

## **Pengaruh Ketaatan Terapi Pasien pada Luaran Penyakit Terkait Kardiovaskular**

**Rita Suhadi**

Fakultas Farmasi Universitas Sanata Dharma, Yogyakarta, Indonesia

### **Abstrak**

Ketaatan terapi jangka panjang adalah perilaku pasien dalam penggunaan obat, pengaturan diet, dan/atau perubahan pola hidup sebagai hasil persetujuan pasien terhadap rekomendasi penyedia layanan kesehatan. Persistensi terapi merupakan keberlanjutan terapi meliputi durasi pasien tidak meninggalkan terapinya. Ketaatan terapi pasien dipengaruhi oleh faktor sistem kesehatan, pasien, sosioekonomi, terapi, dan kondisi penyakit. Artikel ini bertujuan untuk mengevaluasi penelitian-penelitian terkait ketaatan terapi yang meliputi definisi, prevalensi, faktor-faktor, intervensi untuk ketaatan, dan dampak ketaatan terhadap luaran terapi. Penelitian-penelitian yang diulas dipilih secara *purposive* dari *database* jurnal dan situs *website* terpercaya. Berdasarkan hasil ulasan ditemukan bahwa intervensi nonfarmakologi tidak konsisten hasilnya terhadap peningkatan ketaatan, demikian juga dampak ketaatan terhadap luaran terapi hasilnya bervariasi mulai dari tidak berefek sampai dengan efek ringan dan kuat. Luaran ketaatan meskipun tidak pasti, peningkatan ketaatan tetap diperlukan untuk memastikan obat digunakan dan bekerja dengan baik pada pasien. Hasil positif ketaatan yang ditemukan misalnya pasien yang taat akan mengalami perbaikan prognosis pada pasien hipertensi. Ketidaktaatan terapi pasien dapat meningkatkan kematian, lebih banyak pasien terpaksa masuk rumah sakit, dan memerlukan tambahan biaya terapi yang lebih besar.

**Kata kunci:** Intervensi nonfarmakologi, ketaatan terapi, luaran terapi, persistensi terapi

## **The Effect of Patient Medication Adherence on the Outcome of Cardiovascular-Related Diseases**

### **Abstract**

Long-term adherence is affected by the patient behavior to medicine administration, diet management, and/or life-style changes as the result of the patients' concordance to the health-providers' recommendations. Therapy persistence is defined as the medication sustainability of the patients or the duration without discontinuation of the therapy. Patients' medication adherence is affected by health care system, patients, socioeconomics, therapies, and disease condition factors. This article aimed to evaluate the studies on medication adherence including the definition, prevalence, affecting factors, intervention to increase adherence, and the outcome therapy due to adherence. Purposive method was performed to select the articles from reliable journal database and websites. The result showed that there was inconsistent result of nonpharmacological intervention to enhance the medication adherence; the effect of adherence on therapeutic outcome was found from no and mild effect to intense effect. Though the effect of adherence on therapeutic outcome was inconsistent, efforts to increase adherence should be implemented to ensure that the patients get appropriate administration of the medicine. Medication adherence improved prognosis among hypertensive patients, meanwhile nonadherence increased the patients' mortality rate, hospital admission, and cost of therapy.

**Key words:** Medication adherence, nonpharmacological intervention, therapy outcome, therapy persistence

**Korespondensi:** Dr. Rita Suhadi, M.Si., Apt., Fakultas Farmasi Universitas Sanata Dharma, Yogyakarta, Indonesia  
*email:* ritasuhadi@usd.ac.id

Naskah diterima: 26 Juni 2014, Diterima untuk diterbitkan: 10 September 2014, Diterbitkan: 1 Desember 2014

## Pendahuluan

“Drugs don’t work in patients who don’t take them.” C. Everett Koop, MD

Sejak ilmuan Hippocrates pertama kali mengamati efek obat racikannya pada pasien yang meminum obat dan yang tidak minum<sup>1</sup>, banyak penelitian yang menghubungkan ketaatan dengan luaran (*outcome*) terapi penyakit kronis telah dilakukan. Meskipun penelitian ketaatan tidak secara konsisten menunjukkan bahwa ketaatan menurunkan kejadian kardiovaskular secara bermakna, beberapa penelitian menyatakan ketaatan pada pasien hipertensi bermanfaat untuk luaran terapi yang lebih baik.

Artikel ini bertujuan untuk mengulas ketaatan terapi khususnya dampak ketaatan terhadap luaran terapi dari jurnal-jurnal yang terandalkan. Topik yang dibahas antara lain pengertian, prevalensi, alasan ketidaktaatan, dan intervensi untuk ketaatan, serta ulasan pengaruh ketaatan terhadap luaran terapi pada penyakit terkait kardiovaskular. Penyakit yang terkait dengan kardiovaskular meliputi hipertensi, diabetes melitus, serta penyakit jantung lainnya. Ketaatan yang dimaksud pada artikel ini adalah persistensi pasien penyakit kronis terkait kardiovaskular dalam melakukan terapi jangka panjang bukan ketaatan dalam mematuhi aturan penggunaan obat.

Artikel ketaatan ini dapat digunakan oleh farmasis khususnya farmasis klinis dalam pelayanan kefarmasian pada pasien terkait penyakit kardiovaskular. Pemahaman mengenai alasan ketidaktaatan dan pengaruh ketaatan terhadap luaran terapi kardiovaskular diharapkan dapat meningkatkan kontribusi farmasis dalam pemberian motivasi kepada pasien. Hal ini bertujuan untuk mencapai luaran terapi penyakit kardiovaskular yang lebih baik, misalnya untuk mencapai target tekanan darah (TD).

