

УНИВЕРЗИТЕТ „ГОЦЕ ДЕЛЧЕВ“ – ШТИП
ФАКУЛТЕТ ЗА МЕДИЦИНСКИ НАУКИ
СТУДИСКА ПРОГРАМА ПО ФАРМАЦЕВТСКИ НАУКИ



ДОКТОРСКА ДИСЕРТАЦИЈА

**ЕВАЛУАЦИЈА НА АДХЕРЕНЦИЈАТА КОН ТЕРАПИЈАТА СО ЛЕКОВИ КАЈ
ПАЦИЕНТИ СО ДОЛГОТРАЕН ТРЕТМАН НА АСТМА И ВЛИЈАНИЕ ВРЗ
КВАЛИТЕТОТ НА ЖИВОТОТ**

**EVALUATION OF MEDICATION ADHERENCE IN PATIENTS WITH LONG-TERM
ASTHMA TREATMENT AND IMPACT ON QUALITY OF LIFE**

м-р Дијана Мицева

Штип, ноември 2025 г.

Членови на Комисија за оценка и одбрана за докторска дисертација

Претседател	проф. д-р Бистра Ангеловска, редовен професор во пензија, Факултет за медицински науки Универзитет „Гоце Делчев“ – Штип
Интерен ментор	проф. д-р Елена Дракалска - Серсемова, редовен професор, Факултет за медицински науки, Универзитет „Гоце Делчев“ – Штип
Екстерен ментор	проф. д-р Зорица Наумовска, редовен професор, Фармацевтски факултет – Скопје, Универзитет „Св. Кирил и Методиј“ – Скопје
Член	проф. д-р Катарина Смилков, редовен професор, Факултет за медицински науки, Универзитет „Гоце Делчев“ – Штип
Член	проф. д-р Даринка Ѓоргиева Ацкова, редовен професор, Факултет за медицински науки, Универзитет „Гоце Делчев“ – Штип
Научно поле	Фармација
Научна област	Социјална фармација
Датум на одбрана	07.11.2025
Датум на промоција	

БЛАГОДАРНОСТ

Посебна благодарност упатувам до мојот интерен ментор, проф. д-р Елена Дракалска – Серсегова, за нејзината несебична професионална и академска поддршка, за ангажираноста и помошта уште од самиот почеток на ова значајно животно и академско поглавје. Благодарна сум за нејзината доверба, посветеност и за тоа што секогаш ја поттикнуваше мојата иницијативност и критичко размислување.

Искрена благодарност до мојот екстерен ментор, проф. д-р Зорица Наумовска, за целосната поддршка, постојаната посветеност и охрабрување, како и за безрезервната помош во реализацијата на оваа докторска дисертација.

Од срце упатувам благодарност до мојата професорка, проф. д-р Бистра Ангеловска, која од првиот ден веруваше во моите способности, ми даде силна мотивација и постојано ми беше најголема поддршка – и професионално и човечки.

Огромна благодарност до вонр. проф. д-р Биљана Лазарова за нејзината несебична поддршка, охрабрување и верба во мене во текот на целото докторско патување. Нејзината спремност да помогне, да отвори нови можности и да биде постојана поддршка беше од особено значење за мојот академски и личен развој. Длабоко сум ѝ благодарна што беше мој водич и сојузник во создавањето на оваа дисертација.

Изразувам искрена благодарност до проф. д-р Катарина Смилов и проф. д-р Даринка Ѓоргиева Ацова за нивната доверба и поддршка, кои ми ја дадоа можноста да бидам дел од проектот што претставуваше основа за ова истражување. Благодарение на нивната иницијатива и залагање се овозможи и вредна соработка со меѓународни научници.

Искрено им благодарам на моите соработници од ЈЗУ Универзитетска Клиника за пулмологија и алергологија – фарм. спец. Оливера Крстиќ Николовска и спец. д-р Смиљко Јовановски – за нивната несебична поддршка, соработка и ангажираност во текот на целокупната изведба на оваа докторска дисертација.

Најмногу им благодарам на мојот сопруг, моите деца, моите родители и мојата сестра за љубовта, разбирањето и поддршката кои ми ги пружаа секојдневно. Нивната верба во мене ми беше најголема сила во моментите кога ми беше најпотребно.

И иако последни по ред, но не и по важност, искрена благодарност до моите драги колеги ас. м-р Паулина Апостолова и ас. м-р Дино Карпичаров – за секојдневната поддршка, охрабрување и заедничка борба низ сите предизвици.

Без вас, ова патување немаше да биде исто.

