazy danych *Clinical Practice Research Datalink* (z lat 1997–2010). Celem badania było określenie rocznych wskaźników przestrzegania zaleceń terapeutycznych przez pacjentów z astmą stosujących ICS oraz ocena wpływu niektórych



czynników na stopień *compliance*, w tym m.in. wieku, ciężkości choroby, czy liczby zaostżeń. Wykazano, że z każdym kolejnym rokiem życia poziom *compliance* wzrasta o 0,11% [111].

W badaniu Sicras-Mainar 2017 (omawianym w Rozdz. 3.1.1.2), obejmującym 2303 dorosłych pacjentów z astmą, największy odsetek chorych nieprzestrzegających zaleceń terapeutycznych (MPR <80%) obserwowano w najmłodszej grupie wiekowej (15–44 lata). Odsetek ten zmniejszał się wraz ze wzrostem wieku chorego, osiągając najmniejszą wartość w grupie pacjentów w wieku 65–74 lat. Z kolei w grupie najstarszych chorych ≥75 lat, obserwowano ponowny wzrost odsetka pacjentów z nieodpowiednim *compliance* (Rysunek 57) [58].

**Rysunek 57.**  
Poziom *compliance* u pacjentów z astmą w zależności od wieku (Sicras-Mainar 2017)



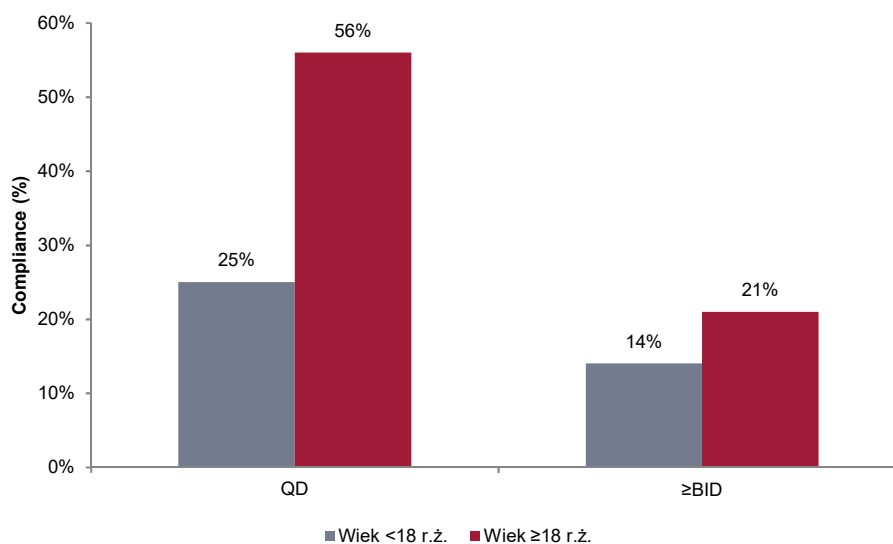
Celem badania ankietowego Olszanecka-Glinianowicz 2014, było określenie czynników mogących mieć wpływ na poziom *compliance* wśród dorosłych pacjentów z astmą lub POChP. W badaniu uwzględniono 3618 pacjentów z astmą oraz 2602 chorych z POChP. Poziom *compliance* określano na podstawie wyników kwestionariusza MMAS-8. Wśród pacjentów z astmą najniższy poziom *compliance* utrzymywany był w grupie wiekowej 18–30 lat, zaś najwyższy w grupie >60 lat. Z kolei w grupie pacjentów z POChP najniższy poziom *compliance* stwierdzono w grupie 31–40 lat, zaś najwyższy w grupie 41–50 lat [37].

W obserwacyjnym badaniu Wells 2013, obejmującym 1302 pacjentów z astmą w wieku 12–56 lat, przyjmujących ICS w schemacie QD lub ≥BID, poziom *compliance* określano na podstawie analizy rejestrów farmaceutycznych i opisywano przy pomocy CMA (liczba dni z dostępem do leku po realizacji danej recepty podzielona przez liczbę dni pomiędzy datą realizacji ostatniej recepty i datą realizacji kolejnej recepty). Podgrupa pacjentów w wieku <18 lat uzyskała niższe wartości *compliance* zarówno w schemacie QD, jak i w schemacie BID w porównaniu do pacjentów w wieku ≥18 lat (Rysunek 58).

Wzrost wieku pacjenta o 10 lat związany był ze wzrostem:

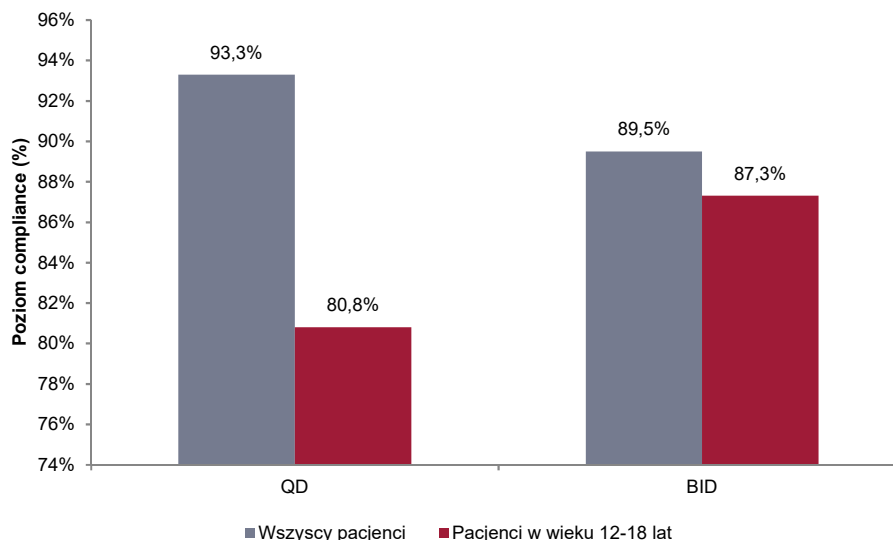
- poziomu *compliance* o 4,0% (CI 95% [2,9; 5,0] p = 0,001),
- prawdopodobieństwa osiągnięcia *compliance* >75% (OR = 1,23 [1,13; 1,35], p = 0,001) [59].

**Rysunek 58.**  
Poziom *compliance* u pacjentów z astmą w zależności od wieku (Wells 2013) [59]



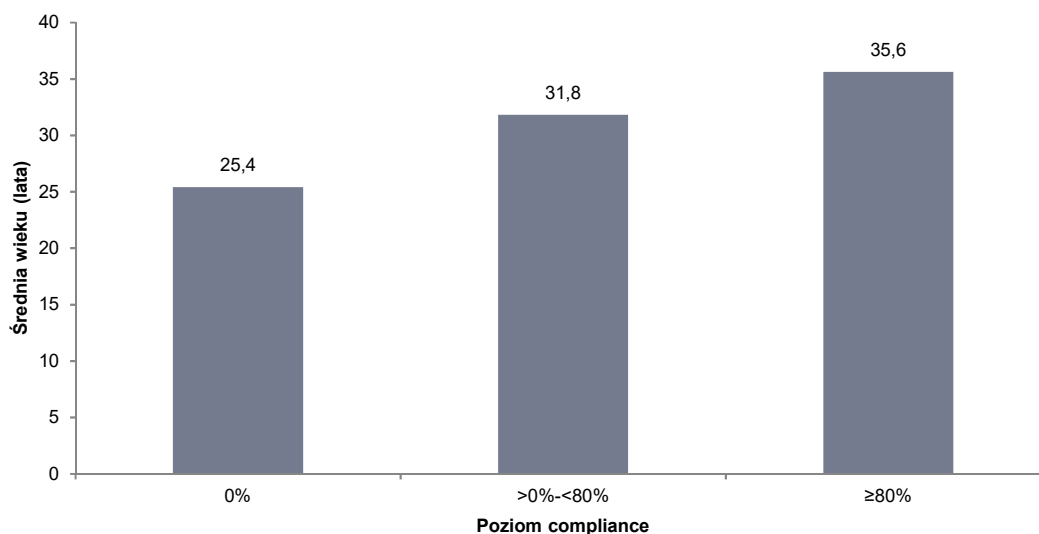
W ramach randomizowanego badania Price 2010 porównano poziom *compliance* w zależności od schematu dawkowania furoinianu mometazonu (QD vs BID) w populacji 1233 pacjentów z astmą łagodną lub umiarkowaną w wieku  $\geq 12$  lat (średnia wieku 50 lat). Poziom *compliance*, określany przy pomocy elektronicznych liczników dawek, wyrażano jako odsetek dawek przyjętych przez pacjenta w stosunku do dawek przepisanych. Analiza w zależności od wieku potwierdziła obserwowaną w innych badaniach zależność, że poziom *compliance* był niższy u pacjentów w wieku 12–18 lat w porównaniu do wyników uzyskanych dla całej badanej populacji (Rysunek 59). Autorzy publikacji nie przeprowadzili jednak analizy statystycznej dla tych wyników, ponieważ podgrupa pacjentów w wieku 12–18 lat stanowiła jedynie 3% całej populacji badanej [34].

**Rysunek 59.**  
**Poziom *compliance* u pacjentów z astmą włączonych do badania i podgrupą pacjentów w wieku 12–18 lat (Price 2010) [34]**



Obserwacyjne badanie Williams 2007, obejmujące 1064 pacjentów z astmą w wieku 5–56 lat (średnia wieku 31,9 lat), ukierunkowane było na ustalenie czynników wpływających na niedostateczny poziom *compliance* wśród pacjentów z astmą. Do badania zostali włączeni pacjenci, którym przynajmniej raz przepisano receptę na ICS w okresie od 17 lutego 2005 roku do 1 czerwca 2006 roku, których obserwowano przez przynajmniej 3-miesięczny okres. Poziom *compliance*, określany na podstawie rejestrów aptecznych, opisywano przy pomocy CMA, tj. liczby dni z ciągłym dostępem do leku w stosunku do liczby dni w okresie obserwacji. Okazało się, że średnia wieku pacjentów, którzy nie wykupili recepty była statystycznie istotnie niższa niż średnia wieku pacjentów w grupie utrzymującej z CMA na poziomie >0%–<80% oraz ≥80% (odpowiednio  $p = 0,003$  oraz  $p = 0,001$ ). Pacjenci z grupy z najwyższym poziomem *compliance* mieli z kolei znacząco wyższą średnią wieku niż pacjenci w grupie z *compliance* >0%–<80% ( $p = 0,004$ ) (Rysunek 60). Przeprowadzona analiza statystyczna wykazała, że wzrost wieku pacjenta o 1 rok był statystycznie istotnie powiązany ze wzrostem szansy wykupienia recepty przez pacjenta ( $p < 0,001$ ) [99].

**Rysunek 60.**  
**Średni wiek pacjentów w zależności od poziomu *compliance* (0%, >0%–80% oraz  $\geq 80$ ; Williams 2007) [99]**



*Compliance* wyrażone jako CMA, tj. liczba dni z ciągłym dostępem do leku w stosunku do liczby dni w okresie obserwacji

### 3.3.5. Podsumowanie i wnioski

Poziom *compliance* znacznie różni się pomiędzy badaniami randomizowanymi oraz obserwacyjnymi. Pacjenci uczestniczący w badaniach RCT są świadomi, że stosowanie się do zaleceń terapeutycznych będzie przedmiotem oceny badaczy, co oznacza, że mogą oni bardziej niż w codziennej praktyce zwracać uwagę na schemat przyjmowania leków, a to przekłada się na poprawę poziomu *compliance*. Niejednokrotnie zdarza się, że w badaniach RCT dotyczących astmy i POChP już na etapie ustalonych kryteriów włączenia wymaga się od pacjentów utrzymywania *compliance*  $\geq 80\%$  z zastrzeżeniem możliwości wykluczenia pacjenta z badania w razie nie spełnienia tego warunku [93]. Tak wysoki poziom *compliance* rzadko jest obserwowany w rzeczywistej praktyce klinicznej, czego odzwierciedlenie stanowią wyniki badań obserwacyjnych. O ile w badaniach RCT włączonych do niniejszej analizy poziom *compliance* nie spadał poniżej 60%–80% wynosząc średnio 89% i 86% w badaniach dotyczących odpowiednio astmy i POChP, to w badaniach obserwacyjnych rzadko przekraczał 50%, wynosząc średnio 40% i 35% w badaniach odpowiednio dla astmy i POChP [6–8, 23, 25–30, 32–35, 37, 44, 45, 48, 49, 52, 55, 57–59, 79, 83–101, 112].

Poziom *compliance* raportowany w badaniach klinicznych uzależniony jest również od stosowanej metody pomiaru. Szczególnie duże różnice obserwowano w przypadku porównania metod subiektywnych, polegających na analizie kwestionariuszy lub dzienników pacjentów z metodami obiektywnymi, w których dane uzyskuje się w oparciu o ważenie inhalatora, czy pomiar elektronicznym licznikiem dawek. Zaobserwowano wyraźną tendencję świadczącą o zawyżaniu poziomu *compliance* w przypadku stosowania metod subiektywnych, a różnice w porównaniu z metodami obiektywnymi mogą przekraczać 30% [101]. Szacuje się, że od 33% do 71% pacjentów stosujących metody subiektywne może przeszacowywać *compliance* [91, 92]. Powyższe obserwacje mają istotne znaczenie przy interpretacji wyników badań, zwłaszcza że metody subiektywne są

powszechnie stosowane do oceny poziomu *compliance* w badaniach klinicznych, w tym również w dużych badaniach populacyjnych.

Jednym z istotnych czynników mających wpływ na stopień przestrzegania zaleceń jest wiek pacjenta. W analizowanych badaniach wykazano, że dorośli w większym stopniu stosują się do zaleceń niż dzieci i młodzież [30, 34, 59]. Wzrost poziomu *compliance* wraz z wiekiem obserwuje się głównie w grupach wiekowych do 75 r.ż. Z kolei w grupach bardziej zaawansowanych wiekowo ponownie wzrasta odsetek pacjentów nieprzestrzegających zaleceń terapeutycznych [58]. Podeszły wiek jest związany z pogorszeniem zdolności poznawczych (w tym pogorszeniem pamięci), przez co starsi chorzy mogą pomijać ustalone dawki leków, jak również mogą mieć problemy ze zrozumieniem informacji na temat leczenia i choroby przekazywanych przez lekarzy [15].