Luaran penyakit terkait kardiovaskular

dipengaruhi oleh pencapaian target dalam terapi. Pencapaian target dalam terapi penyakit kardiovaskular misalnya hipertensi melibatkan multifaktor, antara lain faktor sistem layanan kesehatan, pasien, dan pemberi pelayanan kesehatan. Faktor pasien dan pemberi pelayanan kesehatan memiliki pengaruh yang lebih kuat terhadap luaran terapi.<sup>2,3</sup> Ketaatan terapi merupakan faktor terpenting dari faktor yang terkait dengan pasien.<sup>2-4</sup> Ketaatan terapi pada beberapa penelitian dinyatakan sebagai keberlanjutan terapi atau dinamakan persistensi terapi. Persistensi dinyatakan sebagai tingkat persistensi atau *persistent rate*, yaitu proporsi pasien per bulan yang tidak meninggalkan terapi yang digunakan.<sup>5</sup>

Ketaatan yang buruk memperparah luaran terapi yang bersifat negatif dan meningkatkan biaya terapi keseluruhan.<sup>6</sup> Secara umum ketaatan pasien berhubungan dengan pilihan obat, karakteristik pasien, sosiodemografi, dan tersedianya sumber daya pembiayaan terapi.<sup>7-10</sup>

Artikel ini merupakan hasil ulasan terhadap penelitian-penelitian yang berkaitan dengan ketaatan. Penelitian-penelitian yang digunakan berasal dari penelusuran *database* jurnal dan *website* yang terandalkan terutama dari Pubmed, sumber lainnya adalah Science Direct (Elsevier), Springerlink, dan Cochrance. Kata kunci dalam pencarian jurnal adalah *adherence*, *compliance*, dan *outcome*, selanjutnya ditambahkan kata *hypertension*, *diabetes*, dan *cardiovascular*. Artikel diseleksi secara *purposive sampling* dengan beberapa pembatas untuk memperoleh penelitian 10 tahun terakhir, penelitian pada manusia, penelitian dengan artikel yang dapat diakses secara penuh, dan berbahasa Inggris (kecuali untuk jurnal nasional).

Penyakit kardiovaskular dalam artikel ini antara lain hipertensi, diabetes melitus, hiperlipidemia, dan *coronary artery diseases* (CAD). Pada artikel ini, *systematic review*

tidak memungkinkan untuk dilakukan karena jurnal yang dievaluasi sangat heterogen baik subjek maupun metodenya. Analisis pada artikel ini dilakukan secara deskriptif.

### Pengertian Ketaatan

Ketaatan merupakan kualitas pasien dalam penggunaan obat yang diresepkan. Ketaatan dalam Bahasa Inggris menggunakan istilah *compliance*, *adherence*, dan *concordance* yang mengandung perbedaan makna secara filosofis.<sup>11</sup> *Adherence* dan *compliance* pada awalnya diartikan sebagai perilaku pasien mengikuti perintah atau instruksi secara pasif dalam penggunaan obat yang diberikan oleh penulis resep. Pengertian ini bertentangan dengan prinsip bahwa terapi adalah hasil keputusan dua pihak antara dokter dan pasien. Selain itu penggunaan istilah medis ini dirasa kurang memadai dalam menangani pasien kronis dan istilah instruksi memberi kesan pasien bersifat pasif serta bertentangan dengan kolaborasi yang aktif dalam proses terapi.<sup>12,13</sup>

Ketaatan terapi jangka panjang mempunyai pengertian tingkatan perilaku pasien dalam penggunaan obat, pengaturan diet, dan/atau perubahan pola hidup yang merupakan hasil persetujuan pasien atas rekomendasi yang diberikan penyedia pelayanan kesehatan.<sup>13</sup> Pengertian *adherence* lainnya yaitu tingkatan pasien dalam menggunakan obat sesuai dengan yang diresepkan oleh penyedia jasa kesehatannya.<sup>1</sup>

*Concordance* merupakan persetujuan pasien (*informed-consent*) terhadap terapi yang dilakukan berdasarkan pemahaman pasien terhadap tujuan terapi, negosiasi, penerimaan, dan komitmen pasien terhadap terapi tersebut.<sup>12</sup> Ketidaktaatan terapi berbeda dengan berhenti terapi (*discontinuation*) yang berarti terapi yang dilakukan berhenti sama sekali.<sup>11</sup> Pasien yang tidak berhenti terapi disebut *persistent*.

### Metode untuk Mengukur Ketaatan Terapi Pasien

Pengukuran dalam ketaatan pasien dilakukan dengan beberapa metode baik secara langsung maupun tidak langsung. Teknik yang secara langsung misalnya menghitung jumlah unit obat yang tersisa dan yang secara tidak langsung misalnya dengan mengukur perubahan kadar obat dalam darah. Masing-masing metode memiliki kelebihan dan kelemahan.<sup>1</sup> Sampai saat ini belum ada standar yang pasti untuk menetapkan parameter ketaatan. Model perhitungan ketaatan terapi diantaranya adalah *mean possession ratio* (MPR)<sup>14</sup> dan *proportion of days covered with medicine* (PDC).<sup>15</sup>

Parameter MPR adalah rasio jumlah hari yang mendapat obat yang sebenarnya dibagi jumlah hari yang seharusnya mendapat obat ditambah dengan jumlah hari mendapat obat pada peresepan terakhir dalam persen.<sup>14</sup> Perbedaan MPR dan PDC terletak pada faktor penyebut, PDC menggunakan periode dari mulai terapi sampai dengan selesainya observasi penelitian dan MPR menggunakan saat dimulai penelitian sampai peresepan terakhir ditambah jumlah hari mendapat obat pada saat peresepan terakhir. Bila pasien hipertensi menggunakan 2 atau lebih macam obat maka nilai skor ketaatan adalah rata-rata dari semua obat tersebut. Batasan seorang pasien dikategorikan taat bila mempunyai MPR atau PDC di atas 80% tanpa ada proses *discontinuation* atau berhenti terapi lebih dari 60 hari.<sup>14,15</sup>

Penggunaan rumus tersebut di atas pada jurnal lainnya sering kali tidak konsisten bahkan terbalik pengertian PDC dan MPR. Versi lain ketaatan disebut sebagai parameter *Days to Therapy Discontinuation*, dan PDC disebut sebagai MPR, sedangkan PDC adalah proporsi pasien dalam persentase (%) yang memiliki masing-masing tingkat ketaatan untuk golongan yang dipelajari selama

periode pengamatan.<sup>16</sup>

*Persistence* adalah durasi waktu seorang pasien bertahan dengan terapi setelah peresepan pertama kali atau *the index date*.<sup>14</sup> *Persistent rate* adalah proporsi pasien yang tidak meninggalkan terapinya dihitung dari bulan berikut setelah bulan indeks atau pertama kali menebus resep obat yaitu bulan ke-2, 3, 4, dan seterusnya sampai periode observasi.<sup>5,16</sup>