**Оваа дисертација ја посветувам на моите деца,
ќерка ми Анастасија и син ми Антон!**

Рецензирани и објавени трудови

1. **Miceva D**, Smilkov K, Gjorgieva Ackova D, Naumovska Z, Lazarova B, Angelovska B, Drakalska Sersemova E. (2025) An overview of medication adherence: measurement methods and interventions. *Arch Farm*;75(3):181–201. <https://doi.org/10.5937/arhfarm75-58555>
2. **Miceva D**, Crcarevska MS, Naumovska Z, Smilkov K, Ackova DG, Lazarova B, Angelovska B, Sersemova ED. (2025) The role of pharmacists in asthma management: patient opinions and expectations in North Macedonia. *Pharmacia* 72: 1–9. <https://doi.org/10.3897/pharmacia.72.e158222>
3. **Miceva D**, Naumovska Z, Gjorgieva Ackova D, Smilkov K, Lazarova B, Krstic Nakovska O, Jovanovski S, Karkinski D, Angelovska B, Drakalska Sersemova E. (2025). Measuring medication adherence in asthma patients in developing countries: Insights from North Macedonia. *Farmacia*, 73(4), 833–841. <https://doi.org/10.31925/farmacia.2025.4.3>

Презентации од научни собири/конференции

1. **Miceva D**, Gjorgieva Ackova D, Smilkov K. Improvement of medication adherence of asthma patients in North Macedonia. *Abstracts of the 27th Annual Meeting of ESPACOMP, the International Society for Medication Adherence, Budapest, Hungary, 30 November–1 December 2023. Int J Clin Pharm.* 2024;46(Suppl 1):328 –353 (2024). <https://doi.org/10.1007/s11096-023-01688-5>
2. **Miceva D**, Dima LA, Smilkov K, Gjorgieva Ackova D, Lazarova B, Angelovska B, Naumovska Z, Drakalska E. Translation and adaptation of the MIS-A (Medication Intake Survey-Asthma) questionnaire in Macedonian language. *9th PCNE Working Symposium 2024, 20–22 June 2024, Basel, Switzerland. Res Social Adm Pharm.* 2024. <https://doi.org/10.1016/j.sapharm.2024.08.057>

3. **Miceva D**, Dima AL, Lizano-Barrantes C, Ferrer M, Garin O, Smilkov K, Gjorgieva Ackova D, Lazarova B, Angelovska B, Naumovska Z, Drakalska E. Macedonian translation and cross-cultural adaptation of the Inhaler Technique Questionnaire (InTeQ). Presented at: 31st Annual Conference of the International Society for Quality of Life Research; 13–16 Oct 2024; Cologne, Germany. *Qual Life Res.* 2024;33(Suppl 1):S191. <https://doi.org/10.1007/s11136-024-03786-x>

ЕВАЛУАЦИЈА НА АДХЕРЕНЦИЈАТА КОН ТЕРАПИЈАТА СО ЛЕКОВИ КАЈ ПАЦИЕНТИ СО ДОЛГОТРАЕН ТРЕТМАН НА АСТМА И ВЛИЈАНИЕ ВРЗ КВАЛИТЕТОТ НА ЖИВОТОТ

Краток извадок

Вовед: Астмата е хронична болест која често останува неконтролирана поради недоволно придржување - адхеренција кон пропишаната терапијата и/или неправилна техника на инхалација. За подобрување на исходите од третманот, потребно е прецизно мерење на адхеренцијата и подобрување на инхалационата техника. Во Република Северна Македонија недостасуваат валидирани инструменти за самопроценка на овие параметри. Оваа студија има за цел да ги оцени адхеренцијата, техниката на инхалација, контролата на астмата и квалитетот на животот, како и да го испита ефектот на интервенцијата на фармацевтот користејќи нови, валидирани прашалници.

Материјали и методи: Истражувањето за оваа докторска дисертација беше спроведено во два дела. Во првиот дел се спроведе пресечно опсервационо истражување со цел адаптација и валидација на прашалници. Беа вклучени 187 возрасни пациенти (>18 години), амбулантски и болнички лекувани на Клиниката за пулмологија и алергологија при Клиничкиот Центар „Мајка Тереза“ во Скопје. Вториот дел од студијата претставува рандомизирана контролирана студија, во која пациентите беа поделени во група на испитаници (N=90; 48,13%), кај која што беше спроведена фармацевтска едукација и поддршка, и контролна група (N=97; 51,87%) без таква интервенција. Во оваа фаза беа применети валидирани прашалници за проценка на адхеренцијата кон терапијата (Medication Intake Survey Asthma – MIS-A), техниката на инхалација (Inhaler Technique Questionnaire – InTeQ), контрола на астмата (Asthma Control Questionnaire – ACQ) и квалитет на животот (EQ-5D-5L). Податоците добиени во текот на истражувањето беа анализирани со помош на софтверскиот пакет SPSS, в. 26.0. Резултатите се прикажани табеларно и графички, а беа користени соодветни статистички методи за споредба и проценка на значајноста

Резултати: Во првиот дел од студијата беше спроведена културна адаптација и валидација на македонските верзии на прашалниците Medication Intake Survey for Asthma (MIS-A) и Inhaler Technique Questionnaire (InTeQ). Процесот

вклучуваше превод, лингвистичка и културна прилагодба на прашалниците за употреба кај пациенти со астма во македонското говорно подрачје, како и проценка на нивните психометриски својства.