Istotnym czynnikiem wpływającym na *compliance* jest również stopień skomplikowania schematu terapeutycznego. Wyniki ankiety przedstawionej w pracach Chapman 2017 i Chiu 2014 wskazują, że pacjenci preferują przyjmowanie leku 1 raz na dobę w stosunku do schematu 2 razy na dobę, a uproszczenie sposobu podawania jest szczególnie ważne u pacjentów z niskim *compliance* [68, 69]. Schematy zakładające stosowanie leku raz na dobę związane są również ze znacząco dłuższym czasem do przerwania leczenia wśród pacjentów z astmą lub POChP w porównaniu do schematów polegających na częstszym podawaniu leków [62, 109].

Skomplikowanie schematu terapeutycznego może być również wynikiem podania leków w kilku inhalatorach, często wymagających różnych technik inhalacji, co również ma negatywny wpływ na stopień przestrzegania zaleceń terapeutycznych. W analizowanych badaniach pacjenci stosujący schematy wymagające użycia co najmniej 2 inhalatorów utrzymywali *compliance* na istotnie niższym poziomie niż chorzy przyjmujących leczenie w jednym inhalatorze [29, 64]. Pacjenci z grupy stosującej leki w  $\geq 2$  inhalatorach częściej przerywali leczenie w stosunku do chorych przyjmujących leki w 1 inhalatorze [62].

## 4. Bibliografia

1. Global surveillance, prevention and control of chronic respiratory diseases: a comprehensive approach. WHO Dostęp: [https://www.who.int/gard/publications/GARD\\_Manual/en/](https://www.who.int/gard/publications/GARD_Manual/en/).
2. Szczeklik A. Interna Szczeklika - Podręcznik chorób wewnętrznych 2017 Tom IIC Astma. 2017.
3. Wytyczne GOLD. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (2018 Report). Dostęp: [https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2017/11/GOLD-2018-v6.0-FINAL-revised-20-Nov\\_WMS.pdf](https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2017/11/GOLD-2018-v6.0-FINAL-revised-20-Nov_WMS.pdf) (28.12.2018).
4. (2018) Wytyczne GINA. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Dostęp: <https://ginasthma.org/2018-gina-report-global-strategy-for-asthma-management-and-prevention/>.
5. Braido F, Brusselle G, Guastalla D, Ingrassia E, Nicolini G, Price D, Roche N, Soriano JB, Worth H, LIAISON Study Group. (2016) Determinants and impact of suboptimal asthma control in Europe: The INTERNATIONAL CROSS-SECTIONAL AND LONGITUDINAL ASSESSMENT ON ASTHMA CONTROL (LIAISON) study. *Respir. Res.* 17(1):51.
6. Davis JR, Wu B, Kern DM, Tunceli O, Fox KM, Horton J, Legg RF, Trudo F. (2017) Impact of Nonadherence to Inhaled Corticosteroid/LABA Therapy on COPD Exacerbation Rates and Healthcare Costs in a Commercially Insured US Population. *Am Health Drug Benefits* 10(2):92–102.
7. Ding B, DiBonaventura M, Karlsson N, Bergström G, Holmgren U. (2017) A cross-sectional assessment of the burden of COPD symptoms in the US and Europe using the National Health and Wellness Survey. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 12:529–539.
8. Kang H-R, Song HJ, Nam JH, Hong S-H, Yang S-Y, Ju S, Lee SW, Kim T-B, Kim H-L, Lee E-K. (2018) Risk factors of asthma exacerbation based on asthma severity: a nationwide population-based observational study in South Korea. *BMJ Open* 8(3):e020825.
9. Heaney L, Lindsay. (2013) Nonadherence in difficult asthma: facts, myths, and a time to act. *Patient Preference and Adherence* 329.
10. Boven JFM van, Chavannes NH, Molen T van der, Rutten-van Mólken MPMH, Postma MJ, Vegter S. (2014) Clinical and economic impact of non-adherence in COPD: A systematic review. *Respir Med* 108(1):103–113.
11. Gaciong Z., Kuna P. (2008) Współpraca lekarza z pacjentem w chorobach przewlekłych - Compliance, Adherence, Persistence. Stan obecny i możliwości poprawy. *Medycyna Po Dyplomie Supl.* nr 03/08:
12. Śliwiński P, Górecka D, Jassem E, Pierzchała W. (2014) Zalecenia Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc dotyczące rozpoznawania i leczenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc. *Pneumonologia i Alergologia Polska* 82(3):227–263.
13. Jahnz-Różyk K, Kucharczyk A, Warchoń M, Radziwiłska-Muc A, Władysław M, Plisko R. (2015) Koszty astmy w Polsce w 2012 roku. *Pol. Merkur. Lek* XXXIX(230):91–95.
14. (2016) Koszty POChP w Polsce. EY Dostęp: [https://www.ey.com/Publication/vwLUAssets/Koszty\\_POChP/\\$FILE/Raport-Koszty-POChP-glowne-wnioski.pdf](https://www.ey.com/Publication/vwLUAssets/Koszty_POChP/$FILE/Raport-Koszty-POChP-glowne-wnioski.pdf).
15. Gaciong Z, Kardas P. (2015) Nieprzestrzeganie zaleceń terapeutycznych. Od przyczyn do praktycznych rozwiązań. Naukowa Fundacja Polpharmy Dostęp: <https://www.polpharma.pl/upload/2016/01/podrecznik-nieprzestrzeganie-zalecen-terapeutycznych.pdf>.
16. Dońka K, Czerwińska Pawluk I, Paździor V, Zukow W. (2015) Przyczyny braku kontroli astmy na podstawie literatury. *Journal of Education, Health and Sport* 5(1):263–273.
17. Bourbeau J, Bartlett SJ. (2008) Patient adherence in COPD. *Thorax* 63(9):831–838.
18. Rand CS. (2005) Patient adherence with COPD therapy. *Eur Respir Rev* 14(96):97–101.
19. (2018) Rocznik Statystyczny Rzeczypospolitej Polskiej 2018. GUS Dostęp: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/roczniki-statystyczne/roczniki-statystyczne/rocznik-statystyczny-rzeczypospolitej-polskiej-2018,2,18.html>.
20. Jasińska M, Kurczewska Urszula, Orszulak-Michalak Daria. Zjawisko non-adherence w procesie opieki farmaceutycznej. *Farm Pol.* 2009, 65(11): 765-771.
21. Barner Jamie C. (2010) Medication Adherence: Focus on Secondary Database Analysis. ISPOR Student Forum Presentation Dostęp: <https://docplayer.net/41237212-Medication-adherence-focus-on-secondary-database-analysis.html>.
22. Fundacja na Rzecz Wspierania Polskiej Farmacji i Medycyny. (2010) Raport o przestrzeganiu zaleceń terapeutycznych przez polskich pacjentów.

23. Zhang Z, Peluso MJ, Gross CP, Viscoli CM, Kernan WN. (2014) Adherence reporting in randomized controlled trials. *Clin Trials* 11(2):195–204.
24. Sanduzzi A, Balbo P, Candoli P, Catapano GA, Contini P, Mattei A, Puglisi G, Santoiemma L, Stanziola AA. (2014) COPD: adherence to therapy. *Multidisciplinary Respiratory Medicine* 9(1):60.
25. Bauman LJ, Wright E, Leickly FE, Crain E, Kruszon-Moran D, Wade SL, Visness CM. (2002) Relationship of Adherence to Pediatric Asthma Morbidity Among Inner-City Children. *Pediatrics* 110(1):e6–e6.
26. Godard P, Huas D, Sohier B, Pribil C, Boucot I. (2005) [Asthma control in general practice: a cross-sectional survey of 16,580 patients]. *Presse Med* 34(19 Pt 1):1351–1357.
27. Herndon JB, Mattke S, Evans Cuellar A, Hong SY, Shenkman EA. (2012) Anti-inflammatory medication adherence, healthcare utilization and expenditures among Medicaid and children's health insurance program enrollees with asthma. *Pharmacoeconomics* 30(5):397–412.
28. Bender BG, Pedan A, Varasteh LT. (2006) Adherence and persistence with fluticasone propionate/salmeterol combination therapy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 118(4):899–904.
29. Makhinova T, Barner JC, Richards KM, Rascati KL. (2015) Asthma Controller Medication Adherence, Risk of Exacerbation, and Use of Rescue Agents Among Texas Medicaid Patients with Persistent Asthma. *J Manag Care Spec Pharm* 21(12):1124–1132.
30. Feehan M, Ranker L, Durante R, Cooper DK, Jones GJ, Young DC, Munger MA. (2015) Adherence to controller asthma medications: 6-month prevalence across a US community pharmacy chain. *J Clin Pharm Ther* 40(5):590–593.
31. Ismaila A, Corriveau D, Vaillancourt J, Parsons D, Stanford R, Su Z, Sampalis JS. (2014) Impact of adherence to treatment with fluticasone propionate/salmeterol in asthma patients. *Curr Med Res Opin* 30(7):1417–1425.
32. Teach SJ, Gill MA, Toghias A, Sorkness CA, Arbes SJ, Calatroni A, Wildfire JJ, Gergen PJ, Cohen RT, Pongracic JA, Kercsmar CM, Khurana Hershey GK, Gruchalla RS, Liu AH, Zoratti EM, et al. (2015) Preseasonal treatment with either omalizumab or an inhaled corticosteroid boost to prevent fall asthma exacerbations. *J. Allergy Clin. Immunol.* 136(6):1476–1485.
33. Aubier M, Pieters WR, Schlösser NJ, Steinmetz KO. (1999) Salmeterol/fluticasone propionate (50/500 microg) in combination in a Diskus inhaler (Seretide) is effective and safe in the treatment of steroid-dependent asthma. *Respir Med* 93(12):876–884.
34. Price D, Robertson A, Bullen K, Rand C, Horne R, Staudinger H. (2010) 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* 10(1):1.
35. Rand C, Bilderback A, Schiller K, Edelman JM, Hustad CM, Zeiger RS, MIAMI Study Research Group. (2007) 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.* 119(4):916–923.
36. Gillisen A. (2007) Patient's adherence in asthma. *J. Physiol. Pharmacol.* 58 Suppl 5(Pt 1):205–222.
37. Olszanecka-Glinianowicz M, Almgren-Rachtan A. (2014) The adherence and illness perception of patients diagnosed with asthma or chronic obstructive pulmonary disease treated with polytherapy using new generation Cyclohaler. *Postepy Dermatol Alergol* 31(4):235–246.
38. Rogala B. (2007) Nowe spojrzenie na współpracę lekarza i chorego na astmę w świetle wyników badania GAPP: praktyczne konsekwencje braku dialogu. 63–66.
39. Nau DP. Proportion of Days Covered (PDC) as a Preferred Method of Measuring Medication Adherence. Pharmacy Quality Alliance.
40. Chelmińska M, Werachowska L, Niedożytko M, Bolałek M, Szymanowska A, Damps-Konstańska I, Słomiński JM, Jassem E. (2007) Jakość życia chorych na astmę dobrze i źle kontrolowaną. *Pneumonologia i Alergologia Polska* 75(1):70–75.
41. Jahnz-Różyk K, Targowski T, From S, Faluta T, Borowiec Ł. (2011) Koszty przewlekłej obturacyjnej choroby płuc u pacjentów leczonych w ramach specjalistycznej opieki ambulatoryjnej w Polsce. *Pneumonologia i Alergologia Polska* 79(5):337–342.
42. Storms W. (2003) Unmet needs in the treatment of allergic asthma: potential role of novel biologic therapies. *Nov-Dec;9(6):534-43.*
43. Haughney J, Fletcher M, Wolfe S, Ratcliffe J, Brice R, Partridge MR. (2007) Features of asthma management: quantifying the patient perspective. *BMC Pulmonary Medicine* 7(1):16.
44. Xiang L, Zhao J, Zheng Y, Liu H, Hong J, Bao Y, Chen A, Deng L, Ji W, Zhong N, Shen K. (2016) Uncontrolled asthma and its risk factors in Chinese children: A cross-sectional observational study. *J Asthma* 53(7):699–706.
45. Zhong N, Lin J, Zheng J, Lai K, Xie C, Tang K-J, Huang M, Chen P, Wang C. (2016) Uncontrolled asthma and its risk factors in adult Chinese asthma patients. *Ther Adv Respir Dis* 10(6):507–517.
46. Terzano C, Cremonesi G, Girbino G, Ingrassia E, Marsico S, Nicolini G, Allegra L, PRISMA (PRospective Study on asthma control) Study Group. (2012) 1-year prospective real life monitoring of asthma control and quality of life in Italy. *Respir. Res.* 13:112.