### Prevalensi Ketidaktaatan Pasien

Penyakit terkait kardiovaskular misalnya hipertensi umumnya tidak dapat disembuhkan tetapi sebagian besar pasien hipertensi dapat dikendalikan tekanan darahnya dengan terapi yang sesuai. Terapi yang dimaksud meliputi terapi obat maupun dengan perubahan pola hidup. Meskipun antihipertensi tersedia cukup banyak, hasil survei menunjukkan hanya 32% dari subjek terdiagnosis hipertensi yang menggunakan antihipertensi dan hanya 9% diantaranya yang memiliki TD terkendali.<sup>17</sup> Laporan dari WHO menyebutkan di negara maju hanya 50% pasien yang meminum >80% MPR atau PDC obat hipertensi yang diresepkan, sedangkan negara berkembang jauh lebih rendah, sebagai contoh ketaatan pasien hipertensi berturut-turut di China, Gambia, Scyhelles adalah sebesar 43%; 27%; dan 26%.<sup>13</sup> Survei ketaatan penggunaan antihipertensi pasien rawat jalan di komunitas pada suatu Apotek di Indonesia ditemukan baru 50% subjek yang taat dengan nilai *medication possession ratio* (MPR) di atas 80%.<sup>18</sup>

### Alasan Ketidaktaatan

Faktor-faktor pasien yang terkait dengan luaran terapi meliputi umur, jenis kelamin, komorbiditas, pandangan pasien penyakit dan pengobatannya, depresi, pengetahuan tentang kesehatan (*health literacy*), komorbiditas,

motivasi pasien, ketaatan, dan faktor lainnya. Di bagian sebelumnya telah diketahui faktor pasien yang paling berpengaruh adalah faktor ketaatan dan faktor ini memengaruhi faktor lainnya.<sup>2</sup> Alasan ketidaktaatan terbesar yang disengaja adalah timbulnya masalah *Adverse Drug Reactions* (ADR) dengan terapi (28,7%) dan yang tidak disengaja adalah faktor lupa 30–33,7%.<sup>1,19</sup> Ketaatan pasien selama penelitian sering terlihat tinggi karena perhatian dan seleksi pasien, sebenarnya ketaatan pasien baru mencapai 43–78% pada kondisi penyakit kronis.<sup>1</sup> Faktor ketaatan dibagi dalam lima dimensi yaitu sistem kesehatan, pasien, sosial/ekonomi, terapi, dan kondisi (penyakit).<sup>13</sup> Deskripsi dimensi-dimensi ketaatan beserta dengan beberapa penelitian terkait dimensi tersebut dipaparkan berikut ini:

1. Dimensi sistem kesehatan termasuk faktor hubungan yang kurang baik dengan penyedia pelayanan kesehatan dan kurangnya cakupan oleh asuransi. Program asuransi kesehatan pada beberapa penelitian berhasil meningkatkan ketaatan dan pada beberapa kasus menurunkan luaran negatif<sup>20–24</sup>, sebagai contoh adalah pasien rawat jalan yang memiliki asuransi kesehatan mempunyai akses pelayanan kesehatan yang lebih baik, terapi yang memadai mengurangi komplikasi dan kemungkinan masuk rumah sakit yang mahal harganya.<sup>25</sup>
2. Dimensi pasien yang meliputi diantaranya jenis kelamin, umur, dan ras. Beberapa penelitian terkait dimensi ini sebagai berikut:
  - a. Pengamatan pada 1698 pasien DM dengan asuransi tahun 2002 memiliki nilai MPR total  $0,77 \pm 0,26$  dan berbeda bermakna berdasarkan jenis kelamin ( $p < 0,001$ ) tetapi tidak untuk faktor umur.<sup>26</sup>
  - b. Kebalikan dengan penelitian pada bagian 2.a., umur pasien memberikan

- pengaruh signifikan dan jenis kelamin tidak memberikan pengaruh yang signifikan.<sup>9</sup> Penelitian lain menyatakan bahwa umur 55–64 tahun memiliki ketaatan terbaik diikuti 65–74 tahun dan 45–54 tahun; laki-laki lebih taat.<sup>27</sup>
- c. Baik ras dan jenis kelamin tidak berpengaruh terhadap ketaatan OR pria 0,9 (0,8–1,21); obat >3 jenis OR 0,27 (0,10–6,72).<sup>28</sup>
  - d. Penelitian yang dilakukan pada subjek dewasa (n=1806), ras hitam (n=467) memiliki ketaatan yang lebih rendah pada tahun pertama observasi (72 banding 78% p<0,0001).<sup>29</sup>
3. Dimensi sosioekonomi, yaitu rendahnya pengetahuan (*literacy*) kesehatan, biaya terapi tinggi, dan dukungan sosial yang buruk.
- a. Penelitian ketaatan pasien terkait kardiovaskular (dari 4 perusahaan asuransi n=1549); ketaatan rendah terkait dengan pengetahuan kesehatan yang rendah memiliki nilai OR 1,37 (1,08–1,74) meskipun simpulan ini belum konklusif.<sup>28</sup>
  - b. Pasien yang persisten hanya terhadap salah satu obat mempunyai kebutuhan, keyakinan akan keseriusan penyakit, pengetahuan yang lebih baik, dan kepedulian terhadap ADR lebih baik pada obat persisten dibandingkan yang tidak persisten.<sup>30</sup>
  - c. Faktor pembiayaan memengaruhi ketaatan, semakin besar *copayment* (tanggung biaya dibayar pasien) maka semakin besar pula kegagalan terapi pada pasien diabetes melitus.<sup>23</sup> Penelitian lainnya yang mengamati pengaruh *copayment* sebagai berikut: *copayment* untuk obat generik \$11; obat dalam daftar \$25; dan obat yang tidak ada dalam daftar \$43; peserta asuransi *Medicare* membayar lebih banyak \$25–60 untuk obat paten daripada obat generik; dan terapi yang dimulai dengan obat generik akan meningkatkan ketaatan sebesar 12,6%. Pasien tanpa *copayment* akan meningkatkan ketaatan pada seluruh indikasi observasi yang meliputi DM, hiperkolesterolemia, kejang, hipertensi, dan hipotiroid sedangkan peresepan obat generik yang ada *copayment* hanya mampu meningkatkan ketaatan diantara dua dari lima kondisi yaitu DM dan hiperkolesterolemia.<sup>8</sup>
- d. *Discontinuation rate* pada kelompok *copayment* terendah 55% (<\$10) ke 67% untuk *copayment* >\$30, setiap kenaikan *copayment* \$10 meningkatkan 26% kegagalan terapi diabetes oral p<0,000123.
  - e. Paradoks terjadi, obat yang lebih murah (thiazide) akan lebih jarang digunakan dibandingkan obat mahal, bahkan obat yang mahal dapat lebih meningkatkan ketaatan.<sup>31</sup> Penelitian lain menyatakan bahwa ketaatan terhadap diuretika lebih rendah secara signifikan.<sup>5</sup>
  - f. Pengamatan pada *database* peserta asuransi komersial di Amerika Serikat (n=83.393) selama 9 bulan menunjukkan *copayment* memiliki korelasi terbalik dengan ketaatan pada kelompok yang memiliki ketaatan rendah, tetapi berkorelasi lemah pada subjek ketaatan tinggi.<sup>9</sup>
4. Dimensi terapi terutama pada terapi yang kompleks dan adanya ADR.
- a. *Persistence rate* dipengaruhi oleh jenis sediaan yang diobservasi selama 2 tahun untuk *Beta Blocker* (BB), *Calcium Channel Blocker* (CCB), *Angiotensin Receptor Blockers* (ARB), dan *Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors* (ACEI) vs diuretik