Двата прашалника покажаа силна внатрешна конзистентност, со индекс Cronbach's Alpha > 0,90, што укажува на висока веродостојност и сигурност во мерењето на придржувањето кон терапијата и точноста на техниката на инхалација кај возрасни пациенти со перзистентна астма.

Во втората фаза, преку 12-месечна интервенциска студија, беа проценети ефектите од фармацевтската едукација на пациентите. Резултатите покажаа дека испитуваната група постигна значително повисок просечна MIS-A вредност ($88,75 \pm 13,27$) во споредба со контролната ($67,94 \pm 22,07$), што беше поврзано со подобра техника на инхалација ($p=0,0001$) и подобра контрола на астмата ($p=0,012$). Дополнително, кај испитуваната група беше забележано значително подобрување на квалитетот на живот според вкупната вредност измерена со EQ-5D-5L ($p = 0,007$). Овие наоди укажуваат дека фармацевтската поддршка може да има значајно влијание врз како врз клиничките, така и врз и психосоцијалните исходи кај пациенти со астма.

Заклучок: Адаптацијата и валидацијата на македонските верзии на MIS-A и InTeQ покажа висока внатрешна конзистентност и применливост во клиничка пракса. Фармацевтската интервенција значително ја подобри адхеренцијата, техниката на инхалација, контролата на астмата и квалитетот на живот кај пациентите со перзистентна астма. Овие резултати ја нагласуваат важноста на вклучувањето на фармацевтите и спроведените интервенции во грижата за пациентите со хронични заболувања. Дополнително, истражувањето резултираше со валидирани прашалници кои остануваат како доверливи и применливи инструменти во клиничката пракса.

Клучни зборови: адхеренција, прашалници, квалитет на живот, фармацевт, валицадија

EVALUATION OF MEDICATION ADHERENCE IN PATIENTS WITH LONG-TERM ASTHMA TREATMENT AND IMPACT ON QUALITY OF LIFE

Abstract

Introduction: Asthma is a chronic disease that often remains uncontrolled due to poor adherence to prescribed therapies and incorrect inhalation techniques. To improve treatment outcomes, it is essential to measure both adherence and inhalation techniques accurately. In the Republic of North Macedonia, validated self-assessment tools for these parameters are lacking. This study aims to evaluate adherence, inhalation technique, asthma control, and quality of life, while also examining the impact of a pharmaceutical intervention using newly validated questionnaires.

Materials and methods: This doctoral dissertation research was conducted in two parts. The first part involved a cross-sectional observational study aimed at adapting and validating questionnaires that were later used in the second part of the study. A total of 187 adult patients (over 18 years of age) were enrolled, both outpatients and inpatients, who were treated at the Clinic of Pulmonology and Allergology at the "Mother Teresa" Clinical Center in Skopje. The second part of the study was a randomized controlled trial in which patients were divided into two groups: an intervention group (N = 90; 48.13%), which received pharmaceutical education and support, and a control group (N = 97; 51.87%), which did not receive the intervention. In this phase, validated questionnaires were utilized to assess adherence to therapy (Medication Intake Survey for Asthma - MIS-A), inhalation technique (Inhaler Technique Questionnaire - InTeQ), asthma control (Asthma Control Questionnaire – ACQ), and health-related quality of life (EQ-5D-5L). The data collected were analyzed using the SPSS software package, v. 26.0, with results presented in tables and graphs using appropriate statistical methods for comparison and significance testing.

Results: In the first part of the study, cultural adaptation and validation of the Macedonian versions of the Medication Intake Survey for Asthma (MIS-A) and the Inhaler Technique Questionnaire (InTeQ) were undertaken. This process included the translation, linguistic, and cultural adaptation of the questionnaires for use among asthma patients in the Macedonian context, as well as an assessment of their psychometric properties. Both questionnaires demonstrated strong internal consistency, with Cronbach's Alpha > 0.90, indicating high reliability in measuring

adherence and inhalation technique in adults with persistent asthma. In the second phase, a 12-month interventional study was conducted to evaluate the effects of pharmaceutical education. The results indicated that the intervention group achieved a significantly higher average MIS-A score (88.75 ± 13.27) compared to the control group (67.94 ± 22.07). This improvement was associated with better inhalation technique ($p=0.0001$) and improved asthma control ($p=0.012$). Additionally, the intervention group showed a significant increase in quality of life, as measured by the EQ-5D-5L total score ($p = 0.007$). These findings suggest that pharmaceutical support can significantly impact both clinical and psychosocial outcomes in patients with asthma.