47. Engelkes M, Janssens HM, Jongste JC de, Sturkenboom MCJM, Verhamme KMC. (2015) Medication adherence and the risk of severe asthma exacerbations: a systematic review. *European Respiratory Journal* 45(2):396–407.
48. Vestbo J, Anderson JA, Calverley PMA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Knobil K, Willits LR, Yates JC, Jones PW. (2009) Adherence to inhaled therapy, mortality and hospital admission in COPD. *Thorax* 64(11):939–943.
49. Ismaila A, Corriveau D, Vaillancourt J, Parsons D, Dalal A, Su Z, Sampalis JS. (2014) Impact of adherence to treatment with tiotropium and fluticasone propionate/salmeterol in chronic obstructive pulmonary diseases patients. *Curr Med Res Opin* 30(7):1427–1436.
50. Belleudi V, Di Martino M, Cascini S, Kirchmayer U, Pistelli R, Formoso G, Fusco D, Davoli M, Agabiti N, OUTPUT Study Group. (2016) The impact of adherence to inhaled drugs on 5-year survival in COPD patients: a time dependent approach. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 25(11):1295–1304.
51. Suissa S, Ernst P, Kezouh A. (2002) Regular use of inhaled corticosteroids and the long term prevention of hospitalisation for asthma. *Thorax* 57(10):880–884.
52. Toy EL, Beaulieu NU, McHale JM, Welland TR, Plauschinat CA, Swensen A, Duh MS. (2011) Treatment of COPD: relationships between daily dosing frequency, adherence, resource use, and costs. *Respir Med* 105(3):435–441.
53. Carls GS, Roebuck MC, Brennan TA, Slezak JA, Matlin OS, Gibson TB. (2012) Impact of medication adherence on absenteeism and short-term disability for five chronic diseases. *J. Occup. Environ. Med.* 54(7):792–805.
54. (2016) Koszty POChP w Polsce. EY Dostęp: [https://www.ey.com/Publication/vwLUAssets/Koszty\\_POChP/\\$FILE/Raport-Koszty-POChP-glowne-wnioski.pdf](https://www.ey.com/Publication/vwLUAssets/Koszty_POChP/$FILE/Raport-Koszty-POChP-glowne-wnioski.pdf).
55. Kim J-A, Lim MK, Kim K, Park J, Rhee CK. (2018) Adherence to Inhaled Medications and its Effect on Healthcare Utilization and Costs Among High-Grade Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients. *Clin Drug Investig* 38(4):333–340.
56. Simoni-Wastila L, Wei Y-J, Qian J, Zuckerman IH, Stuart B, Shaffer T, Dalal AA, Bryant-Comstock L. (2012) Association of chronic obstructive pulmonary disease maintenance medication adherence with all-cause hospitalization and spending in a Medicare population. *Am J Geriatr Pharmacother* 10(3):201–210.
57. Delea TE, Stanford RH, Hagiwara M, Stempel DA. (2008) Association between adherence with fixed dose combination fluticasone propionate/salmeterol on asthma outcomes and costs\*. *Curr Med Res Opin* 24(12):3435–3442.
58. Sicras-Mainar A, Huerta A, Sánchez D, Navarro-Artieda R. (2018) [Use of resources and costs associated with non-adherence to inhaled corticosteroid treatment in asthma]. *Semergen* 44(1):13–22.
59. Wells KE, Peterson EL, Ahmedani BK, Williams LK. (2013) Real-world effects of once vs greater daily inhaled corticosteroid dosing on medication adherence. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 111(3):216–220.
60. Lycett H, Wildman E, Raebel EM, Sherlock J-P, Kenny T, Chan AHY. (2018) Treatment perceptions in patients with asthma: Synthesis of factors influencing adherence. *Respiratory Medicine* 141:180–189.
61. Eakin MN, Rand CS. (2012) Improving patient adherence with asthma self-management practices: what works? *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 109(2):90–92.
62. Stanford RH, Averell C, Parker ED, Blauer-Peterson C, Reinsch TK, Buikema AR. (2019) Assessment of adherence and asthma medication ratio (AMR) for a once-daily and twice-daily inhaled corticosteroid/long acting beta agonist (ICS/LABA) for asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract.*
63. Palen J van der, Klein JJ, Herwaarden CL van, Zielhuis GA, Seydel ER. (1999) Multiple inhalers confuse asthma patients. *Eur. Respir. J.* 14(5):1034–1037.
64. Yu AP, Guérin A, Ponce de Leon D, Ramakrishnan K, Wu EQ, Mocarski M, Blum S, Setyawan J. (2011) Therapy persistence and adherence in patients with chronic obstructive pulmonary disease: multiple versus single long-acting maintenance inhalers. *J Med Econ* 14(4):486–496.
65. Bårnes CB, Ulrik CS. (2015) Asthma and adherence to inhaled corticosteroids: current status and future perspectives. *Respir Care* 60(3):455–468.
66. Mäkelä MJ, Backer V, Hedegaard M, Larsson K. (2013) Adherence to inhaled therapies, health outcomes and costs in patients with asthma and COPD. *Respir Med* 107(10):1481–1490.
67. Rank MA, Hagan JB, Park MA, Podjasek JC, Samant SA, Volcheck GW, Erwin PJ, West CP. (2013) The risk of asthma exacerbation after stopping low-dose inhaled corticosteroids: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Allergy Clin. Immunol.* 131(3):724–729.
68. Chapman S, Dale P, Svedsater H, Stynges G, Vyas N, Price D, Horne R. (2017) Modelling the effect of beliefs about asthma medication and treatment intrusiveness on adherence and preference for once-daily vs. twice-daily medication. *NPJ Prim Care Respir Med* 27(1):61.
69. Chiu K-C, Boonsawat W, Cho S-H, Cho YJ, Hsu J-Y, Liam C-K, Muttalif AR, Nguyen HD, Nguyen VN, Wang C, Kwon N. (2014) Patients' beliefs and behaviors related to treatment adherence in patients with asthma requiring maintenance treatment in Asia. *J Asthma* 51(6):652–659.



70. Corrao G, Arfè A, Nicotra F, Ghirardi A, Vaghi A, De Marco R, Pesci A, Merlino L, Zambon A, CRD Real-World Evidence Scientific Board. (2016) Persistence with inhaled corticosteroids reduces the risk of exacerbation among adults with asthma: A real-world investigation. *Respirology* 21(6):1034–1040.
71. Elkout H, Helms PJ, Simpson CR, McLay JS. (2012) Adequate Levels of Adherence with Controller Medication Is Associated with Increased Use of Rescue Medication in Asthmatic Children. *PLoS ONE* 7(6):e39130.
72. Canonica GW, Baena-Cagnani CE, Blaiss MS, Dahl R, Kaliner MA, Valovirta EJ, GAPP Survey Working Group. (2007) Unmet needs in asthma: Global Asthma Physician and Patient (GAPP) Survey: global adult findings. *Allergy* 62(6):668–674.
73. Prezentacja. Global Asthma Physician and Patient (GAPP) Survey. Key Global Adult Findings. Dostęp: <http://www.gappsurvey.org/healthcare-key-findings-presentation.html> (4.4.2014).
74. Prezentacja. Global Asthma Physician and Patient (GAPP) Survey. Key Global Pediatric Findings. Dostęp: <http://www.google.pl/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&cad=rja&ved=0CCoQFjAA&url=http%3A%2F%2Fwww.gappsurvey.org%2Fppt%2FGAPP-Survey-Global-Pediatric-Core-Slides.ppt&ei=FOcWU8mbCsfX4ATNxIG4Ag&usq=AFQjCNF8urno3TCBcCwaWYJs7FM1McF8Wg&sig2=dkW76OutsiR3tLrJlZd3uw&bvm=bv.62286460,d.bGQ>.
75. Papi A, Ryan D, Soriano JB, Chrystyn H, Bjermer L, Rodríguez-Roisin R, Dolovich MB, Harris M, Wood L, Batsiou M, Thornhill SI, Price DB. (2018) Relationship of Inhaled Corticosteroid Adherence to Asthma Exacerbations in Patients with Moderate-to-Severe Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract* 6(6):1989–1998.e3.
76. Sadatsafavi M, Lynd LD, Marra CA, Fitzgerald JM. (2014) Dispensation of long-acting  $\beta$  agonists with or without inhaled corticosteroids, and risk of asthma-related hospitalisation: a population-based study. *Thorax* 69(4):328–334.
77. Chrystyn H, Small M, Milligan G, Higgins V, Gil EG, Estruch J. (2014) Impact of patients' satisfaction with their inhalers on treatment compliance and health status in COPD. *Respir Med* 108(2):358–365.
78. Hederos C-A, Janson S, Hedlin G. (2005) Group discussions with parents have long-term positive effects on the management of asthma with good cost-benefit. *Acta Paediatr.* 94(5):602–608.
79. Halpern R, Baker CL, Su J, Woodruff KB, Paulose-Ram R, Porter V, Shah H. (2011) Outcomes associated with initiation of tiotropium or fluticasone/salmeterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Patient Prefer Adherence* 5:375–388.
80. Yu AP, Guérin A, Leon DP de, Ramakrishnan K, Wu EQ, MocarSKI M, Blum SI, Setyawan J. (2011) Clinical and economic outcomes of multiple versus single long-acting inhalers in COPD. *Respir Med* 105(12):1861–1871.
81. Jahnz-Różyk K, Kucharczyk A, Warchoł M, Radziwiłska-Muc A, Władysiuk M, Plisko R. (2015) Koszty astmy w Polsce w 2012 roku. *Pol. Merkur. Lek* XXXIX(230):91–95.
82. Agustí A, Teresa L de, De Backer W, Zvarich MT, Locantore N, Barnes N, Bourbeau J, Crim C. (2014) A comparison of the efficacy and safety of once-daily fluticasone furoate/vilanterol with twice-daily fluticasone propionate/salmeterol in moderate to very severe COPD. *Eur. Respir. J.* 43(3):763–772.
83. Chastek B, Korrer S, Nagar SP, Albers F, Yancey S, Ortega H, Forshag M, Dalal AA. (2016) Economic Burden of Illness Among Patients with Severe Asthma in a Managed Care Setting. *J Manag Care Spec Pharm* 22(7):848–861.
84. Decramer M, Anzueto A, Kerwin E, Kaelin T, Richard N, Crater G, Tabberer M, Harris S, Church A. (2014) Efficacy and safety of umeclidinium plus vilanterol versus tiotropium, vilanterol, or umeclidinium monotherapies over 24 weeks in patients with chronic obstructive pulmonary disease: results from two multicentre, blinded, randomised controlled trials. *Lancet Respir Med* 2(6):472–486.
85. Di Martino M, Agabiti N, Bauleo L, Kirchmayer U, Cascini S, Pistelli R, Colamesta V, Patorno E, Pinnarelli L, Fusco D, Perucci CA, Davoli M, OUTPUT Study Group. (2014) Use patterns of long-acting bronchodilators in routine COPD care: the OUTPUT study. *COPD* 11(4):414–423.
86. Cerveri I, Locatelli F, Zoia MC, Corsico A, Accordini S, Marco R de. (1999) International variations in asthma treatment compliance: the results of the European Community Respiratory Health Survey (ECRHS). *Eur Respir J* 14(2):288–294.
87. Friedman HS, Navaratnam P, McLaughlin J. (2010) Adherence and asthma control with mometasone furoate versus fluticasone propionate in adolescents and young adults with mild asthma. *J Asthma* 47(9):994–1000.
88. Hoshino M, Ohtawa J. (2014) Computed tomography assessment of airway dimensions with combined tiotropium and indacaterol therapy in COPD patients. *Respirology* 19(3):403–410.
89. Partridge MR, Molen T van der, Myrseth S-E, Busse WW. (2006) Attitudes and actions of asthma patients on regular maintenance therapy: the INSPIRE study. *BMC Pulmonary Medicine* 6(1):13.
90. Krishnan JA, Schatz M, Apter AJ. (2011) A call for action: Comparative effectiveness research in asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 127(1):123–127.
91. Nides MA, Tashkin DP, Simmons MS, Wise RA, Li VC, Rand CS. (1993) Improving inhaler adherence in a clinical trial through the use of the nebulizer chronolog. *Chest* 104(2):501–507.
92. Rand CS, Nides M, Cowles MK, Wise RA, Connett J. (1995) Long-term metered-dose inhaler adherence in a clinical trial. The Lung Health Study Research Group. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 152(2):580–588.

93. Martinez FJ, Boscia J, Feldman G, Scott-Wilson C, Kilbride S, Fabbri L, Crim C, Calverley PMA. (2013) Fluticasone furoate/vilanterol (100/25; 200/25 µg) improves lung function in COPD: a randomised trial. *Respir Med* 107(4):550–559.
94. Nolte H, Bernstein DI, Nelson HS, Kleine-Tebbe J, Sussman GL, Seitzberg D, Rehm D, Kaur A, Li Z, Lu S. (2016) Efficacy of house dust mite sublingual immunotherapy tablet in North American adolescents and adults in a randomized, placebo-controlled trial. *J. Allergy Clin. Immunol.* 138(6):1631–1638.
95. Perrin K, Williams M, Wijesinghe M, James K, Weatherall M, Beasley R. (2010) Randomized controlled trial of adherence with single or combination inhaled corticosteroid/long-acting beta-agonist inhaler therapy in asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 126(3):505–510.
96. Tamura G, Ohta K. (2007) Adherence to treatment by patients with asthma or COPD: comparison between inhaled drugs and transdermal patch. *Respir Med* 101(9):1895–1902.
97. Vetrano DL, Bianchini E, Onder G, Cricelli I, Cricelli C, Bernabei R, Bettoncelli G, Lapi F. (2017) Poor adherence to chronic obstructive pulmonary disease medications in primary care: Role of age, disease burden and polypharmacy. *Geriatr Gerontol Int* 17(12):2500–2506.
98. Wedzicha JA, Calverley PMA, Seemungal TA, Hagan G, Ansari Z, Stockley RA, INSPIRE Investigators. (2008) The prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations by salmeterol/fluticasone propionate or tiotropium bromide. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 177(1):19–26.
99. Williams LK, Joseph CL, Peterson EL, Wells K, Wang M, Chowdhry VK, Walsh M, Campbell J, Rand CS, Apter AJ, Lanfear DE, Tunceli K, Pladevall M. (2007) Patients with asthma who do not fill their inhaled corticosteroids: a study of primary nonadherence. *J. Allergy Clin. Immunol.* 120(5):1153–1159.
100. Woodcock A, Bleecker ER, Lötvall J, O'Byrne PM, Bateman ED, Medley H, Ellsworth A, Jacques L, Busse WW. (2013) Efficacy and safety of fluticasone furoate/vilanterol compared with fluticasone propionate/salmeterol combination in adult and adolescent patients with persistent asthma: a randomized trial. *Chest* 144(4):1222–1229.
101. Krishnan JA, Bender BG, Wamboldt FS, Szeffler SJ, Adkinson NF Jr, Zeiger RS, Wise RA, Bilderback AL, Rand CS, Adherence Ancillary Study Group. (2012) Adherence to inhaled corticosteroids: an ancillary study of the Childhood Asthma Management Program clinical trial. *J. Allergy Clin. Immunol.* 129(1):112–118.
102. Travers J, Marsh S, Williams M, Weatherall M, Caldwell B, Shirlcliffe P, Aldington S, Beasley R. (2007) External validity of randomised controlled trials in asthma: to whom do the results of the trials apply? *Thorax* 62(3):219–223.
103. Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. (2001) A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther* 23(8):1296–1310.
104. Coleman CI, Limone B, Sobieraj DM, Lee S, Roberts MS, Kaur R, Alam T. (2012) Dosing frequency and medication adherence in chronic disease. *J Manag Care Pharm* 18(7):527–539.
105. Richter A, Anton SE, Koch P, Dennett SL. (2003) The impact of reducing dose frequency on health outcomes. *Clin Ther* 25(8):2307–2335; discussion 2306.
106. Dima AL, Hernandez G, Cunillera O, Ferrer M, Bruin M de, ASTRO-LAB group. (2015) Asthma inhaler adherence determinants in adults: systematic review of observational data. *Eur. Respir. J.* 45(4):994–1018.
107. Ingersoll KS, Cohen J. (2008) The impact of medication regimen factors on adherence to chronic treatment: a review of literature. *J Behav Med* 31(3):213–224.
108. Breekveldt-Postma NS, Koerselman J, Erkens JA, Lammers J-WJ, Herings RMC. (2007) Enhanced persistence with tiotropium compared with other respiratory drugs in COPD. *Respir Med* 101(7):1398–1405.
109. Cramer JA, Bradley-Kennedy C, Scalera A. (2007) Treatment persistence and compliance with medications for chronic obstructive pulmonary disease. *Can. Respir. J.* 14(1):25–29.
110. Chiu K-C, Boonsawat W, Cho S-H, Cho YJ, Hsu J-Y, Liam C-K, Muttalif AR, Nguyen HD, Nguyen VN, Wang C, Kwon N. (2014) Patients' beliefs and behaviors related to treatment adherence in patients with asthma requiring maintenance treatment in Asia. *J Asthma* 51(6):652–659.
111. Taylor A, Chen L-C, Smith MD. (2014) Adherence to inhaled corticosteroids by asthmatic patients: measurement and modelling. *Int J Clin Pharm* 36(1):112–119.
112. Agustí A, Teresa L de, De Backer W, Zvarich MT, Locantore N, Barnes N, Bourbeau J, Crim C. (2014) A comparison of the efficacy and safety of once-daily fluticasone furoate/vilanterol with twice-daily fluticasone propionate/salmeterol in moderate to very severe COPD. *Eur. Respir. J.* 43(3):763–772.