- berturut-turut 69,3; 64,3; 60,9; 58,9; dan 52,8%. Diuretik secara signifikan lebih rendah *persistence ratenya* ( $p < 0,01$ ). Pasien dengan ketaatan sebesar 80% berturut-turut 64,9%; 65,0%; 64,2%; 60,3%; 50,9% untuk ACEI, ARB, CCB, BB, dan diuretik.<sup>5</sup>
- b. Pasien dengan terapi hipertensi sehari sekali lebih taat daripada pasien yang meminum obat sebanyak 3–4 kali.<sup>1</sup>
- Studi kohort pada 48212 pasien, terapi dengan *fixed dose combination* (FDC) ARB atau ACEI atau BB/HCT kenyataannya meningkatkan ketaatan dibandingkan HCT monoterapi.<sup>16</sup>
5. Dimensi kondisi pasien
    - Dimensi dalam kondisi pasien terutama menyangkut penyakit pasien, pasien tanpa gejala, dan status gangguan fisik pasien.
      - a. Pasien yang tidak menggunakan obat

**Tabel 1 Dimensi yang Memengaruhi Ketaatan Pasien dan Contoh Strategi Penanganannya<sup>13</sup>**

Dimensi	Faktor yang Berpengaruh	Contoh Intervensi untuk Meningkatkan Ketaatan
Sistem kesehatan/ tenaga kesehatan	(-) Kurangnya pengetahuan, pelatihan tenaga kesesehatan; kurangnya waktu konsultasi dan insentif pada <i>provider</i> kesehatan (+) Hubungan pasien dan dokter yang baik	Pelatihan untuk edukasi pasien; perbaikan hubungan antara dokter dan pasien; monitoring ketaatan; pelatihan keterampilan komunikasi; pengembangan obat yang lebih aman; dan pengembangan instrumen untuk mengukur ketaatan pasien.
Pasien	(-) Rendah pengetahuan tentang gejala dan perawatan pasien; kesadaran yang rendah (+) Persepsi akan risiko penyakit; partisipasi aktif pasien.	Penelitian <sup>26-29</sup>
Sosioekonomi	(-) Status sosioekonomi buruk, tingkat buta huruf; tingkat pengangguran; keterbatasan suplai obat; biaya terapi mahal	Asuransi kesehatan; sistem suplai obat yang baik dan dalam jumlah cukup.
Terapi	(-) Kompleksnya aturan pemakaian, toleransi obat rendah (+) Monoterapi dan penggunaan obat sekali sehari <sup>1</sup>	Pencegahan ADR dengan pemilihan antihipertensi yang dapat ditoleransi lebih baik; menyederhanakan aturan pakai obat antihipertensi <i>long-acting</i> durasi $\geq 24$ jam dan dosis 1 kali sehari, untuk mengurangi frekuensi penggunaan dan penggunaan antihipertensi kombinasi dari obat yang digunakan bersamaan. <sup>35</sup>
Kondisi/ Penyakit Pasien	(+) Pemahaman dan persepsi tentang hipertensi	Edukasi penggunaan obat, contoh: Peningkatan pengetahuan pasien dengan memperbaiki kemampuan pasien melakukan monitoring diri sendiri, akses informasi yang lebih mudah pada tenaga kesehatan, dan penyediaan literatur edukasi untuk meningkatkan ketaatan. <sup>35</sup>

Catatan: (+) Faktor yang mendukung dan (-) Faktor yang tidak mendukung

**Tabel 2 Intervensi untuk Meningkatkan Ketaatan Pasien dengan Terapi Antihipertensi<sup>17</sup>**

Jenis Penelitian	Jumlah Studi Peningkatan Ketaatan (Jumlah Studi Keseluruhan)	Peningkatan Ketaatan dalam Studi dengan Luaran Positif
Penyederhaanaan aturan dosis	7(9)	8–19,6%
Strategi memotivasi, mendukung, dan mengingatkan	10(24)	Peningkatan kecil; maksimal 23%
Intervensi multikomponen	8(18)	5–41%
Edukasi pasien	1(6)	24%

lainnya dalam 12 bulan lebih taat 2 kali lipat dibandingkan pasien dengan  $\geq 6$  jenis terapi. Pasien dengan kondisi awal CVD lebih baik ketaatannya dibandingkan dengan tanpa CVD.<sup>27</sup>

- b. Temuan dua faktor utama penyebab ketidaktaatan adalah penyakit yang tanpa gejala dan penyakit seumur hidup.<sup>17</sup>
- c. Komorditas penyakit dan kelas terapi memengaruhi ketaatan pasien.<sup>9</sup>

Ketaatan terapi merupakan kondisi yang kompleks maka sering kali hasil penelitian tidak konsisten antara yang satu dengan yang lain. Faktor yang paling tidak konsisten yaitu faktor demografi pasien. Anomali ketaatan terjadi pada faktor pembiayaan. Beberapa penelitian menyatakan pembiayaan merupakan salah satu penghambat ketaatan<sup>8,23</sup>, namun pada penelitian lain ditemukan obat yang lebih mahal termasuk di dalamnya penggunaan FDC yang lebih besar yang hasilnya ketaatan pasien yang lebih tinggi.<sup>5,31</sup>