Conclusion: The adaptation and validation of the Macedonian versions of the MIS-A and InTeQ demonstrated high internal consistency and clinical applicability. The pharmaceutical intervention significantly improved adherence, inhalation technique, asthma control, and quality of life in patients with persistent asthma. These results underscore the importance of incorporating pharmacists into the care of patients with chronic conditions. Additionally, the study resulted in validated questionnaires that remain reliable and applicable tools in clinical practice.

Keywords: adherence, questionnaires, quality of life, pharmacist, validation

КРАТЕНКИ

- InTeQ - The Inhaler Technique Questionnaire - Прашалник за инхалациона техника
- MIS-A - Medication Intake Survey Asthma - Анкетен прашалник за внес на лекови - астма
- ACQ - Asthma control questionnaire - Прашалник за контрола на астма
- EQ-5D-5L - EuroQol (European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level Version) – Прашалник за квалитет на живот
- EuroQol Visual Analogue Scale – (EQ VAS) - Стандардизирана визуелна аналогна скала
- GINA - Global Initiative for Asthma - Глобална иницијатива за астма
- ABC - Ascertaining Barriers for Compliance Taxonomy - Таксономија за утврдување на пречките за придржување кон терапијата со лекови (ABC таксономија)
- NHS - National Coordinating Centre- Национален координативен центар
- PROMs - Patient Reported Outcomes Measurements - Мерења на резултати пријавени од страна на пациентите
- EMDs - Electronic medical devices - Електронски уреди за следење на адхеренцијата кон терапијата со лекови
- MEMS - Medication Events Monitoring System - Систем за следење на настани поврзани со лекови
- LMIC - Low and Middle Income Countries - Земји со низок и среден приход
- LICs - Low Income Countries - Земји со низок приход
- HICs - High Income Counties - Земји со висок приход
- ICS - Inhaled Corticosteroids - Инхалирачки кортикостероиди
- SABA - Short - Acting Beta - Agonists - Бета - агонисти со кратко дејство
- LABA - Long - acting beta2 - agonists – Бета - агонисти и со брзо и со долго дејство
- MART - Maintenance and Reliever Therapy - Терапија за одржување и олеснување на симптоми
- LAMA - Long-acting muscarinic antagonists - Мускарински антагонисти со долго дејствп

- LTRA - Leukotriene receptor antagonists - Антагонисти на леукотриенски рецептори
- FEV1 - Forced Expiratory Volume in 1 second - Принуден експираторен волумен во првата секунда

СОДРЖИНА

1. ВОВЕД	1
2. ПРЕГЛЕД НА ЛИТЕРАТУРА	5
2.1 Адхеренција (придржување) кон долготрајна терапија со лекови	5
2.2 Следење на придржување кон терапијата со лекови	8
2.2.1 Индиректни методи	9
2.2.2 Директни методи	14
2.3 Последици од непридржување кон терапијата.....	15
2.4 Фактори кои влијаат на придржувањето кон терапијата со лекови	17
2.5 Астма: клинички и епидемиолошки аспекти на хронична респираторна болест	19
2.5.1 Третман на астма	21
2.5.2 Контрола на астма	24
2.5.3 Оценка на тежина на астма	25
2.5.4 Перцепција на симптомите на астма	26
2.5.5 Самоуправување со астма	27
2.5.6 Придржување кон терапија за астма	30
2.5.7 Интервенции за подобрување на придржување кон пропишаната терапија со лекови.....	31
3. ЦЕЛИ НА ИСТРАЖУВАЊЕТО	33
4. МАТЕРИЈАЛИ И МЕТОДИ	36
4.1 Материјали за студија I и II	36
4.2 МЕТОДИ	38
4.2.1 Методи за студија I.....	39
4.2.2 Методи за студија II.....	42
4.3 СТАТИСТИЧКА ОБРАБОТКА.....	45
5. РЕЗУЛТАТИ	46
5.1 Студија I.....	46
5.1.1 Превод и културолошка адаптација на прашалникот Inhaler Technique Questionnaire (InTeQ).....	46
5.1.2 Превод и културолошка адаптација на прашалникот Medication Intake Survey – Asthma (MIS-A).....	52
5.2 Студија II.....	62
5.3 Демографски карактеристики на пациентите	63
5.4 Анамнестички податоци	69