## 5. Spis tabel

Tabela 1.	Metody pomiaru stopnia <i>compliance</i> oraz ich wady i zalety [17, 20] .....	22
Tabela 2.	Przeglądy systematyczne oceniające związek pomiędzy poziomem <i>compliance</i> a stopniem kontroli choroby .....	39
Tabela 3.	Najważniejsze wyniki badań uwzględnionych w przeglądzie Engelkes 2015, dla których dostępne były wartości OR/RR .....	40
Tabela 4.	Najważniejsze wyniki badań dla oceny wpływu <i>compliance</i> na zaostrzenie objawów astmy raportowane w przeglądzie Barnes 2015 .....	41
Tabela 5.	Badania obejmujące tematykę oceny zależności pomiędzy poziomem <i>compliance</i> i kontrolą astmy .....	43
Tabela 6.	Rodzaje <i>non-adherence</i> u pacjentów pediatrycznych (Bauman 2002) [25] .....	50
Tabela 7.	Związek pomiędzy poziomem <i>non-adherence</i> a częstością powikłań astmy w populacji pediatrycznej (Baumann 2002) [25] .....	50
Tabela 8.	Ryzyko względne hospitalizacji z powodu astmy w zależności od stopnia dostępności do ICS oraz LABA (Sadatsafavi 2014) [76] .....	53
Tabela 9.	Zależność pomiędzy stopniem <i>compliance</i> a szansą zaostrzenia astmy (Kang 2018) .....	54
Tabela 10.	Wykorzystanie zasobów służby zdrowia w zależności od stopnia <i>compliance</i> (Sicras-Minar 2017) .....	55
Tabela 11.	Zależność pomiędzy stopniem <i>compliance</i> a wystąpieniem zaostrzeń astmy (Delea 2008) .....	56
Tabela 12.	Zależność pomiędzy brakiem kontroli astmy a stopniem <i>compliance</i> (Xiang 2016 i Zhong 2016) .....	57
Tabela 13.	Zależność pomiędzy stopniem <i>compliance</i> i utrzymaniem <i>persistence</i> a wystąpieniem zaostrzeń astmy (Ismaila 2014a) .....	57
Tabela 14.	Badania obejmujące tematykę oceny zależności pomiędzy poziomem <i>compliance</i> i zaostrzeniami POChP .....	59
Tabela 15.	Zależność pomiędzy stopniem <i>compliance</i> a przyjęciem na OIOM i wizytą na SOR (Kim 2018) .....	61
Tabela 16.	Ryzyko wystąpienia zgonu w zależności od regularności stosowania leków w POChP (Belleudi 2016) .....	64
Tabela 17.	Wpływ stopnia <i>compliance</i> i <i>persistence</i> na zaostrzenie POChP (Ismaila 2014b) .....	65
Tabela 18.	Zależność pomiędzy stopniem <i>compliance</i> i <i>persistence</i> a wystąpieniem umiarkowanych i poważnych zaostrzeń POChP (Ismaila 2014b) .....	65
Tabela 19.	Przyczyny zgonów pacjentów w badaniu TORCH w podziale ze względu na poziom <i>compliance</i> (Vestbo 2009) [48] .....	67
Tabela 20.	Badania obejmujące tematykę oceny zależności pomiędzy poziomem <i>compliance</i> i zdolnością do pracy/nauki (astma/POChP) .....	67
Tabela 21.	Badania dotyczące oceny wpływu poziomu <i>compliance</i> na koszty związane z astmą .....	72
Tabela 22.	Średnie koszty pacjenta z astmą w zależności od poziomu <i>compliance</i> (Sicras-Mainar 2017) .....	73
Tabela 23.	Badania dotyczące oceny wpływu poziomu <i>compliance</i> na koszty związane z POChP .....	76
Tabela 24.	Zależność pomiędzy stopniem <i>compliance</i> a kosztami opieki zdrowotnej związanymi z POChP i niezależnymi od POChP (Kim 2018) .....	77
Tabela 25.	Zależność pomiędzy prawidłowym poziomem <i>compliance</i> a <i>non-compliance</i> w odniesieniu do kosztów opieki zdrowotnej związanej z leczeniem chorób układu oddechowego (Halpern 2011) .....	78
Tabela 26.	Porównanie kosztów opieki zdrowotnej w zależności od liczby stosowanych inhalatorów, bez dostosowania (Yu 2011) .....	81
Tabela 27.	Badania dotyczące oceny poziomu <i>compliance</i> w terapii astmy lub POChP .....	83
Tabela 28.	Badania dotyczące oceny poziomu <i>compliance</i> w terapii astmy .....	85
Tabela 29.	Badania dotyczące oceny poziomu <i>compliance</i> w terapii POChP .....	88

---

Tabela 30.	Przyczyny wykluczenia pacjentów leczonych w warunkach praktyki klinicznej z badań RCT (Travers 2007) [102] .....	90
Tabela 31.	Zestawienie przeglądów systematycznych dotyczących związku pomiędzy rodzajem stosowanego schematu dawkowania a poziomem <i>compliance</i> .....	93
Tabela 32.	Badania dotyczące oceny zależności pomiędzy poziomem <i>compliance</i> i dawkowaniem / liczbą inhalatorów w terapii astmy lub POChP .....	94
Tabela 33.	Poziom <i>compliance</i> , <i>persistence</i> i AMR w zależności od częstości dawkowania (Stanford 2019) .....	96
Tabela 34.	Prawdopodobieństwo kontynuacji leczenia ( <i>persistence</i> ) TIO podawanym raz dziennie w porównaniu z innymi schematami zakładającymi stosowanie leków 2 razy na dobę lub częściej (Breekveldt-Postma 2007) [108] .....	100
Tabela 35.	Poziom <i>compliance</i> w zależności od sposobu podawania terapii złożonej (1 inhalator vs 2 inhalatory) podczas ostatnich 6 tyg. obserwacji (Perrin 2010) .....	104
Tabela 36.	Badania dotyczące oceny zależności pomiędzy metodą pomiaru <i>compliance</i> i jego poziomem .....	105
Tabela 37.	Przeglądy systematyczne oceniające zależność pomiędzy poziomem <i>compliance</i> i wiekiem chorego .....	110
Tabela 38.	Badania dotyczące oceny zależności pomiędzy poziomem <i>compliance</i> i wiekiem chorego .....	110

## 6. Spis rysunków

Rysunek 1. Definicje pojęć opisujących zachowanie pacjenta w odniesieniu do przestrzegania zaleceń lekarskich [11, 20, 21] .....	15
Rysunek 2. Zależność pomiędzy <i>adherence</i> , <i>compliance</i> , <i>persistence</i> i <i>concordance</i> [20] .....	16
Rysunek 3. Czynniki wpływające na współpracę pacjenta w zakresie prowadzonej terapii [17] .....	17
Rysunek 4. Kluczowe etapy procesu leczniczego, na których może wystąpić nieprzestrzeganie zaleceń terapeutycznych [22].....	18
Rysunek 5. Przyczyny <i>non-compliance</i> u pacjentów z astmą [36] .....	19
Rysunek 6. Przyczyny braku <i>compliance</i> u polskich pacjentów z astmą w ankietowym badaniu Olszanecka-Glinianowicz 2014 [37] .....	20
Rysunek 7. Skutki braku <i>compliance</i> u pacjentów z astmą i POChP [9, 10] .....	25
Rysunek 8. Strategie poprawy stopnia <i>compliance</i> [20] .....	26
Rysunek 9. Odsetek pacjentów z niekontrolowaną astmą w zależności od stopnia <i>compliance</i> (Xiang 2016 i Zhong 2016) .....	31
Rysunek 10. Częstość zaostrzeń POChP w zależności od stopnia <i>compliance</i> (Ismaila 2014b) .....	32
Rysunek 11. Poziom <i>compliance</i> w zależności od grupy wiekowej .....	34
Rysunek 12. Zależność pomiędzy schematem dawkowania a poziomem <i>compliance</i> w astmie .....	35
Rysunek 13. Zależność pomiędzy schematem dawkowania a poziomem <i>compliance</i> w POChP .....	35
Rysunek 14. Odsetek pacjentów z prawidłowym <i>compliance</i> i <i>persistence</i> w zależności od liczby stosowanych inhalatorów (Yu 2011) .....	36
Rysunek 15. Ryzyko zaostrzenia astmy u pacjentów zaprzestających korzystania z terapii ICS w porównaniu z pacjentami kontynuującymi terapię ICS (Rank 2013) [67] .....	42
Rysunek 16. Zależność pomiędzy poziomem <i>compliance</i> a kontrolą astmy (Chiu 2014) .....	45
Rysunek 17. Przyczyny nieodpowiedniej kontroli astmy z perspektywy pacjenta i lekarza (LIAISON) .....	46
Rysunek 18. Zdarzenia związane z zaostrzeniami choroby wśród pacjentów, którzy co najmniej raz nie zażyli leków zgodnie z zaleceniami lekarza (właściwy <i>compliance</i> przez <100% czasu, GAPP) [72–74].....	47
Rysunek 19. Zmiana poziomu kontroli astmy w ciągu 12 miesięcy obserwacji (PRISMA) [46].....	48
Rysunek 20. Przyczyny braku kontroli choroby u pacjentów z astmą na początku badania (N = 1017) oraz po 12 miesiącach obserwacji (liczebność próby = 141, PRISMA) [46].....	49
Rysunek 21. Status funkcjonalny dzieci z astmą (pkt) w zależności od poziomu <i>non-adherence</i> (Baumann 2002) [25] .....	51
Rysunek 22. Ogólny wskaźnik ciężkości powikłań dzieci z astmą (pkt) w zależności od poziomu <i>non-adherence</i> (Baumann 2002) [25].....	51
Rysunek 23. Odsetek pacjentów z zaostrzeniem choroby w zależności od stopnia <i>compliance</i> (Sicras-Mainar 2017).....	54
Rysunek 24. Odsetki pacjentów z poziomem <i>compliance</i> mieszczącym się w zakresach <25%, 25–49%, 50–74% i ≥75% (Delea 2008) .....	55
Rysunek 25. Odsetek pacjentów z niekontrolowaną astmą w zależności od stopnia <i>compliance</i> (Xiang 2016 i Zhong 2016) .....	56
Rysunek 26. Odsetek pacjentów z zaostrzeniem astmy w zależności od liczby eozynofiliów we krwi oraz stopnia <i>compliance</i> w badaniu Papi 2018 .....	59
Rysunek 27. Liczba zaostrzeń POChP w ciągu ostatnich 12 miesięcy w zależności od stopnia <i>compliance</i> (Chrystyn 2014).....	61
Rysunek 28. Zależność pomiędzy poziomem <i>compliance</i> a wskaźnikami zaostrzeń POChP (Davis 2017) [6].....	63
Rysunek 29. Absencja w pracy w ciągu roku w zależności od poziomu <i>compliance</i> (PDC ≥ 80%) u pacjentów z astmą (Carls 2012) [53].....	68
Rysunek 30. Średnia liczba opuszczonych dni szkolnych wśród dzieci z astmą w zależności od poziomu <i>non-adherence</i> (Baumann 2002) [25].....	69