#### Intervensi untuk Peningkatan Ketaatan dan Pengendalian Luaran Terapi

Beberapa bentuk intervensi yang digunakan untuk meningkatkan ketaatan pasien sebagai berikut: penelitian intervensi yang dilakukan oleh farmasis berhasil meningkatkan ketaatan penggunaan obat penurun kadar lemak namun demikian tidak berhasil mencapai target standar LDL-C karena kurangnya

peresepan yang dilakukan oleh dokter dari yang seharusnya. Peresepan yang cukup lebih efektif memengaruhi untuk pencapaian target terapi. Penelitian mengusulkan lebih baik fokus pada populasi yang kesulitan meminum obat secara taat.<sup>32</sup>

Suatu pengembangan *a consumer-centred Medicine Self-Management Intervention* (MESMI) digunakan untuk memperbaiki kontrol TD (dampak primer) dan ketaatan pasien (dampak sekunder) pada pasien rawat jalan diabetes dan gagal ginjal kronis dengan metode intervensi multifaktorial. Metode multifaktorial terdiri dari monitoring mandiri tekanan darah atau *Self Blood Pressure Monitoring* (SBPM), evaluasi pengobatan, *a Digital Versatile Disc* (DVD) interaktif selama 20 menit, dilanjutkan dukungan per telepon. Hasil penelitian TD sistolik turun 3–6 mmHg pada 3 bulan setelah intervensi.<sup>33</sup>

Uji klinik multisenter prospektif dilakukan untuk mengevaluasi efikasi pada intervensi per telepon dan surat pada pasien dengan hipertensi ringan dan sedang selama 6 bulan di 85 layanan primer Spanyol. Surat dikirim pada hari ke-15, bulan ke-2 dan ke-4; telepon dilakukan pada hari ke-15, lalu minggu ke-7 dan ke-15. Kedua metode tersebut efektif dalam memperbaiki ketaatan pasien dibandingkan dengan kontrol; jumlah subjek yang terkontrol memiliki TD 47,2% pada kelompok kontrol (CI 54,0–54,4) dan 61,3% pada kelompok dengan surat (CI 54,1–68,5%) dan 63,3% (CI 56,4–70,2%) ( $p < 0,05$ ) dengan

metode telepon.<sup>34</sup> Usaha untuk meningkatkan ketaatan berdasarkan dimensi ketaatan dapat dilihat pada Tabel 1.

Metode intervensi subjek digunakan untuk meningkatkan ketaatan pasien yang tujuan akhirnya adalah untuk meningkatkan luaran terapi berupa penurunan TD dan kejadian kardiovaskular. Suatu hasil *systematic review* mengenai pengaruh intervensi untuk ketaatan pasien menyarakan kurang dari 50% studi yang berhasil (Tabel 2).<sup>17</sup> Hasil intervensi terhadap ketaatan tidak konsisten dan ketaatan tidak spesifik sebagai variabel tergantung dari intervensi subjek. Hasil yang tidak konsisten ini dikarenakan faktor ketaatan pasien yang merupakan dimensi subjek hanya satu dimensi dari lima dimensi ketaatan yang ada. Keberhasilan yang lebih besar perlu usaha simultan terhadap keseluruhan dimensi

#### Dampak Ketaatan pada Luaran Terapi

Ketaatan pasien diharapkan memberi pengaruh terhadap pengendalian TD dan selanjutnya pengendalian TD diharapkan dapat memberi pengaruh terhadap luaran kardiovaskular. Penelitian dengan topik ketaatan jumlahnya relatif banyak dengan hasil bervariasi, tetapi penelitian yang menghubungkan ketaatan dan luaran kardiovaskular secara kuantitatif secara langsung sangat terbatas jumlahnya. Dua jurnal *systematic review* menyatakan bahwa ketidakpastian/inkonsistensi pengaruh intervensi terhadap luaran.

Pada dua jurnal *systematic review*, jurnal pertama mengulas 19 intervensi (49% dari 39 intervensi dalam 33 studi) dengan hasil perbaikan ketaatan yang signifikan tetapi hanya 17 yang melaporkan perbaikan luaran. Penelitian yang terkait hipertensi tersebut menyatakan dari enam penelitian intervensi empat diantaranya tidak memiliki hasil yang bermakna terhadap TD dan dua penelitian lebih baik bermakna, serta dua penelitian yang mengubah aturan dosis (pada waktu tersebut

belum ada obat penggunaan satu kali sehari) tidak menunjukkan perbaikan TD meskipun terdapat perbaikan ketaatan. Kelemahan terbesar *review* ini dilakukan pada jurnal tahun 1999 ke bawah. Evaluasi tidak memungkinkan melakukan metaanalisis yang meyakinkan.<sup>36</sup>

Jurnal penelitian *systematic review* kedua mengulas 37 penelitian intervensi untuk meningkatkan ketaatan dan ditemukan 20 studi berhasil meningkatkan ketaatan dan hanya 11 yang melaporkan perbaikan luaran dengan rincian metode, yaitu empat berupa penelitian pemberian informasi, tiga penelitian intervensi perilaku, dan empat kombinasi keduanya. Efek yang ditimbulkan berdasarkan studi yang memiliki hasil positif bervariasi dari efek yang lemah sampai dengan efek kuat (0,17–3,41) dan tidak konsisten terhadap perubahan ketaatan.<sup>37</sup> Penelitian mengenai ketaatan berdasarkan aspek *favorable* dan *unfavorable* masing-masing sebanyak empat penelitian.