5.5 Одредување на квалитет на живот со прашалник EQ-5D-5L	72
5.5.1 Внатрешна конзистентност на одговори на EQ-5D-5L прашалникот	73
5.5.2 Дистрибуција на EQ-5D-5L одговори	73
5.5.3 Споредба на вкупната вредност на EQ-5D-5L во рамки на групите ..	74
5.5.4 Споредба на вкупната вредност на EQ-5D-5L меѓу испитуваните групи	80
5.5.5 Квалитет на живот со стандардизирана визуелна аналогна скала EuroQol Visual Analogue Scale – (EQ VAS).....	83
5.6 Одредување на контрола на болеста со прашалник за контрола на астма – ACQ.....	86
5.6.1 Внатрешна конзистентност на одговори на ACQ прашалникот	86
5.6.2 Дистрибуција на ACQ одговори	87
5.6.3 Споредба на вкупната вредност на ACQ во рамки на групите.....	88
5.6.4 Споредба на вкупната вредност на ACQ меѓу испитуваните групи.....	94
5.6.5 Евалуација на контролата на астма врз основа на вредноста на ACQ	97
5.7 Одредување на инхалациона техника со прашалник за инхалациона техника – InTeQ.....	102
5.7.1 Внатрешна конзистентност на одговори на InTeQ прашалникот.....	102
5.7.2 Дистрибуција на InTeQ одговори	103
5.7.3 Споредба на вкупната вредност на InTeQ во рамки на групите	104
5.7.4 Споредба на вкупната вредност на InTeQ меѓу испитуваните групи.....	110
5.7.5 Споредбена анализа на инхалационата техника со прашалникот InTeQ после 12 месеци	113
5.7.6 Евалуација на инхалационата техника врз основа на вредноста InTeQ	116
5.8 Одредување на степенот на придржување кон пропишаната терапија со прашалникот за адхеренција – MIS A.....	119
5.8.1 Пропишана терапија на пациентите според MIS - A.....	119
5.8.2 Одредување на степенот на придржување со MIS – A во однос на секое прашање	122
5.9 Одредување на поврзаност на селектирани параметри	152
5.9.1 Поврзаност на вкупната вредноста на EQ-5D-5L со селектирани параметри	153
5.9.2 Предиктивна улога на селектирани параметри за EQ-5D-5L.....	157
5.9.3 Поврзаност на вредноста на MIS-A со селектирани параметри.....	159
5.9.4 Предиктивна улога на селектирани параметри за MIS-A.....	165

6. ДИСКУСИЈА	167
7. ЗАКЛУЧОК	176
8. ПРИЛОЗИ.....	178
8.1 Прилог 1.....	178
8.2 Прилог 2.....	179
8.3 Прилог 3.....	180
8.4 Прилог 4.....	181
8.5 Прилог 5.....	182
8.6 Прилог 6.....	184
8.7 Прилог 7.....	186
8.8 Прилог 8.....	188
8.9 Прилог 9.....	191
9. КОРИСТЕНА ЛИТЕРАТУРА (References)	194

1. ВОВЕД

Хроничните болести се сè почести меѓу популацијата на глобално ниво и се водечка причина за смртост во светот (WHO, 2011). Ефективноста на третманот на пациентот зависи од ефикасноста на лекот но и од придржувањето на пациентот кон пропишаната терапија (Burkhart & Sabaté, 2003). Адхеренцијата кон терапијата со лекови се дефинира како степенот до кој пациентот го зема лекот според препораката на лекарот и согласноста со него. Непридржувањето се јавува кога пациентот не го зема лекот како што е пропишано и договорено. Различни однесувања можат да доведат до непридржување кон пропишаната терапија. Тоа може биде во облик на прескокнување дози, менување на дозите, целосно прекинување на третманот или пак не започнување со третманот, земање на лекот во различно време од пропишаното или не земање на лекот на пропишаниот начин (на пр., кога лекот треба да се зема со храна, но се зема на гладно). Недоволното придржување кон терапијата е поврзано со поголема веројатност за негативни здравствени исходи и има бројни несакани ефекти, како за пациентот, така и за здравствениот систем (DiMatteo et al., 2002). Претходните истражувања покажале дека многу пациенти со хронични болести се придржуваат кон пропишаната терапија делумно, со процент на придржување од 17% до 80% (Dolce et al., 1991; Krueger et al., 2005; Haynes et al., 2008; Sarafino & Smith, 2010).

Астмата е хронична респираторна болест каде инхалационата терапија е основен третман за управување со болеста. Успехот во нејзиниот третман зависи од многу фактори, но правилното користење на инхалаторот и придржувањето кон терапијата се најважни (GINA, 2020).

Зголемувањето на придржувањето/адхеренцијата кон терапијата е од суштинско значење за постигнување на терапевтските цели во управувањето со хроничните болести (Lötsch et al., 2015). Забележливо е дека придржувањето кон долгорочните терапии е значително помало во земјите со низок и среден приход (LMICs) во споредба со земјите со висок развој (HICs) (Nielsen et al., 2017; Mogre et al., 2019). Евалуацијата на придржувањето/адхеренцијата кон терапијата со лековите со користење на сигурни и валидни алатки е клучна за управување со хроничните состојби (Stirratt et al., 2015).