Rysunek 31. Zdolność do pracy w zależności od stopnia <i>compliance</i> w populacji europejskiej (Ding 2017).....	70
Rysunek 32. Zdolność do pracy w zależności od stopnia <i>compliance</i> w populacji amerykańskiej (Ding 2017).....	70
Rysunek 33. Średnie całkowite koszty pacjenta z astmą w zależności od poziomu <i>compliance</i> (model skorygowany; Sicras-Mainar 2017).....	74
Rysunek 34. Koszty opieki zdrowotnej w populacji dzieci z astmą leczonych ICS w zależności od poziomu <i>compliance</i> (Herndon 2012).....	75
Rysunek 35. Koszty opieki zdrowotnej w populacji dzieci z astmą leczonych inhibitorem leukotrienu w zależności od poziomu <i>compliance</i> (Herndon 2012).....	75
Rysunek 36. Koszty opieki medycznej związanej z astmą w zależności od poziomu <i>compliance</i> (Delea 2008).....	76
Rysunek 37. Zależność pomiędzy poziomem <i>compliance</i> a całkowitymi kosztami opieki zdrowotnej (niezależnie od POChP; Davis 2017) [6].....	79
Rysunek 38. Zależność pomiędzy poziomem <i>compliance</i> a kosztami opieki zdrowotnej związanej z POChP (Davis 2017) [6].....	80
Rysunek 39. Poziom <i>compliance</i> u pacjentów z astmą w zależności od metodyki badania (RCT vs badania obserwacyjne) [8, 25–30, 32–35, 37, 44, 45, 49, 57–59, 83, 86, 87, 89, 95, 96, 99–101].....	87
Rysunek 40. Poziom <i>compliance</i> u pacjentów z POChP w zależności od metodyki badania (RCT vs badania obserwacyjne) [6, 7, 37, 48, 52, 55, 79, 82, 84, 85, 88, 93, 96–98].....	89
Rysunek 41. Poziom <i>compliance</i> (średni odsetek dni stosowania leków zgodnie z zaleceniami) w zależności od częstości dawkowania (Rand 2007) [35].....	95
Rysunek 42. Zmiana poziomu <i>compliance</i> po zastosowaniu schematu dawkowania różniącego się częstością stosowania leków (Wells 2013) [59].....	97
Rysunek 43. Porównanie poziomu <i>compliance</i> uzyskanego przez pacjentów leczonych schematem QD i BID (Price 2010) [34].....	98
Rysunek 44. Poziom <i>compliance</i> w czasie trwania badania w zależności od przyjętego schematu dawkowania (Toy 2011) [52].....	99
Rysunek 45. Średnie wartości PDC po upływie 1 roku od rozpoczęcia leczenia POChP w zależności od rodzaju stosowanego schematu (Breekveldt-Postma 2007) [108].....	100
Rysunek 46. Kontynuacja leczenia ( <i>persistence</i> ) wśród pacjentów z astmą i POChP w zależności od rodzaju leczenia (Cramer 2007) [109].....	101
Rysunek 47. Preferowany schemat przyjmowania dawek wśród pacjentów z astmą lub POChP (Tamura 2007) [96].....	102
Rysunek 48. Odsetek pacjentów z prawidłowym <i>compliance</i> w zależności od stosowanej terapii (Makhinova 2015).....	103
Rysunek 49. Odsetek pacjentów z prawidłowym <i>compliance</i> i <i>persistence</i> w zależności od liczby stosowanych inhalatorów (Yu 2011).....	105
Rysunek 50. Poziom <i>compliance</i> wyznaczony za pomocą metody subiektywnej (dzienniczki pacjentów) i obiektywnej (licznik dawek) (Krishnan 2012, Price 2013) [34, 101].....	107
Rysunek 51. Postrzeganie poziomu <i>compliance</i> przez dorosłych pacjentów z astmą oraz ich lekarzy (GAPP) [73].....	108
Rysunek 52. Postrzeganie poziomu <i>compliance</i> przez opiekunów dzieci z astmą oraz ich lekarzy (GAPP) [74].....	108
Rysunek 53. Poziom <i>compliance</i> u pacjentów z POChP w zależności od zastosowanej metody pomiaru (Rand 1995, Nides 1993) [91, 92].....	109
Rysunek 54. Poziom <i>compliance</i> w populacji dzieci z astmą leczonych ICS w zależności od wieku (Herndon 2012) [27].....	111
Rysunek 55. Poziom <i>compliance</i> w populacji dzieci z astmą leczonych inhibitorami leukotrienu w zależności od wieku (Herndon 2012) [27].....	111
Rysunek 56. Poziom <i>compliance</i> w zależności od grupy wiekowej (Feehan 2015) [30].....	112
Rysunek 57. Poziom <i>compliance</i> u pacjentów z astmą w zależności od wieku (Sicras-Mainar 2017).....	113
Rysunek 58. Poziom <i>compliance</i> u pacjentów z astmą w zależności od wieku (Wells 2013) [59].....	114
Rysunek 59. Poziom <i>compliance</i> u pacjentów z astmą włączonych do badania i podgrupą pacjentów w wieku 12–18 lat (Price 2010) [34].....	115
Rysunek 60. Średni wiek pacjentów w zależności od poziomu <i>compliance</i> (0%, >0%–80% oraz ≥80; Williams 2007) [99].....	116

## Aneks A. Charakterystyki badań włączonych do analizy

## A.1. Podstawowa charakterystyka badań

Badanie [ref]	Typ badania	Liczba pacjentów	Choroba	Populacja	Interwencja / porównanie / stosowane leki	Wiek [średnia]	Cel badania
<b>Agusti 2013 [82]</b>	RCT	528	POChP	Dorośli $\geq 40$ lat palący $\geq 10$ paczek papierosów na rok	Furoinian flutykazonu + wilanterol (100/25 $\mu\text{g}$ QD) vs propionian flutykazonu + salmeterol (500/50 $\mu\text{g}$ BID)	63 lata	Porównanie skuteczności furoinianu flutykazonu + wilanterolu i propionianu flutykazonu + salmeterolu
<b>Aubier 1999 [33]</b>	RCT	503	Astma	Młodzież i dorośli $> 12$ lat, leczeni ICS w okresie 12 tygodni przed włączeniem do badania	Salmeterol 50 $\mu\text{g}$ + propionian flutykazonu 500 $\mu\text{g}$ (w 1 inhalatorze) vs salmeterol 50 $\mu\text{g}$ + propionian flutykazonu 500 $\mu\text{g}$ (w 2 inhalatorach) vs propionian flutykazonu 500 $\mu\text{g}$	48 lat	Ocena, czy podawanie salmeterolu i propionianu flutykazonu w jednym inhalatorze będzie charakteryzować się zbliżonymi wynikami klinicznymi niż podawanie tych leków osobno
<b>Bauman 2002 [25]</b>	OB	1528	Astma	Dzieci (4–9 lat) mieszkające w centrach miast	Dzieci z niskim poziomem <i>non-adherence</i> vs dzieci z wysokim poziomem <i>non-adherence</i>	6,2 roku	Ustalenie związku pomiędzy bazową wartością <i>non-adherence</i> a powikłaniami astmy w populacji dzieci.
<b>Belleudi 2016 [50]</b>	OB	12 124	POChP	Dorośli ( $\geq 45$ lat) hospitalizowani z powodu wystąpienia zaostrzenia POChP	ICS, LABA, ICS/LABA	73,8 roku	Ocena wpływu <i>compliance</i> dla wziewnych leków na 5-letnie przeżycie pacjentów z POChP
<b>Bender 2005 [28]</b>	OB	5504	Astma	Dzieci i dorośli	Propionian flutykazonu /salmeterol	54 lata	Ocena <i>compliance</i> wśród pacjentów zażywających propionian flutykazonu /salmeterol na podstawie informacji z narodowej bazy danych farmaceutycznych
<b>Breekweldt-Postma 2007 [108]</b>	OB	5330	POChP	Dorośli $> 55$ lat rozpoczynający leczenie	TIO vs ipratropium vs LABA vs LABA + ICS	bd	Porównanie <i>persistence</i> wśród pacjentów zażywających tiotropium z innymi wziewnymi lekami na COPD
<b>Carls 2012 [53]</b>	OB	26 402	Astma/POChP	Dorośli (18–64 lat)	Pacjenci z dobrym <i>compliance</i> vs pacjenci z niewystarczającym <i>compliance</i>	46,1 roku	Ocena wpływu <i>compliance</i> na nieobecność w pracy i krótkoterminową niezdolność do pracy
<b>Chapman 2017 [68]</b>	OB	1010	Astma	Dorośli (18–55 lat) przyjmujący $\geq 1$ lek kontrolujący astmę	Leczenie zgodne z wytycznymi GINA (krok 1–5)	36,6 roku	Ocena stopnia <i>compliance</i> dotyczącego leków kontrolujących astmę, przekonań dotyczących terapii, preferencji dotyczących stosowania leków 2x vs 1x dziennie, uciążliwości terapii



Badanie [ref]	Typ badania	Liczba pacjentów	Choroba	Populacja	Interwencja / porównanie / stosowane leki	Wiek [średnia]	Cel badania
<b>Chastek 2016 [83]</b>	OB	65 359	Astma	Młodzież i dorośli $\geq 12$ lat z przetrwałą lub ciężką astmą	Standardowe postępowanie w astmie, w przypadku ciężkiej astmy zgodne z zaleceniami GINA (stopień 4)	48,7 lat	Oszacowanie wykorzystania zasobów służby zdrowia i kosztów opieki przez pacjentów z ciężką postacią astmy w porównaniu z pacjentami z przewlekłą (ale nie ciężką) postacią astmy
<b>Chiu 2014 [69]</b>	OB	1054	Astma	Dorośli wymagający terapii kontrolującej astmę (ICS lub ICS+LABA) przez co najmniej 1 rok	ICS, ICS+LABA	53 lata	Określenie przekonań i zachowań pacjentów mających wpływ na <i>compliance</i> oraz ocena związku pomiędzy kontrolą astmy a stopniem <i>compliance</i>
<b>Chrystyn 2014 [77]</b>	OB	1443	POChP	Dorośli ( $\geq 40$ lat) z historią palenia tytoniu	leki wziewne	65,2 roku	Ocena zależności pomiędzy satysfakcją ze stosowania inhalatora i <i>compliance</i> a stanem zdrowia pacjentów z POChP
<b>Corrao 2016 [70]</b>	OB	2335	Astma	Dorośli (18–40 lat) stosujący terapię ICS	ICS, ICS/LABA, SABA, inne (m.in. LTRA, teofilina, ipratropium)	31,6 roku	Ocena wpływu skrajnego przejawu braku <i>compliance</i> , jakim jest zaprzestanie terapii ICS, na ryzyko zaostrzenia astmy
<b>Cramer 2007 [109]</b>	OB	31 368	POChP	Dorośli pacjenci ( $>18$ lat) leczeni preparatami wziewnymi w związku z POChP	TIO vs inne leki wziewne (ipratropium, ipratropium z salbutamolem, formoterol, formoterol z budesonidem, salmeterol oraz salmeterol z flutykazonem)	70,1 roku	Wyznaczenie <i>persistence</i> w stosunku do wziewnych leków na POChP
<b>Davis 2017 [6]</b>	OB	13 657	POChP	Dorośli ( $\geq 40$ lat) z POChP, rozpoczynający terapię budesonidem i formoterolem lub FSC pomiędzy marcem 2009 a styczniem 2014	formoterol + budesonid lub FSC	67 lat	Ocena zależności pomiędzy poziomem <i>compliance</i> dla różnych terapii stosowanych w POChP a częstością występowania zaostrzeń i kosztami
<b>Decramer 2014 [84]</b>	RCT	1646	POChP	Dorośli $\geq 40$ lat z umiarkowanym lub ciężkim POChP	umeklidynium + wilanterol vs TIO	63,8 lat	Ocena skuteczności terapii złożonej z umeklidynium + wilanterolu w leczeniu pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim POChP
<b>Delea 2008 [57]</b>	OB	12 907	Astma	Dorośli z przepisany dwiema receptami na terapię FSC (pierwsza recepta po 1 stycznia 2000 r.)	FSC	40 lat	Ocena zależności pomiędzy poziomem <i>compliance</i> dla terapii FSC stosowanej w jednym inhalatorze a kontrolą astmy oraz kosztami w typowej amerykańskiej praktyce klinicznej
<b>Di Martino 2014 [85]</b>	OB	11 452	POChP	Dorośli pacjenci wypisani ze szpitala ze	LABA, ISC, LABA+ISC	73,6 lat	Oszacowanie stopnia <i>compliance</i> odnośnie do leków oraz czynników z nim

Badanie [ref]	Typ badania	Liczba pacjentów	Choroba	Populacja	Interwencja / porównanie / stosowane leki	Wiek [średnia]	Cel badania
				zdiagnozowanym POChP pomiędzy styczniem 2006 a grudniem 2008			powiązanych
Ding 2017 [7]	OB	3672	POChP	Dorośli leczeni zgodnie ze zmodyfikowanymi wytycznymi GOLD 2014	leczenie zgodne ze zmodyfikowanymi wytycznymi GOLD 2014	59,6 roku	Oszacowanie częstości objawów i ich związków z uzyskiwanymi wynikami zdrowotnymi wśród pacjentów leczonych zgodnie ze standardowym postępowaniem terapeutycznym określonym na podstawie zmodyfikowanych wytycznych GOLD 14
ECHRS (Cerveri 1999) [86]	OB	1771	Astma	Dorośli (20–44 lat)	bd	34 lata	Oszacowanie poziomu <i>non-compliance</i> u chorych z różnych krajów
Elkout 2012 [71]	OB	3172	Astma	Dzieci (0–18 lat)	LTRA vs ICS vs LABA + ICS vs LABA/ISC (lek łączony)	7 lat	Wyznaczenie związku pomiędzy poziomem <i>compliance</i> a kontrolą astmy
Feehan 2015 [30]	OB	2193	Astma	Dorośli	LABA, ISC, ISC/LABA,	bd	Ocena stopnia poziomu <i>compliance</i> przy pomocy rejestrów aptecznych
Friedman 2010 [87]	OB	1384	Astma	Młodzież i dorośli (12–25 lat) z łagodną formą astmy	Furoinian mometazonu QD vs propionian flutykazonu BID	16 lat	Ocena stopnia <i>compliance</i> oraz markerów kontroli astmy u nastolatków i młodych dorosłych cierpiących na łagodną astmę i leczonych furoinianem mometazonu lub propionianem flutykazonu
GAPP [72–74]	OB	1726 dorosłych + 1733 lekarzy + 1017 rodziców chorych dzieci + 1006 lekarzy	Astma	Dorośli i ich lekarze oraz opiekunowie dzieci i ich lekarze	bd	41 lat (pacjenci dorośli) Bd dla dzieci	Ocena podejścia do astmy oraz metod leczenia wśród lekarzy i pacjentów, celem zidentyfikowania barier do osiągnięcia zadowalających wyników leczenia
Godard 2005 [26]	OB	16 580	Astma	Dzieci i dorośli	bd	Bd (80% pacjentów w po 20 r.ż.)	Wyznaczenie stopnia kontroli astmy wśród pacjentów odwiedzających lekarza pierwszego kontaktu i wskazanie czynników powiązanych z kontrolą astmy
Halpern 2011 [79]	OB	4537	POChP	Dorośli ≤40 lat	TIO vs FSC	62,0	Porównanie <i>compliance</i> pomiędzy pacjentami rozpoczynającymi terapię tiotropium lub flutykazonem /salmeterolem oraz ocena wpływu <i>compliance</i> na koszty