#### Ketaatan Hasil Positif (*Favorable*) terhadap Luaran Kardiovaskular

1. Setiap peningkatan sebesar 25% PDC akan menurunkan 3,8 mg/dL LDL kolesterol. Ketidaktaatan terhadap penggunaan statin selama satu tahun setelah opname karena AMI dihubungkan dengan peningkatan 12–25% *hazard ratio* kematian. Pada pasien CAD ketidaktaatan penggunaan BB, statin, dan/atau ACEI dikaitkan dengan peningkatan 10–40% masuk RS karena CVD dan peningkatan 50–80% kematian.<sup>15</sup>
2. Penelitian dengan retrospektif monoterapi hipertensi pada tahun 1999–2002 (n=840) dengan karakteristik sebagai berikut: umur 59±12,3 tahun; wanita 422; 16% dengan DM; 43% dengan dislipidemia; distribusi peresepan ACEI 27%; CCB 22%; BB 20%; diuretika 11%; ARB 3%; dan *fixed dose combination* (FDC) 1,2% dan *Alfa*



*Blocker* (AB) 16,2%. Hasil penelitian kelompok ketaatan tinggi (skor  $\geq 0,8$ ) sebanyak 74,8% pasien dan yang berhasil mengendalikan TD 43% pasien; ketaatan sedang 0,5–0,79 sebanyak 19,6% dan pengendalian TD 34%; ketaatan rendah  $< 0,5$  sebesar 5,5% dan pengendalian TD 33%. Ketaatan tinggi mencapai target TD lebih baik *odds ratio* 0,45 ( $p=0,026$ ).<sup>38</sup>

3. Studi multifase prospektif (N=200 dewasa) 77,1% laki-laki; *mean* (SD): umur 78(8,3) tahun, obat penyakit kronis 9(3), antihipertensi pada 184 pasien (91,5%), dan antihiperlipidemia 162 (80,6%). Ketaatan awal sebesar 61% (13,5%), setelah 6 bulan dilakukan intervensi, ketaatan meningkat menjadi 96,9% (5,2%);  $p<0,001$  dan perbaikan TD sistolik (TDS) 133,2 (14,9) menjadi 129,9 (16,0) mmHg;  $p=0,02$  dan LDL-C 91,7 (26,1) menjadi 86,8 (23,4) mg/dL;  $p=0,001$ ). Enam bulan setelah itu, pasien dengan layanan standar ketaatan turun menjadi 69,1% (16,4%), perubahan TDS tidak bermakna ( $p=0,04$ ), tetapi subjek di bawah perawatan farmasis ketaatan bertahan pada 95,5% (7,7%)  $P<0,001$  dan TD sistolik turun (-6,9 mmHg; 95% CI, (-)10,7 (-)3.1 mmHg); untuk LDL-C tidak berbeda.<sup>39</sup>
4. Penelitian kohort retrospektif dengan kelompok (1) TD tetap terkontrol (TD sistolik  $< 140$  mmHg  $n=9114$  (87,2%); (2)TD menjadi terkontrol  $n=779$  (7,5%); (3) TD tetap tidak terkontrol TD  $n=554$  (5,3%). Pada analisis multivariabel diketahui pengaruh intensifikasi dan ketaatan terapi pada pasien (N=10447). Ketaatan terapi (OR 1,73; 95% CI 1,34–2,24) dikaitkan dengan pengendalian TD.<sup>7</sup>

Ketaatan Negatif (*Unfavorable*) terhadap Luaran Kardiovaskular

1. Ketaatan tidak memengaruhi luaran

kekambuhan dan kematian dengan segala sebab, tetapi luaran dipengaruhi pilihan obat. Hal ini ditunjukkan penelitian kohort populatif pada subjek ( $n=7657$ ; 4185 hanya aspirin, 671 statin saja dan 2801 kombinasi). Dengan model *Poisson Regression*, subjek kombinasi yang taat menggunakan statin tetapi tidak pada aspirin memiliki risiko yang lebih rendah kekambuhan (RR=0,64; 95% CI 0,49–0,82) versus yang taat menggunakan aspirin tanpa statin (RR 0,91; 0,72–1,15). Kematian segala sebab tidak berbeda bermakna.<sup>40</sup>

2. Pada analisis sekunder dari penelitian RCT (N=819), kelompok ketaatan terbaik yaitu 2,1 mmHg dan ketaatan terburuk 2,4 mmHg, TD akhir lebih dipengaruhi oleh intensifikasi daripada ketaatan.<sup>41</sup>
3. Ketaatan pasien hasilnya tidak konsisten terhadap pengendalian TD pada pasien *coronary artery diseases* atau CAD. Penelitian ini dilakukan pada subjek N=22.430 dengan metode prospektif observasional dan intensifikasi terapi lebih berpengaruh terhadap luaran terapi.<sup>42</sup>
4. Faktor ketaatan saja kurang memadai dalam menjelaskan hasil yang buruk pada pada saat pasien sudah taat. Permasalahan intensifikasi terapi dengan menambah jenis dan dosis obat yang lebih sering dijumpai dibandingkan dengan ketaatan terapi.<sup>43</sup>

Berdasarkan ulasan penelitian-penelitian tersebut, intervensi untuk peningkatan ketaatan hasilnya tidak konsisten dan kurang meyakinkan. Hal ini disebabkan ketaatan pasien dipengaruhi oleh faktor multidimensi.<sup>13</sup> Sulit untuk melakukan pendekatan terhadap seluruh dimensi ketaatan dalam suatu penelitian intervensi ketaatan. Secara umum penelitian hanya melakukan intervensi terhadap salah satu dimensi.

Perubahan luaran terapi terkait ketaatan misalnya perubahan TD juga bervariasi dan

relatif rendah korelasinya.<sup>41-43</sup> Multifaktor memengaruhi luaran terapi dan ketaatan terapi merupakan salah satu unsur dari faktor pasien. Pilihan terapi dengan efektivitas yang sesuai merupakan faktor penentu luaran terapi.<sup>40</sup> Selain itu faktor dokter dalam peningkatan intensitas terapi merupakan faktor yang lebih penting daripada ketaatan terutama pada subyek yang sudah taat.<sup>2,41-43</sup> Meskipun peningkatan intensitas terapi lebih penting, suatu penelitian tetap merekomendasi menyertakan intervensi untuk meningkatkan ketaatan pasien meminum obat bersama-sama program peningkatan intensitas terapi untuk mencapai target TD yang lebih baik.<sup>44</sup>

Luaran terapi yang disebabkan ketaatan tidak pasti hasilnya, meskipun demikian beberapa penelitian menunjukkan ketaatan hasilnya positif dan sekaligus menurunkan biaya terapi keseluruhan.<sup>14,38</sup> Diperkirakan 50-60% pasien yang taat mengalami perbaikan prognosis bila TD dalam rentang sesuai standar.<sup>17</sup> Ketidaktaatan terapi pasien meningkatkan kematian dan meningkatkan biaya kesehatan, 33-69% pasien terpaksa masuk rumah sakit serta memerlukan biaya \$100 miliar setahun<sup>1</sup> dan ketidaktaatan terapi meningkatkan biaya terapi sebesar 10%.<sup>19</sup> Peningkatan ketaatan dalam praktek klinis sangat diperlukan.<sup>15</sup> Meskipun ketaatan tidak pasti hasilnya, ketaatan terapi diperlukan bersamaan dengan faktor pilihan obat yang tepat, sistem layanan kesehatan yang optimal, dan program peningkatan intensitas terapi untuk luaran pasien kardiovaskular yang lebih baik. Selain itu pasien diberi motivasi untuk menggunakan obat sesuai petunjuk tenaga kesehatan untuk memastikan obat bekerja sepatutnya dalam pengendalian penyakit yang lebih baik.