Различни методи се користени за проценка на придржувањето кон терапијата со лекови. Инструментите/прашалниците кои се базирани на лично известување и пополнување од страна на пациентот, како еден од достапните методи за мерење на придржувањето кон терапијата со лекови, се економични, лесни за примена и практични, бидејќи можат да ги идентификуваат основните проблеми што придонесуваат за непридржување кон терапијата (Simoni et al., 2006; Garfield et al., 2011). Многу од овие инструменти првично биле развиени во HICs и напредни здравствени системи, што може да ја ограничи нивната соодветност за LMICs. Предизвиците вклучуваат ограничена релевантност во локалните услови и дополнителни трошоци поврзани со лиценцирањето (Nathan et al., 2004; Tesfaye & Peterson, 2022). Прегледот спроведен од Khoiry и соработниците истакнува клучни области кои бараат подобрување, вклучувајќи поголемо вклучување на прашања релевантни за LMICs, обезбедување точен превод на локалните јазици, спроведување формални меѓукултурни валидации и намалување или елиминирање на трошоците поврзани со користење на инструментите базирани на лично известување кај нив (Khoiry et al., 2023).

Правилната техника на користење на инхалаторот е од суштинско значење за обезбедување ефикасна испорака на лекот во белите дробови (Levy, 2016).

Инхалационата терапија е основна за управување со астмата (GINA, 2021; Global Asthma Report, 2018; Crompton, 2006; Dekhuijzen et al., 2013), но клиничките докази покажуваат дека контролата на астмата често не се постигнува во пракса во посакуван обем. Лошата техника на користење на инхалаторите е еден од главните ризик фактори (Sanchis et al., 2016), бидејќи може да резултира со субоптимална испорака на лекот и да ја компромитира ефикасноста на третманот (Chrystyn et al., 2017; Kocks et al., 2018). Покрај тоа што тешко се совладува самата техника на користење на инхалаторот, забележано е дека истата се влошува со текот на времето (Takemura et al., 2010), при што околу 50% од пациентите не успеваат соодветно да ја одржат (Azzi et al., 2017). Затоа, истата треба редовно да се оценува и подобрува, особено пред да се земе предвид промена на терапијата или покачување на дозите кога астмата останува неконтролирана (GINA, 2021).

Иако се препорачува оценување на техниката на инхалација при секоја можност (GINA, 2021; Bosnic-Anticevich et al., 2018), тоа ретко се спроведува редовно и систематски со пациентите после нивниот прв рецепт за инхалаторна терапија

(Bosnic-Anticevich et al., 2010; Price et al., 2014). Прашалниците за лично пополнување се најчест, најлесен и најдостапен метод за оценување на техниката на инхалација (Kocks et al., 2018; GINA, 2021). Повеќето од нив се наменети за спроведување од здравствени професионалци (Rodríguez-Martínez et al., 2017), со значителни варијации во изворите, вклучените чекори (од 3 до 21) и системите за оценување (Sanchis et al., 2016; Chrystyn et al., 2017).

Сумирано, придржувањето кон пропишаната терапија претставува сложен и мултифакторски процес кој опфаќа не само индивидуални аспекти поврзани со однесувањето на пациентот, туку и пошироки структурни и организациски компоненти во рамките на здравствениот систем. Ниското ниво на придржување кон терапијата е глобално признат проблем кој доведува до несоодветни здравствени исходи, зголемен процент на хоспитализација, влошување на симптоматологијата и зголемени трошоци за здравствени услуги. Особено кај хроничните болести, како што е астмата, континуитетот и усогласеноста на пациентот со пропишаната терапија се од суштинско значење за ефикасна контрола на болеста, спречување на егзацербации и подобрување на квалитетот на живот.

Придржувањето кон терапијата е тешко да се мери со директни клинички методи, поради што низ годините се развиени различни валидирани прашалници за негово проценување. Прашалниците претставуваат една од најчесто користените алатки за проценка на придржувањето, благодарение на нивната едноставност, економичност и применливост во различни клинички и истражувачки контексти. Во меѓународната практика, овие прашалници се широко користени во примарната и секундарната здравствена заштита за идентификација на пациенти со ризик за непридржување кон терапијата и за планирање на соодветни интервенции.

Сепак, и покрај глобалната важност на темата, во Република Северна Македонија сè уште недостасуваат систематизирани податоци за нивото на придржување кон терапијата и контролата на болеста кај пациенти со астма. Покрај тоа, не се доволно достапни или не постојат во форма прилагодена на културниот и јазичниот контекст на локалната популација, валидирани инструменти на македонски јазик кои би овозможиле стандардизирана процена на овие аспекти. Затоа, постои итна потреба од развој, адаптација и валидација

на соодветни прашалници на македонски јазик кои ќе можат рутински да се користат и во клиничката пракса и во истражувачки цели.