Badanie [ref]	Typ badania	Liczba pacjentów	Choroba	Populacja	Interwencja / porównanie / stosowane leki	Wiek [średnia]	Cel badania leczenia
Hederos 2005 [78]	RCT	60	Astma	Dzieci (3 miesiące–6 lat)	Dodatkowe edukacyjne spotkania grupowe z rodzicami vs podstawowa edukacja na temat astmy	26,1–28,1 miesięcy	Sprawdzenie, czy dodatkowe grupowe spotkania informacyjne z rodzicami mogą polepszyć poziom <i>compliance</i> i wyniki leczenia
Herndon 2012 [27]	OB	18 456	Astma	Dzieci i młodzież w wieku 2–18 lat	ICS vs LI	54% dzieci w wieku 5–11 lat	Wyznaczenie związku pomiędzy <i>compliance</i> a liczbą wizyt u lekarza i wydatkami na opiekę zdrowotną w grupie dzieci z astmą
Hoshino 2014 [88]	RCT	54	POChP	Dorośli w wieku $\geq 40$ lat palący >10 paczek papierosów na rok	TIO vs indykaterol vs TIO + indykaterol	61,3 roku	Ocena skuteczności terapii złożonej w leczeniu POChP
INSPIRE (Partridge 2006) [89]	OB	3415	Astma	Dorośli $\geq 16$ lat	ICS (z LABA lub bez)	45,2 roku	Wyznaczenie nastawienia pacjentów do leczenia astmy, ocena poziomu kontroli choroby, wpływu choroby na życie pacjentów, częstości i ciężkości zaostrzeń oraz odpowiedzi pacjentów na zaostrzenie choroby
Ismaila 2014a [31]	OB	19 126	Astma	Dorośli i dzieci ( $\geq 12$ lat) stosujący terapię flutykazonem/salmeterolem	Flutykazon/salmeterol	63,3 roku	Analiza długoterminowego <i>compliance</i> i <i>persistence</i> dla terapii flutykazonem/salmeterolem oraz określenie czynników ryzyka wystąpienia zaostrzenia choroby i wykorzystania zasobów służby zdrowia wśród pacjentów z astmą
Ismaila 2014b [49]	OB	23 707	POChP	Dorośli ( $\geq 40$ lat) stosujący LAMA (TIO) i/lub FSC	TIO, TIO + FSC	73,2 roku	Ocena długoterminowego wpływu <i>compliance</i> dotyczącego leków stosowanych w POChP na ryzyko zaostrzeń POChP i wykorzystanie zasobów służby zdrowia
Kang 2018 [8]	OB	22 130	Astma	Dorośli ( $\geq 20$ lat), stosujących $\geq 1$ lek przeciwastmatyczny spośród ICS, LABA, ICS/LABA, SABA, LTRA, stabilizatory komórek tucznych, CS	ICS, LABA, ICS/LABA, SABA, LTRA, stabilizatory komórek tucznych, CS	bd (32% 20–44 lat; 39% 45–64 lat, 29% $\geq 65$ lat)	Analiza czynników ryzyka zaostrzenia astmy wśród pacjentów z różną ciężkością choroby

Badanie [ref]	Typ badania	Liczba pacjentów	Choroba	Populacja	Interwencja / porównanie / stosowane leki	Wiek [średnia]	Cel badania
Kim 2018 [55]	OB	9086	POChP	Dorośli ≥40 lat	LABA, LAMA, ICS, SAMA, SABA	70,3 roku	Wyznaczenie poziomu <i>compliance</i> wśród pacjentów z POChP, ocena wpływu <i>compliance</i> na wykorzystanie zasobów opieki zdrowotnej (wizyty w SOR i przyjęcia na OIOM) oraz kosztów z tym związanych.
Krishnan 2012 [90]	RCT	148	Astma	Dzieci (5–12 lat)	ICS (budezonid BID) vs PLC	8,9 roku	Porównanie poziomu <i>compliance</i> mierzonego obiektywnie (licznik dawek) i subiektywnie (kwestionariusze wypełniane przez pacjenta)
LHS (Nides 1993, Rand 1995) [91, 92]	RCT	5887	POChP	Dorośli 35–60 lat, aktywnie palący	Dodatkowa edukacja na temat korzystania z inhalatora (z licznikiem dawek i pomiarem daty i czasu przyjęcia leku) vs brak dodatkowej edukacji (Nides 1993); program pomagający pacjentom rzucić palenie oraz zakładający dodatkowe spotkania edukacyjne i coroczne badania spirometryczne (Rand 1995)	48,5 roku	Zbadanie, czy udzielenie dodatkowego wsparcia edukacyjnego pacjentom, u których poziom <i>compliance</i> jest mierzony przy pomocy licznika elektronicznego, będzie skutkowało wyższym poziomem <i>compliance</i> (Nides 1993); ocena stopnia <i>compliance</i> po 2 latach trwania badania (Rand 1995)
LIAISON (Braido 2016) [5]	OB	8111	Astma	Dorośli ze zdiagnozowaną astmą zgodnie z kryteriami GINA, trwającą ≥6 miesięcy, leczeni tym samym schematem przez ≥4 tygodnie	ICS+LABA, ICS, LTRA	50 lat	Określenie poziomu kontroli astmy i jakości życia pacjentów z astmą oraz wyznaczenie czynników mających wpływ na suboptymalną kontrolę astmy
Makhinova 2015 [29]	OB	32 172	Astma	Dorośli i dzieci (5–63 lat), którzy zrealizowali ≥4 recepty na leki przeciwastmatyczne w ciągu ostatniego roku	LTRA, ICS/LABA, ICS, ICS+LTRA, ICS/LABA+LTRA	15 lat	Ocena zależności pomiędzy <i>compliance</i> dla leków kontrolujących astmę a ryzykiem zaostrzenia astmy wymagającego zastosowania OCS i leków doraźnych
Martinez 2013 [93]	RCT	1224	POChP	Dorośli w wieku ≥40 lat palący ≥10 paczek papierosów na rok	Furoinian flutykazonu (100 µg) vs furoinian flutykazonu (200 µg) vs wilanterol (25 µg) vs furoinian flutykazonu (100 µg) + wilanterol (25 µg) vs furoinian flutykazonu (200 µg) + wilanterol (25 µg) vs PLC	61,6 roku	Ocena wpływu furoinianu flutykazonu z wilanterolem na rozszerzenie oskrzeli; określenie, czy dodanie wilanterolu do furoinianu flutykazonu wpływa na funkcje płuc; ocena bezpieczeństwa i tolerancji na badane leki
Nolte 2016 [94]	RCT	1482	Astma	Młodzież i dorośli ≥12 lat	Immunoterapia podjęzykowa alergii na roztocza kurzu domowego (12 SQ-HDM doustnie) vs PLC	35 lat	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa 12 SQ-HDM u pacjentów z alergicznym nieżytem nosa, w tym z astmą wywołaną roztoczymi kurzu domowego

Badanie [ref]	Typ badania	Liczba pacjentów	Choroba	Populacja	Interwencja / porównanie / stosowane leki	Wiek [średnia]	Cel badania
<b>Olszanecka-Gilanowicz 2014 [37]</b>	OB	6220	Astma/POChP	Dorośli w wieku $\geq 18$ lat przyjmujący terapię złożoną z flutykazonu i formoterolu w ciągu co najmniej 14 dni przed włączeniem do badania	flutykazon / formoterol	53,4 lat	Ocena poziomu <i>compliance</i> wśród pacjentów zastmą i POChP leczonych terapią złożoną w odniesieniu do pierwotnej diagnozy oraz percepcji choroby oraz opinia pacjentów i lekarzy na temat terapii flutykazonem / formoterolem w inhalatorze Fantasmino
<b>Papi 2018 [75]</b>	OB	7195	Astma	Dorośli $\geq 18$ lat	Leczenie zgodne z wytycznymi GINA (krok 3 i 4), $\geq 2$ ICS	60,2	Zbadanie, czy istnieje zależność pomiędzy niskim poziomem <i>compliance</i> (w odniesieniu do stosowania ICS) a występowaniem zaostrzeń u pacjentów z astmą ze zwiększonym poziomem eozynofiliów we krwi
<b>Perrin 2010 [95]</b>	RCT	111	Astma	Młodzież i dorośli (16–65 lat) stosujący stałe dawki ICS z/lub bez LABA w osobnym inhalatorze	25 $\mu$ g salmeterol + 125 $\mu$ g propionian flutykazonu BID (jeden inhalator vs dwa osobne)	47,3 lat	Zbadanie, czy terapia złożona z ICS/LABA podawana w jednym inhalatorze poprawi poziom <i>compliance</i> w stosunku do terapii z zastosowaniem dwóch osobnych inhalatorów.
<b>Price 2010 [34]</b>	RCT	1233	Astma	Młodzież w wieku $\geq 12$ lat i dorośli, pacjenci z łagodną lub średnio-ciężką postacią astmy	Furoinian mometazonu (400 $\mu$ g QD vs 200 $\mu$ g BID)	50,5 lat	Wyznaczenie wpływu sposobu dawkowania furoinianu mometazonu QD w porównaniu z wpływem tego leku dawkowanym w schemacie BID na poziom <i>compliance</i>
<b>PRISMA (Terzano 2012) [46]</b>	OB	1017	Astma	Dorośli z astmą niekontrolowaną lub z częściowo kontrolowaną	bd	46 lat	Zbadanie przyczyn braku kontroli astmy oraz postrzeganej jakości życia i związku pomiędzy poziomem kontroli astmy a leczeniem farmakologicznym, ilością zaostrzeń choroby i korzystaniem z opieki zdrowotnej
<b>Rand 2007 [35]</b>	RCT	346	Astma	Młodzież i dorośli pacjenci (wiek 15–85 lat) z łagodną postacią astmy	Montelukast (10 mg doustnie QD) vs flutykazon (88 $\mu$ g, inhalacja BID)	35,2 lat	Wyznaczenie wpływu częstości dawkowania i metody podawania leku na <i>compliance</i> oraz rezultaty kliniczne
<b>Sadatsafavi 2012 [76]</b>	OB	46342	Astma	Młodzież i dorośli (12–45 lat), którzy wykupili przynajmniej 3 recepty na leki na astmę	Pacjenci z regularnym vs nieregularnym dostępem do leków: ICS, LABA lub ICS + LABA	28,1 lat	Oszacowanie ryzyka hospitalizacji w związku z astmą w zależności od ciągłości stosowania leków

Badanie [ref]	Typ badania	Liczba pacjentów	Choroba	Populacja	Interwencja / porównanie / stosowane leki	Wiek [średnia]	Cel badania
<b>Sicras-Mainar 2017 [58]</b>	OB	2303	Astma	Dorośli i młodzież (≥15 lat), u których w okresie między styczniem 2010 a grudniem 2011 rozpoczęto terapię ICS	ICS, ICS+LABA, ICS/LABA	48,6 roku	Oszacowanie stopnia <i>compliance</i> wśród pacjentów z astmą leczonych ICS w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej oraz analiza zależności pomiędzy stopniem <i>compliance</i> a ryzykiem zaostrzeń oraz wpływ na wykorzystanie zasobów służby zdrowia
<b>Simoni-Wastila 2012 [56]</b>	OB	33 816	POChP	Dorośli, którzy otrzymali przynajmniej 2 recepty na ≥1 lek na POChP	Pacjenci z PDC≥ 80% vs pacjenci z PDC<80%	71 lat	Ocena związku pomiędzy <i>compliance</i> względem leków na POChP a hospitalizacjami i wydatkami na opiekę zdrowotną
<b>Stanford 2019 [62]</b>	OB	3450	Astma	Dorośli (≥18 lat) leczeni budesonidem/formoterolem lub flutykazonem i wilanterolem objęci ubezpieczeniem zdrowotnym przez okres ≥15 mies.	budesonid/formoterol (BID) lub flutykazon i wilanterol (QD)	52,4 roku	Porównanie <i>compliance</i> , <i>persistence</i> oraz wskaźnika leków na astmę (AMR) u pacjentów leczonych budesonidem/formoterolem i flutykazonem i wilanterolem
<b>Suissa 2002 [51]</b>	OB	30 569	Astma	Dzieci, młodzież, dorośli (5–44 lata)	ICS	20,4 lat	Zbadanie, czy regularne stosowanie wziewnych kortykosteroidów zapobiega hospitalizacji z powodu astmy
<b>Tamura 2007 [96]</b>	OB	1470	Astma/POChP	Pacjenci z astmą lub POChP oraz opiekunowie dzieci z astmą	Leki wziewne vs LABA podane drogą transdermalną	47,8 lat	Porównanie <i>compliance</i> i wygody podawania leków wziewnych i podawanych drogą transdermalną
<b>Taylor 2014 [111]</b>	OB	292 738	Astma	Dorośli i młodzież (12–65 lat)	ICS oraz inne leki	38,7 roku	Opracowanie rocznej miary <i>compliance</i> dla ICS wśród pacjentów z astmą na podstawie danych dot. realizacji recept w Wielkiej Brytanii oraz skonstruowanie i oszacowanie modelu statystycznego kontroli <i>compliance</i> dla ICS uwzględniającego szereg indywidualnych czynników pacjenta
<b>Teach 2015 [32]</b>	RCT	513	Astma	Dzieci (6–17 lat) z niedawnym ≥1 zaostrzeniem astmy	Omalizumab + BSC vs PLC + BSC vs ISC + BSC	10,2 lat	Ocena skuteczności omalizumabu u pacjentów astmą