### Simpulan

Berdasarkan ulasan terhadap penelitian-penelitian mengenai ketaatan yang telah

dilakukan dapat disimpulkan bahwa ketaatan merupakan salah satu bagian penting dari multifaktor yang memengaruhi luaran terapi. Meskipun ketaatan tidak secara konsisten memberikan pengaruh positif terhadap luaran penyakit kardiovaskular, beberapa penelitian ketaatan memberikan hasil positif, dari efek lemah sampai dengan efek yang bermakna. Beberapa penelitian juga menekankan mengenai pentingnya ketaatan pasien dalam proses terapi secara farmakologi agar obat dapat memberikan efek sepatutnya pada pasien.

### Ucapan Terima Kasih

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Prof. dr. Iwan Dwiprahasto MD, MMedSc., PhD, dr. Jarir Atthobari PhD, dan Prof. dr. Bambang Irawan SpPD(KKV), SpJP.

### Daftar Pustaka

1. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med*. 2005;353(5):487-97. doi: 10.1056/NEJMra050100
2. Ogedegbe G. Barriers to optimal hypertension control. *J Clin Hypertens*. 2008;10(8):644-6. doi: 10.1111/j.1751-7176.2008.08329.x
3. Nelson SAE, Dresser GK, Vandervoort MK, Wong CJ, Feagan BG, Mahon JL, et al. Barriers to blood pressure control: a STITCH substudy. *J Clin Hypertens*. 2011;13(2):73-80. doi: 10.1111/j.1751-7176.2010.00392.x
4. Payne KA, Caro JJ, Daley WL, Khan ZM, Ishak KJ, Stark K, et al. The design of an observational study of hypertension management, adherence and pressure control in blood pressure success zone program participants. *Int J Clin Pract*. 2008;2(9):1313-21. doi: 10.1111/j.1742-1241.2008.01840.x. Epub 2008 Jul 21.

5. Lachaine J, Petrella RJ, Merikle E, Ali F. Choices, persistence, and adherence to antihypertensive agents: Evidence from RAMQ Data. *Can J Cardiol*. 2008;24(4):269–73. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0828-282X\(08\)70175-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0828-282X(08)70175-2)
6. Chen S, Levin RA, Gartner JA. Medication adherence and enrollment in a consumer-driven health plan. *Am J Manag Care*. 2010;16(2):e43–e50.
7. Ho PM, Magid DJ, Shetterly SM, Olson KL, Peterson PN, Masoudi FA, et al. Importance of therapy intensification and medication nonadherence for blood pressure control in patients with coronary disease. *Arch Intern Med*. 2008;168(3):271–6. doi: 10.1001/archinternmed.2007.72.
8. Briesacher BA, Andrade SE, Fouayzi H, Chan KA. Medication adherence and use of generic drug therapies. *Am J Manag Care*. 2009;15(7):450–6.
9. Yoon J, Ettner SL. Cost-sharing and adherence to antihypertensives for low and high adherers. *Am J Manag Care*. 2009;15(11):833–40.
10. Wu Y, Tai ES, Heng D, Tan CE, Low LP, Lee J. Risk factors associated with hypertension awareness, treatment, and control in a multi-ethnic Asian population. *J Hypertens*. 2009;27:190–7. doi: 10.1097/HJH.0b013e328317c8c3
11. M'etry JM. Measuring compliance in clinical trials and ambulatory care in e-Book: drug regimen compliance: issues in clinical trials and patient management Ed. by M'etry JM and Meyer UA; 1999.
12. Hepler CD, Segal R. Preventing medication errors and improving drug therapy outcomes, A Management Systems Approach (eBook), Boca Racon: CRC Press; 2003.
13. Sabate E. Adherence to long term therapies, evidence for action. Geneva: WHO; 2003.
14. Robertson TA, Cooke CE, Wang JS, Shaya FT, Lee HY. Effect of Medication burden on persistent use of lipid-lowering drugs among patients with hypertension. *Am J Manag Care*. 2008;14(11):71–6.
15. Ho M, Bryson CL, Rumsfeld JS. Medication adherence: its importance in cardiovascular outcomes, circulation 2009;119:3028–35. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.768986.
16. Patel BV, Remigio-Baker RA, Thiebaud P, Preblich R, Plauschinat C. Improved persistence and adherence to diuretic fixed-dose combination therapy compared to diuretic monotherapy. *BMC Family Practice*. 2008;9(1):61. doi: 10.1186/1471-2296-9-61.
17. Rieckman N, Yepes MP, Davidson KW. Chronic physical illness: self-management and behavioural interventions Ed. Newman S, Steed L, Mulligan K. Chapter 16 Hypertension. McGrawHill Open University Press; 2009.
18. Suhadi R. Evaluasi ketaatan penggunaan antihipertensi di Apotek X Yogyakarta periode tahun 2009 berdasarkan parameter medication possession ratio. *JIFI*. 2011;9(1):53–9.
19. Vik SA, Maxwell CJ, Hogan DB, Patten SB, Johnson JA, Slack LR. Assessing medication adherence among older persons in community settings. *Can J Clin Pharmacol*. 2005;12(1):e152–e64.
20. Bleich SN, Cutler DM, Adams AS, Lozano R, Murray CJL. Impact of insurance and supply of health professionals on coverage of treatment for hypertension in Mexico: population based study. *BMJ*. 2007;335(7625):875 doi: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.39350.617616.BE>
21. Fowler-Brown A, Corbie-Smith G, Garret J, Lurie N. Risk of cardiovascular events and death—does insurance matter? *J Gen Intern Med*. 2007;22(4):502–7. doi: 10.1007/s11606-007-0127-2