Имајќи ги предвид претходно изнесените факти, поставени се две дели на ова истражување. Прво, да се спроведе систематски процес на лингвистичка и културолошка адаптација и валидација на постоечките меѓународно признати прашалници за процена на придржувањето кон терапијата, инхалационата техника и контролата на болеста, со цел нивна примена во македонскиот контекст. Второ, да се испита поврзаноста помеѓу придржувањето кон терапијата и клучните клинички исходи, вклучувајќи ја контролата на астмата и квалитетот на живот кај пациенти со клинички дијагностицирана астма. Анализата на овие параметри ќе овозможи добивање на вредни сознанија за валидноста и применливоста на адаптираните инструменти, како и ќе овозможи поддршка за нивна понатамошна имплементација во рутинската клиничка пракса низ целата земја.

Реализирајќи ги поставените цели, ова истражување ќе обезбеди придонес во зголемување на свесноста за важноста на проценката и унапредувањето на придржувањето кај пациенти со хронични респираторни заболувања, а ќе постави и темел за поефикасна интердисциплинарна грижа, особено преку вклучување на фармацевтите во активниот менаџмент на терапијата и поддршка на пациентите преку активна фармацевтска грижа во форма на едукација.

2. ПРЕГЛЕД НА ЛИТЕРАТУРА

2.1 Адхеренција (придржување) кон долготрајна терапија со лекови

Пред повеќе од 2000 години, Хипократ за прв пат забележал дека пациентите не секогаш ги земаат лековите/билките како што и се пропишани (Brown & Bussell, 2011). Во 1985 година, познатиот американски општ хирург C. Everett Koop изјавил - „Лековите не делуваат кај пациенти кои не ги земаат“ - (*анг.* Drugs don't work in patients who don't take them), создавајќи го најчестиот и најпознатиот цитат во доменот на терапијата со лекови (Osterberg & Blaschke, 2005).

Адхеренцијата кон терапијата со лекови претставува широка област која е од голем интерес за научниците, здравствените работници како и креаторите на здравствени политики ширум светот, повеќе од четири децении (Dunbar-Jacob & Mortimer-Stephens, 2001).

Истото, е дефинирано од страна на Светската здравствена организација (СЗО) како: „Степенот до кој однесувањето на една личност во однос на земање лекови, следење диета и/или извршување на промени во животниот стил, соодветствува со договорените препораки од давателот на здравствените услуги“ (WHO, 2003). Терминот „придржување“ често се користи наизменично со термините „усогласеност“ и „согласност“, и покрај тоа што постојат некои суптилни, и навистина забележливи разлики помеѓу овие термини (Horne & Weinman, 2005; De las Cuevas, 2011).

„Усогласеност“ е постар термин што се дефинирал како „степенот до кој однесувањето на пациентот се совпаѓа со препораките на здравствениот работник“. Во последните години настануваат дискусии околу овој термин, бидејќи со истиот се подразбира дека пациентот има пасивна улога во процесот на одлучување. Всушност, се работи токму за спротивното. Затоа, терминот „адхеренција/придржување“ вклучува договор помеѓу здравствениот работник и пациентот за тоа како треба лековите да се земат или да се користат (Banning, 2008).

Терминот „согласност“, се фокусира на врската помеѓу пациентот и здравствениот работник наспроти самото однесување при земањето на лекови и понекогаш се користи погрешно како синоним за придржување кон терапијата (Horne & Weinman, 2005).

Бидејќи „адхеренција/придржување“ во моментот е термин од избор, тој последователно ќе се користи во текот на елаборирање на аспектите на оваа теза за опишување на процесот на придржување кон третманот со лекови (Nieuwlaat, 2014).

Една од главните пречки при следењето на адхеренцијата кон пропишаната терапија со лекови е потребата од стандардизација, што доведува до генерирање различни методи кои често се тешки за прецизно споредување (Tibble et al., 2021). За да се надмине варијабилноста во дефинициите за адхеренција и комплексноста на податоците за адхеренцијата, во 2012 година од страна на Vrijens и соработниците, е предложена нова таксономија наречена Таксономија за утврдување на пречките за придржување кон терапијата со лекови (ABC таксономија) – („Ascertaining Barriers for Compliance (ABC) Taxonomy“) (Vrijens et al., 2016).