Badanie [ref]	Typ badania	Liczba pacjentów	Choroba	Populacja	Interwencja / porównanie / stosowane leki	Wiek [średnia]	Cel badania
<b>Toy 2011 [52]</b>	OB	55 076	POChP	Dorośli	Schemat dawkowania QD vs BID vs TID vs QID	64,0-69,0 lat	Analiza sposobu zażywania wziewnych leków na POChP, celem scharakteryzowania dziennego dawkowania, <i>compliance</i> , korzystania z opieki zdrowotnej i kosztów
<b>Vestbo 2009 [48]</b>	RCT	6112	POChP	Dorośli (40-80 lat), nieleczeni wcześniej lekami zwykle przepisywanymi z powodu POChP	Salmeterol 50 µg vs propionian flutykazonu vs 500 µg salmeterol 50 µg + propionian flutykazonu 500 µg vs placebo	64,8–66,4 roku	Sprawdzenie, czy <i>compliance</i> odnośnie do leków wziewnych ma pozytywny wpływ na śmiertelność i występowanie powikłań wśród pacjentów z POChP
<b>Vetrano 2017 [97]</b>	OB	22 505	POChP	Dorośli ≥18 r.ż. stosujący LABA, ISC lub LABA+ISC w okresie między styczniem 2002 a grudniem 2012	LABA, ISC, LABA+ISC	67,3 lat	Oszacowanie częstości oraz czynników mających wpływ na nieodpowiedni <i>compliance</i> w odniesieniu do leczenia farmakologicznego w kohorcie pacjentów z POChP korzystających z podstawowej opieki zdrowotnej
<b>Wedzicha 2007 [98]</b>	RCT	1323	POChP	Dorośli (40–80 lat) palący ≥10 paczek papierosów na rok	FSC (50/500 µg) vs TIO (18 µg)	64 lat	Porównanie skuteczności ISC/LABA vs LAMA w odniesieniu do występowania zaostrzeń u chorych na ciężką lub bardzo ciężką postać POChP
<b>Wells 2013 [59]</b>	OB	1302	Astma	Młodzież i dorośli pacjenci (12–56 lat) leczeni ICS	ICS QD vs ICS BID	31 lat	Zbadanie, czy dawkowanie QD jest związane z wyższym poziomem <i>compliance</i> w porównaniu ze schematem ≥BID
<b>Williams 2007 [99]</b>	OB	1064	Astma	Pacjenci w wieku 5-56 lat, którym wypisano przynajmniej jedną receptę na ICS (w czasie od 17.20.2005 do 1.06.2006) i poddani przynajmniej 3-miesięcznemu okresowi obserwacji	ICS	31,9 roku	Określenie powszechności zjawiska niewykupywania recept i powiązanych z nim czynników
<b>Woodcock 2013 [100]</b>	RCT	806	Astma	Młodzież i dorośli w wieku ≥12 lat z niekontrolowaną astmą, mimo zażywania średnich dawek ICS.	Furoinian flutykazonu + wilanterol (100/25 µg) vs propionian flutykazonu + salmeterol (250/50 µg)	42,9 roku	Porównanie skuteczności furoinianu flutykazonu i wilanterolu z propionianem flutykazonu i salmeterolem u pacjentów z niekontrolowaną astmą, mimo zażywania średnich dawek ICS

Badanie [ref]	Typ badania	Liczba pacjentów	Choroba	Populacja	Interwencja / porównanie / stosowane leki	Wiek [średnia]	Cel badania
Xiang 2016 [44]	OB	4223	Astma	Dzieci (2–16 lat) z potwierdzoną diagnozą astmy $\geq 3$ mies. przed badaniem i z objawami lub leczeniem przez $\geq 12$ mies. przed badaniem	ICS/LABA, ICS+LTRA $\pm$ inne, ICS/LABA+LTRA $\pm$ inne, ICS $\pm$ inne, LTRA $\pm$ inne	7,1 roku	Ocena kontroli astmy wśród dzieci chińskiego pochodzenia oraz identyfikacja czynników mających wpływ na kontrolę astmy
Yu 2011 [64, 80]	OB	23 494	POChP	Dorośli $\geq 40$ lat z POChP, u których przepisano $\geq 2$ recepty na długodziałające leki rozszerzające oskrzela w ciągu ostatnich 12 mies.	Stosowanie leków z użyciem kilku inhalatorów vs jednego inhalatora (LAMA, LABA, LABA/ICS)	66,0 lat	Porównanie stopnia <i>compliance</i> i <i>persistence</i> u pacjentów z POChP stosujących leki w wielu inhalatorach i w jednym inhalatorze
Zhong 2016 [45]	OB	4125	Astma	Dorośli ( $\geq 17$ lat)	ICS/LABA, ICS+LTRA $\pm$ inne, ICS/LABA+LTRA $\pm$ inne, ICS $\pm$ inne, LTRA $\pm$ inne	46,4 roku	Ocena kontroli astmy wśród dorosłych chińskiego pochodzenia oraz identyfikacja czynników mających wpływ na kontrolę astmy

bd – brak danych; BID – dawkowanie 2 x / dobę; ICS – wziewne kortykosteroidy; LABA – długodziałający  $\beta_2$ -agonista; LAMA – długodziałający antagonist receptoru muskarynowego; LI – inhibitory leukotrienu; LTRA - antagonist receptoru leukotrienu; OB – badanie obserwacyjne; PDC – odsetek dni z dostępem do leku; PLC – placebo; RCT – randomizowane badanie kliniczne; SABA – krótkodziałający  $\beta_2$ -agonista; SAMA - krótkodziałający antagonist receptoru muskarynowego; TID – dawkowanie 3 x / dobę; QD – dawkowanie 1 x / dobę; QID – dawkowanie 4 x / dobę

## A.2. Definicje stosowania się do zaleceń terapeutycznych

Badanie [ref]	Typ badania	Choroba	Populacja	Definicja <i>compliance</i>	Metoda pomiaru <i>compliance</i>
Agusti 2013 [82]	RCT	POChP	Dorośli $\geq 40$ lat palący $\geq 10$ paczek papierosów na rok	bd	Licznik dawek
Aubier 1999 [33]	RCT	Astma	Młodzież i dorośli $> 12$ lat, leczeni ICS w okresie 12 tygodni przed włączeniem do badania	Odsetek dawek zażytych w stosunku do przepisanych	Licznik dawek
Bauman 2002 [25]	OB	Astma	Dzieci (4–9 lat) mieszkające w centrach miast	Poziom <i>non-adherence</i> ; niski (wszystkie zalecenia spełnione), średni (1 zalecenie niespełnione), wysoki ( $> 1$ zlecenie niespełnione). Zalecenia: wykupienie recepty, podawanie leku we właściwy sposób, zakupienie sprzętu (waporyzatora, nebulizatora, pochłaniacza wilgoci, pikoflometru, filtru powietrza, pokrowca na materac)	Kwestionariusz wypełniany przez opiekunów



Badanie [ref]	Typ badania	Choroba	Populacja	Definicja <i>compliance</i>	Metoda pomiaru <i>compliance</i>
Belleudi 2016 [50]	OB	POChP	Dorośli (≥45 lat) hospitalizowani z powodu wystąpienia zaostrzenia POChP	PDC (stosunek liczby dni z dostępem do leku do liczby dni od wypisu ze szpitala do zakończenia okresu obserwacji) Regularne stosowanie ICS/LABA: $PDC_{LABA} \geq 75\%$ i $PDC_{ICS} \geq 75\%$ Okazjonalne stosowanie ICS/LABA: $PDC_{LABA}$ 0–75% lub $PDC_{ICS}$ 0–75% Regularne stosowanie LABA: $PDC_{LABA} \geq 75\%$ i $PDC_{ICS} = 0$ Okazjonalne stosowanie LABA: $PDC_{LABA}$ 0–75% i $PDC_{ICS} = 0$ Stosowanie leków innych niż LABA: $PDC_{LABA} = 0$	Analiza rejestrów aptecznych
Bender 2005 [28]	OB	Astma	Dzieci i dorośli (5–90 lat)	Liczba dni z dostępem do leku w czasie 1 roku	Analiza rejestrów aptecznych
Breekweldt-Postma 2007 [108]	OB	POChP	Dorośli >55 lat rozpoczynający leczenie	<i>Persistence</i> wyrażane przez PDC (wartość PDC ≥ 80% oznaczała kontynuację leczenia – <i>persistence</i> )	Analiza rejestrów aptecznych
Carls 2012 [53]	OB	Astma/POChP	Dorośli (18–64 lat)	PDC Dobry poziom <i>compliance</i> : PDC ≥ 80%	Analiza rejestrów aptecznych
Chapman 2017 [68]	OB	Astma	Dorośli (18–55 lat) przyjmujący ≥1 lek kontrolujący astmę	Wynik kwestionariusza MARS <3 pkt określono jako niski <i>compliance</i> (punkt odjęcia określono na podstawie 1/3 najgorszych uzyskanych wyników)	Kwestionariusz MARS
Chastek 2016 [83]	OB	Astma	Młodzież i dorośli ≥12 lat z przetrwałą lub ciężką astmą	PDC (odsetek dni z dostępem do leku w okresie 365 dni) Dobry poziom <i>compliance</i> : PDC ≥ 80%	Analiza rejestrów aptecznych
Chiu 2014 [69]	OB	Astma	Dorośli wymagający terapii kontrolującej astmę przez co najmniej 1 rok	Uzyskanie odpowiedniego wyniku MMAS-8: wysoki <i>compliance</i> : 8 pkt umiarkowany <i>compliance</i> : 6–<8 pkt niski <i>compliance</i> : <6 pkt	Kwestionariusz MMAS-8
Chrystyn 2014 [77]	OB	1443	Dorośli (≥40 lat) z paleniem tytoniu w wywiadzie	Stopień <i>compliance</i> oceniany przez lekarza w 5 stopniowej skali, w której 1 oznacza brak <i>compliance</i> , 5 całkowity <i>compliance</i>	Kwestionariusz
Corrao 2016 [70]	OB	Astma	Dorośli (18–40 lat) leczeni ICS	Zaprzestanie leczenia ICS, które określono na podstawie wykupywania recept dla odpowiedniej terapii	Analiza rejestrów aptecznych
Cramer 2007 [109]	OB	POChP	Dorośli pacjenci (>18 lat) leczeni preparatami wziewnymi w związku z POChP	PDC, <i>persistence</i> (odsetek pacjentów realizujących receptę w czasie 60 dni od wyczerpania się zapasu leków z poprzedniej recepty)	Analiza rejestrów aptecznych

Badanie [ref]	Typ badania	Choroba	Populacja	Definicja <i>compliance</i>	Metoda pomiaru <i>compliance</i>
Davis 2017 [6]	OB	13 657	Dorośli (≥40 lat) z POChP, rozpoczynający terapię budezonidem i formoterolem lub FSC	PDC (stosunek liczby dni z dostępem do leku przez liczbę dni okresu obserwacji badania). Prawidłowy <i>compliance</i> (PDC ≥0,8), łagodny <i>non-compliance</i> (≤0,5–0,8), umiarkowany <i>non-compliance</i> (≤0,3–0,5) wysoki <i>non-compliance</i> (<0,3)	Analiza rejestrów aptecznych
Delea 2008 [57]	OB	12 907	Dorośli z przepisanyymi dwiema receptami na terapię FSC (pierwsza recepta po 1 stycznia 2000 r.)	MPR (liczba dni, podczas których pacjent miał dostęp do leku w stosunku do liczby dni okresu leczenia). Prawidłowy <i>compliance</i> definiowano jako MPR ≥75%.	Analiza rejestrów aptecznych
Di Martino 2014 [85]	OB	POChP	Dorośli pacjenci wypisani ze szpitala ze zdiagnozowanym POChP pomiędzy styczniem 2006 a grudniem 2008	MPR (liczba dni z dostępem do leku w czasie trwania badania na podstawie dobowej dawki leku (DDD) w stosunku do liczby dni okresu obserwacji) <i>Compliance</i> zdefiniowano jako MPR ≥75%, <i>non-compliance</i> w przypadku MPR: <75	Analiza rejestrów aptecznych
Ding 2017 [7]	OB	3672	Dorośli leczeni zgodnie ze zmodyfikowanymi wytycznymi GOLD 2014	Kwestionariusz MMAS-8, stopień <i>compliance</i> przypisywany do 1 z 3 kategorii: wysoki, umiarkowany, niski	Kwestionariusz MMAS-8
ECHRS (Cerveri 1999) [86]	OB	Astma	Dorośli (20–44 lat)	Odpowiedź twierdząca na pytanie, czy pacjent przyjmuje wszystkie leki spośród przepisanych w związku z astmą	Kwestionariusz wypełniany przez pacjenta
Elkout 2012 [71]	OB	Astma	Dzieci (0–18 lat)	MPR (liczba dni, podczas których pacjent miał dostęp do leku w stosunku do liczby dni okresu obserwacji); właściwy poziom <i>compliance</i> : MPR 80–120%	Analiza rejestrów aptecznych
Feehan 2015 [30]	OB	Astma	Dorośli i dzieci	PDC (odsetek dni z dostępem do leku w okresie 180 dni) i MPR (liczba dni, podczas których pacjent miał dostęp do leku podzielona przez liczbę dni pomiędzy pierwszym i ostatnim napełnieniem inhalatora). Zadawalający <i>compliance</i> PDC lub MPR ≥80%	Analiza rejestrów aptecznych
Friedman 2010 [87]	OB	Astma	Młodzież i dorośli (12–25 lat) z łagodną formą astmy	PDC (odsetek dni z dostępem do leku w okresie 365 dni), liczba wykupionych recept	Analiza rejestrów aptecznych
GAPP [72–74]	OB	Astma	Dorośli i ich lekarze oraz opiekunowie dzieci i ich lekarze	Odsetek czasu, przez jaki pacjent zażywa leki zgodnie z zaleceniami lekarza	Kwestionariusze wypełniane przez pacjentów, opiekunów oraz lekarzy
Godard 2005 [26]	OB	Astma	Dorośli i dzieci	Całkowity <i>compliance</i> – przyjęcie wszystkich dawek w ciągu 3 dni; niecałkowity <i>compliance</i> – pominięcie co najmniej 1 dawki w ciągu 3 dni	Kwestionariusz wypełniany przez pacjenta
Halpern 2011 [79]	OB	POChP	Dorośli ≤40 lat	MPR (liczba dni z dostępem do leku w czasie trwania okresu obserwacji); dobry poziom <i>compliance</i> : MPR ≥ 80%	Analiza rejestrów aptecznych