22. McWilliams JM, Meara E, Zaslavsky AM, Ayanian JZ. Differences in control of cardio-vascular disease and diabetes race, ethnicity, and education: US trends from 1999 to 2006 effects of medicare coverage. *Ann Intern Med.* 2009;150(8):505–15. doi:10.7326/0003-4819-150-8-200904210-00005
23. Barron J, Wahl P, Fisher M, Plauschinat C. Effect of prescription copayments on adherence and treatment failure with oral antidiabetic medications. *PharmacoTher.* 2008;33(9):532–41.
24. Tjia J, Briesacher BA. Prescription drug benefits and use of guideline recommended medications by elderly medicare beneficiaries with diabetes mellitus. *J Am Geriatr Soc.* 2008;56(10):1879–86. doi: 10.1111/j.1532-5415.2008.01917.x
25. Wagner AK, Valera M, Graves AJ, Lavina S, Ross-Degnan D. Costs of hospital care for hypertension in an insured population without an outpatient medicines benefit; an observational study in philippines. *BMC Health Serv Res.* 2008;8(1):161. doi: 10.1186/1472-6963-8-161.
26. Cooke CE, Fatodu H. Physician conformity and patient adherence to ACE inhibitors and ARBs in patients with diabetes, with and without renal disease and hy-pertension, in a medicaid managed care organization. *J Manag Care Pharm.* 2006;12(8):649–55.
27. Chapman RH, Benner JS, Petrilla AA, Tierce JC, Collins SR, Battleman DS, et al. Predictors of adherence with antihypertensive and lipid-lowering therapy. *Arch Intern Med.* 2005;165(10):1147–52. doi:10.1001/archinte.165.10.1147.
28. Gazmararian JA, Kripalani S, Miller MJ, Echt KV, Ren JL, Rask K. Factors associated with medication refill adherence in cardiovascular-related diseases, a focus on health literacy. *J Gen Intern Med.* 2006;21(12):1215–21. doi: 10.1111/j.1525-1497.2006.00591.x
29. Adams AS, Trinacty CM, Zhang F, Kleinman K, Grant RW, Miegs JB, et al. Medication adherence and racial differences in A1C control. *Diabetes Care.* 2008;31(5):916–21. doi: 10.2337/dc07-1924
30. McHorney CA, Gadkari AS. Individual patients hold different beliefs to prescription medications to which they persist vs nonpersist and persist vs nonfulfill. *Patient Prefer Adherence.* 2010;4:187–95. doi: <http://dx.doi.org/10.2147/PPA.S10603>
31. Kretzer K, Juarez DT, Davis J. Initial antihypertensive prescriptions, switching patterns and adherence among insured patients in Hawaii. *Hawaii Med J.* 2008;67(4):96–111.
32. Ma YS, Ockene IS, Rosal MC, Merriam PA, Ockene JK, Gandhi PJ. Randomized trial of a pharmacist-delivered intervention for improving lipid-lowering medication adherence among patients with coronary heart disease. *Cholesterol.* 2010. ID 383281. doi: 10.1155/2010/383281
33. Williams AF, Manias E, Walker RG. The devil is in the detail—a multifactorial intervention to reduce blood pressure in coexisting diabetes and chronic kidney disease: a single blind, randomized controlled trial. *BMC Fam Pract.* 2010;11(1):3. doi: 10.1186/1471-2296-11-3.
34. Contreras EM, Garcia OV, Claros NM, Guillen VG, De La Figuera von Wichmann M, Martinez JJC, et al. Efficacy of telephone and mail intervention in patient compliance with antihypertensive drugs in hypertension. *ETECUM-HTA Study Blood Pressure.* 2005;14(3):151–8. doi:10.1080/08037050510008977
35. Munger MA, Van Tassell BW, LaFleur J. Medication nonadherence: an

- unrecognized cardiovascular risk factor. *Med Gen Med*. 2007;19(3):58.
36. McDonals HP, Garg AX, Haynes RB. Interventions to enhance patient adherence to medication prescriptions scientific review. *JAMA*. 2002;288(2):2868–79. doi:10.1001/jama.288.22.2868.
37. Kripalani S, Yao XM, Hayne RB. Interventions to enhance medication adherence in chronic medical conditions a systematic review. *Arch Intern Med*. 2007;167(7):540–9. doi:10.1001/archinte.167.6.540.
38. Bramley TJ, Gerbino PP, Nightengale BS, Frech-Tamas F. Relationship of blood pressure control to adherence with antihypertensive monotherapy in 13 managed care organizations. *J Manag Care Pharm*. 2006;12(3):239–45.
39. Lee JK, Grace KA, Taylor AJ. Effect of a pharmacy care program on medication adherence and persistence, blood pressure, and low-density lipoprotein cholesterol, a randomized controlled trial. *JAMA*. 2006;296(21):2563–71. doi:10.1001/jama.296.21.joc60162.
40. Wei L, Fahey T, MacDonald TM. Adherence to statin or aspirin or both in patients with established cardiovascular disease: exploring healthy behavior vs drug effects and 10-year follow-up of outcome. *Br J Clin Pharmacol*. 2008;66(1):110–6. doi: 10.1111/j.1365-2125.2008.03212.x
41. Rose HL, Miller PM, Nemeth LS, Jenkins RG, Nietert PJ, Wessell AM, et al. Alcohol screening and brief counseling in a primary care hypertensive population: a quality improvement intervention. *Addiction*. 2008;103(8):1271–80. doi: 10.1111/j.1360-0443.2008.02199.x
42. Maddox TM, Ross C, Tavel HM, Lyons EE, Tillquist M, Ho M, et al. Blood pressures trajectories and association with treatment intensification, medication adherence, and outcomes among newly diagnosed coronary artery disease patients. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2010;3(4):347–7. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.110.957308
43. Schmittiel JA, Uratsu CS, Karter AJ, Heisler M, Subramanian U, Mangione CM, et al. Why don't diabetes patients achieve recommended risk factor targets? poor adherence versus lack of treatment intensification. *J Gen Intern Med*. 2008;23(5):588–94. doi: 10.1007/s11606-008-0554-8.
44. Ho PM, Magid DJ, Shetterly SM, Olson KL, Peterson PN, Masoudi FA, et al. Importance of therapy intensification and medication nonadherence for blood pressure control in patients with coronary disease. *Arch Intern Med*. 2007;168(3):271–6. doi: 10.1001/archinternmed.2007.72