Badanie [ref]	Typ badania	Choroba	Populacja	Definicja <i>compliance</i>	Metoda pomiaru <i>compliance</i>
Hederos 2005 [78]	RCT	Astma	Dzieci (3 miesiące–6 lat)	Odsetek zażytych leków w stosunku do leków przepisanych; akceptowalne <i>compliance</i> : 50–150%; niskie <i>compliance</i> : <50%	Dzienniczki prowadzone przez rodziców oraz ważenie inhalatorów
Herndon 2012 [27]	OB	Astma	Dzieci w wieku 2–18 lat	MPR (odsetek dni z dostępem do leku w okresie 365 dni) MPR $\geq$ 50% – grupa pacjentów z wysokim <i>compliance</i>	Analiza rejestrów aptecznych
Hoshino 2014 [88]	RCT	POChP	Dorośli w wieku $\geq$ 40 lat palący >10 paczek papierosów na rok	bd	Kwestionariusz wypełniany przez pacjenta
INSPIRE (Partridge 2006) [89]	OB	Astma	Dorośli $\geq$ 16 lat	Zażywanie leków zgodnie z zaleceniami	Kwestionariusz wypełniany przez pacjenta
Ismaila 2014a [31]	OB	Astma	Dorośli i dzieci ( $\geq$ 12 lat) leczeni flutykazonem/salmeterolem	MPR (odsetek dni z dostępem do leku). Prawidłowy <i>compliance</i> zdefiniowano jako MPR $\geq$ 80%. <i>Persistence</i> zdefiniowany jako posiadanie recepty bez przerwy większej niż 30 dni	Analiza rejestrów aptecznych
Ismaila 2014b [49]	OB	23 707	Dorośli ( $\geq$ 40 lat) stosujący LAMA (TIO) i/lub FSC	MPR (odsetek dni z dostępem do leku). Prawidłowy <i>compliance</i> zdefiniowano jako MPR $\geq$ 80%. <i>Persistence</i> zdefiniowany jako brak przerwy ( $\geq$ 30 dni) pomiędzy kolejnym wykupieniem recepty.	Analiza rejestrów aptecznych
Kang 2018 [8]	OB	Astma	Dorośli $\geq$ 20 lat	MPR (łączna liczba dni z dostępem do leku podzielona przez liczbę dni pomiędzy pierwszym i ostatnim wykupieniem leku) wysoki <i>compliance</i> : MPR $\geq$ 50% umiarkowany <i>compliance</i> : MPR 20–49% niski <i>compliance</i> : MPR <20%	Analiza rejestrów aptecznych
Kim 2018 [55]	OB	POChP	Dorośli $\geq$ 40 lat	MPR: odsetek dni z dostępem do leków wziewnych w okresie obserwacji badania. Dobry <i>compliance</i> definiowany jako MPR $\geq$ 80%.	Analiza rejestrów aptecznych
Krishnan 2012 [90]	RCT	Astma	Dzieci (5–12 lat)	Odsetek przyjętych dawek leku w stosunku do przepisanych	Licznik dawek, dzienniczki wypełniane przez opiekunów
LHS (Nides 1993, Rand 1995) [91, 92]	RCT	POChP	Dorośli 35–60 lat, aktywnie palący	Średnia dzienna dawka leku (ważenie inhalatora, licznik dawek). Jeśli pacjent raportował używanie inhalatora $\geq$ 2 razy dziennie, to jego poziom <i>compliance</i> był uznawany za satysfakcjonujący.	Licznik dawek, kwestionariusz wypełniany przez pacjenta oraz ważenie inhalatora (Nides 1993); kwestionariusz wypełniany przez pacjenta oraz ważenie inhalatora (Rand 1995)

Badanie [ref]	Typ badania	Choroba	Populacja	Definicja <i>compliance</i>	Metoda pomiaru <i>compliance</i>
<b>LIAISON (Braido 2016) [5]</b>	OB	Astma	Dorośli	Uzyskanie odpowiedniego wyniku MMAS-4: Umiarkowany <i>compliance</i> : 1–2 pkt Niski <i>compliance</i> : 3–4 pkt	Kwestionariusz MMAS-4
<b>Makhinova 2015 [29]</b>	OB	Astma	Dorośli i dzieci (5–63 lat)	PDC (stosunek liczby dni z dostępem do leku do liczby dni okresu obserwacji badania) Prawidłowy <i>compliance</i> PDC $\geq 50\%$	Analiza rejestrów aptecznych
<b>Martinez 2013 [93]</b>	RCT	POChP	Dorośli w wieku $\geq 40$ lat palący $\geq 10$ paczek papierosów na rok	Non-compliance definiowane jako niewypełnienie wszystkich zapisów w dzienniczku w ciągu przynajmniej 4 z 7 dni. Możliwość wykluczenia pacjenta z badania, jeżeli <i>compliance</i> wynosiło $< 80\%$ lub $> 120\%$	Dzienniczki wypełniane przez pacjentów
<b>Nolte 2016 [94]</b>	RCT	Astma	Młodzież i dorośli $\geq 12$ lat	bd	Kwestionariusze wypełniane przez pacjentów
<b>Olszanecka-Gilanowicz 2014 [37]</b>	OB	Astma/POChP	Dorośli w wieku $\geq 18$ lat przyjmujący terapię złożoną w inhalatorze Fantastimo w ciągu co najmniej 14 dni przed włączeniem do badania	Uzyskanie wyniku MMAS-8 $\leq 4$ pkt.	Kwestionariusz MMAS-8
<b>Papi 2018 [75]</b>	OB	Astma	Dorośli $\geq 18$ lat	MPR: stosunek zrealizowanych recept na ICS do liczby przewidywanych recept w danym okresie czasu / Kwestionariusz MARS ( <i>Medication Adherence Rating Scale</i> ). Dobry <i>compliance</i> definiowany jako MPR $> 80\%$ oraz dobry wynik na podstawie MARS	Analiza rejestrów aptecznych / kwestionariusz wypełniany przez pacjenta
<b>Perrin 2010 [95]</b>	RCT	Astma	Młodzież i dorośli (16–65 lat) stosujący stałe dawki ICS z/lub bez LABA w osobnym inhalatorze	Odsetek dawek przyjętych w porównaniu do przepisanych	Licznik dawek
<b>Price 2010 [34]</b>	RCT	Astma	Młodzież w wieku $\geq 12$ lat i dorośli, pacjenci z łagodną lub średnio-ciężką postacią astmy	Odsetek dawek przyjętych w porównaniu do przepisanych	Licznik dawek, kwestionariusze wypełniane przez pacjentów
<b>PRISMA (Terzano 2012) [46]</b>	OB	Astma	Dorośli z astmą niekontrolowaną lub z częściowo kontrolowaną	bd	Ocena lekarza
<b>Rand 2007 [35]</b>	RCT	Astma	Młodzież i dorośli pacjenci (wiek 15–85 lat) z łagodną postacią przewlekłej astmy	Odsetek leków przyjętych w stosunku do przepisanych	Licznik dawek
<b>Sadatsafavi 2012 [76]</b>	OB	Astma	Młodzież i dorośli (12–45 lat), którzy wykupili przynajmniej 3 recepty na leki na astmę	Regularny dostęp do leków – realizacja recepty przynajmniej raz na 4 miesiące w ciągu 12 miesięcy poprzedzających włączenie do badania	Analiza rejestrów aptecznych

Badanie [ref]	Typ badania	Choroba	Populacja	Definicja <i>compliance</i>	Metoda pomiaru <i>compliance</i>
Sicras-Mainar 2017 [58]	OB	Astma	Dorośli i młodzież (≥15 lat) leczeni ICS	MPR (łączna liczba dni z dostępem do leku podzielona przez liczbę dni pomiędzy pierwszym i ostatnim wykupieniem leku), prawidłowy <i>compliance</i> : MPR ≥80% niski <i>compliance</i> : MPR <80%	Analiza rejestrów aptecznych / kwestionariusz (analiza dodatkowa)
Simoni-Wastila 2012 [56]	OB	POChP	Dorośli, którzy otrzymali przynajmniej 2 recepty na ≥1 lek na POChP	PDC (liczba dni z dostępem do któregośkolwiek leku na POChP/czas trwania terapii tym lekiem); dobry poziom <i>compliance</i> : PDC ≥ 80%	Analiza rejestrów aptecznych
Stanford 2019 [62]	OB	Astma	Dorośli (≥18 lat) leczeni budesonidem/formoterolem lub flutykazonem i wilanterolem objęci ubezpieczeniem zdrowotnym przez okres ≥15 mies.	PDC (liczba dni z dostępem do leku podzielona przez liczbę dni obserwacji dla każdego z pacjentów); <i>persistence</i> (czas od pierwszego wykupienia leku do zaprzestania realizowania recept rozumianego jako przerwa ≥45 dni w wykupywaniu recepty w aptece lub ≥115 w przypadku zamówienia mailowego)	Analiza rejestrów aptecznych
Suissa 2002 [51]	OB	Astma	Dzieci, młodzież, dorośli (5–44 lata)	Regularność dostępu do leku; pacjenci, którzy nabywali przynajmniej jedno opakowanie leku na kwartał byli klasyfikowani jako regularnie zażywający leki	Analiza rejestrów aptecznych
Tamura 2007 [96]	OB	Astma/POChP	Pacjenci z astmą lub POChP oraz opiekunowie dzieci z astmą	Zaznaczenie odpowiedzi: „przyjmowanie leków w sposób zalecony przez lekarza”	Kwestionariusz wypełniany przez pacjenta
Taylor 2014 [111]	OB	292 738	Dorośli i młodzież (12–65 lat)	PPR (odsetek dni w ciągu roku kalendarzowego, w których były przepisane leki ICS)	Analiza rejestrów aptecznych
Teach 2015 [32]	RCT	Astma	Dzieci (6–17 lat) z niedawnym ≥1 zaostrzeniem astmy	bd	Licznik dawek, kwestionariusze wypełniane przez pacjentów
Toy 2011 [52]	OB	POChP	Dorośli	PDC (odsetek dni z dostępem do leku)	Analiza rejestrów aptecznych
Vestbo 2009 [48]	RCT	POChP	Dorośli (40-80 lat), nieleczeni wcześniej lekami zwykle przepisywanymi w związku z POChP	Średni odsetek przyjętych leków; dobry poziom <i>compliance</i> : >80%	Licznik dawek
Vetrano 2017 [76]	OB	POChP	Dorośli ≥18 r.ż. stosujący LABA, ISC lub LABA+ISC w okresie między styczniem 2002 a grudniem 2012	PDC (odsetek dni z dostępem do leku), nieodpowiedni <i>compliance</i> PDC <80 %	Analiza rejestrów aptecznych
Wedzicha 2007 [98]	RCT	POChP	Dorośli (40–80 lat) palący ≥10 paczek papierosów na rok	bd	Licznik dawek
Wells 2013 [59]	OB	Astma	Młodzież i dorośli pacjenci (12–56 lat) leczeni ICS	CMA łączna liczba dni z dostępem do leku podzielona przez liczbę dni pomiędzy poszczególnymi wykupieniami leku	Analiza rejestrów aptecznych

Badanie [ref]	Typ badania	Choroba	Populacja	Definicja <i>compliance</i>	Metoda pomiaru <i>compliance</i>
<b>Williams 2007 [99]</b>	OB	Astma	Pacjenci w wieku 5–56 lat, którym wypisano przynajmniej jedną receptę na ICS (w czasie od 17.20.2005 do 1.06.2006) i przynajmniej 3-miesięcznym okresem obserwacji	CMA (liczba dni z ciągłym dostępem do leku podzielona przez liczbę dni okresu obserwacji)	Analiza rejestrów aptecznych
<b>Woodcock 2013 [100]</b>	RCT	Astma	Młodzież i dorośli w wieku $\geq 12$ lat	bd	Licznik dawek
<b>Xiang 2016 [44]</b>	OB	Astma	Dzieci (2–16 lat)	Analiza rejestru aptecznego przez lekarza w ostatnich 3 miesiącach, klasyfikacja do 4 poziomów: całkowity <i>compliance</i> ( $\geq 90\%$ ), dobry <i>compliance</i> (70–89%), niski <i>compliance</i> (50–69%), brak <i>compliance</i> ( $< 50\%$ )	Analiza rejestrów aptecznych
<b>Yu 2011 [64, 80]</b>	OB	POChP	Dorośli $\geq 40$ lat z POChP, u których przepisano $\geq 2$ recepty na długodziałające leki rozszerzające oskrzela w ciągu ostatnich 12 mies.	PDC: <u>dla terapii w jednym inhalatorze</u> : liczba dni z dostępem do leku w ciągu roku podzielona przez 365 dni; <u>dla terapii w kilku inhalatorach</u> : najmniejsza liczba dni z dostępem do któregośkolwiek ze stosowanych leków w okresie 1 roku podzielona przez 365 dni. Prawidłowy <i>compliance</i> : PDC $\geq 0,8$	Analiza rejestrów aptecznych
<b>Zhong 2016 [45]</b>	OB	Astma	Dorośli ( $\geq 17$ lat)	Analiza rejestru aptecznego przez lekarza w ostatnich 3 miesiącach, klasyfikacja do 4 poziomów: całkowity <i>compliance</i> ( $\geq 90\%$ ), dobry <i>compliance</i> (70–89%), niski <i>compliance</i> (50–69%), brak <i>compliance</i> ( $< 50\%$ )	Analiza rejestrów aptecznych

ACQ – ang. *Asthma Compliance Questionnaire*; bd – brak danych; CMA – ang. *Continuous, multiple-interval measure of medication availability*; CMG – ang. *Continuous, multiple-interval measure of medication gaps*; ICS - wziewne kortykosteroidy; MPR – współczynnik przyjmowania leku (ang. *Medication Possession Ratio*); PDC – *Proportion of Days Covered*; OB. – badanie obserwacyjne; RCT – randomizowane badanie kliniczne; SABA - krótkodziałający  $\beta_2$ -agonista; SAMA – krótkodziałający antagonist receptoru muskarynowego.