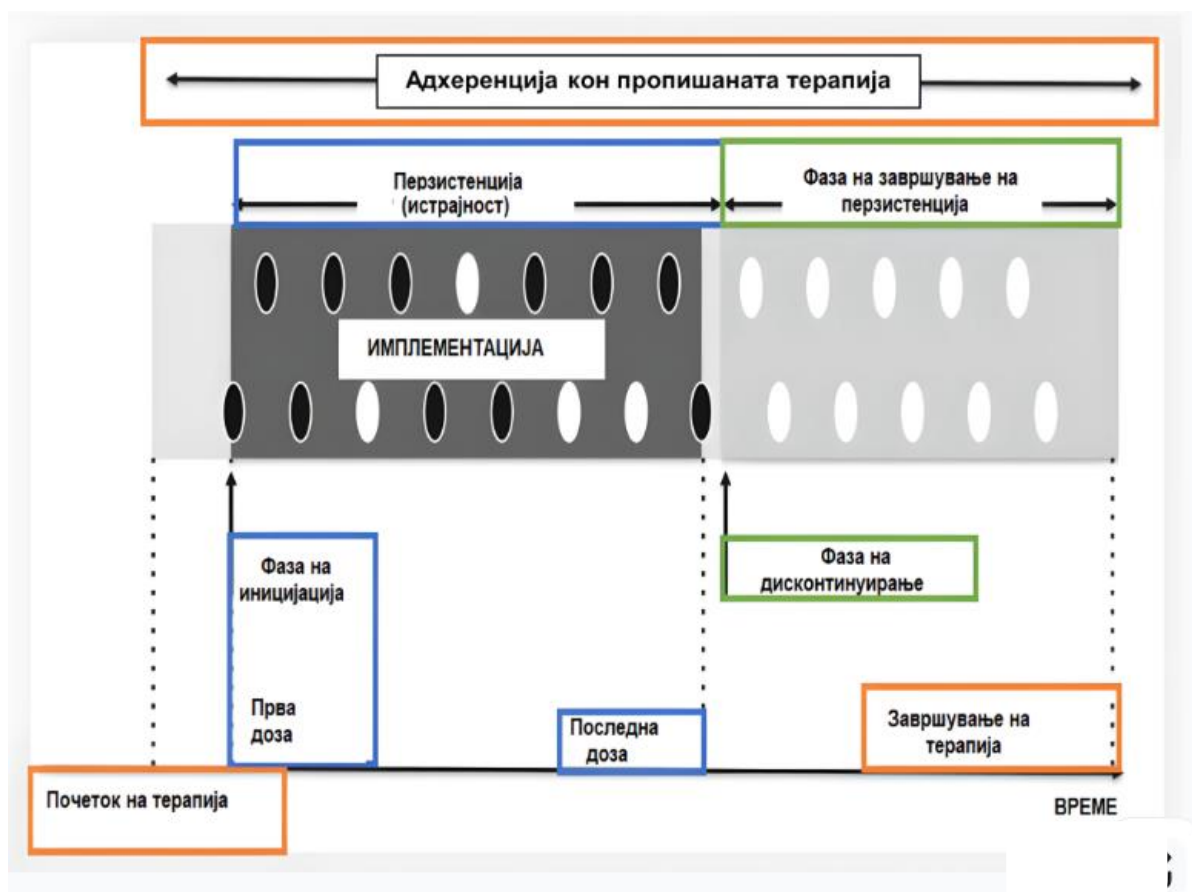
ABC таксономијата ја дефинира „адхеренцијата кон пропишаната терапија“ како земање на лековите од страна на пациентите според препораките на лекарот.

Таа е поделена на три основни фази: (A) започнување/иницијација, (B) имплементација и (C) доследност/истрајност (сл.1).

Првата фаза, „започнување/иницијација“ се однесува на моментот кога пациентите го започнуваат терапевтскиот режим со земање на првата пропишана доза. Иницијацијата може да се класифицира како бинарна променлива: пациентите или ја започнуваат терапијата или не ја започнуваат.

Втората фаза, „имплементација“ се однесува на тоа колку точно земањето на лековите од страна на пациентот соодветствува со пропишаниот режим од почетокот до последната доза на третманот.

Завршната фаза, означена како „доследност/истрајност“, се однесува на континуираното продолжување на третманот, опфаќајќи го неговото времетраење и појавата на непланирани прекини (продолжени периоди на последователно пропуштени дози, при што минималното времетраење зависи од конкретниот третман и состојба). Оваа фаза е помеѓу фазата на започнување на земање на третманот и фазата на прекинување на третманот (Vrijens et al., 2016; Tibble et al., 2021).



Слика 1 Фази на адхеренција: (A) започнување/иницијација, (B) имплементација и (C) доследност/истрајност

Figure 1 Phases of adherence: (A) initiation, (B) implementation, and (C) persistence/continuation

Во литературата се препознаваат различни типови и нивоа на непридржување кон терапијата, кои имаат различни причини и последици. Непридржувањето може да биде поделено на примарно и секундарно непридржување (Fischer et al., 2011; Tamblyn et al., 2014).

Примарното непридржување се подразбира кога пациентите не ги подигнуваат лековите од аптека, додека секундарното непридржување вклучува пациентот да го добие лекот, но да не го зема како што е пропишано. Вториот начин на непридржување ги опфаќа трите фази на процесот на придржување кон пропишаната терапија наведени претходно.

Во 2005 година, Националниот координативен центар за испорака и организација на здравствените услуги во Велика Британија (NCCSDO), исто така, дефинирал разлика помеѓу „намерно“ и „ненамерно“ непридржување кон терапијата со

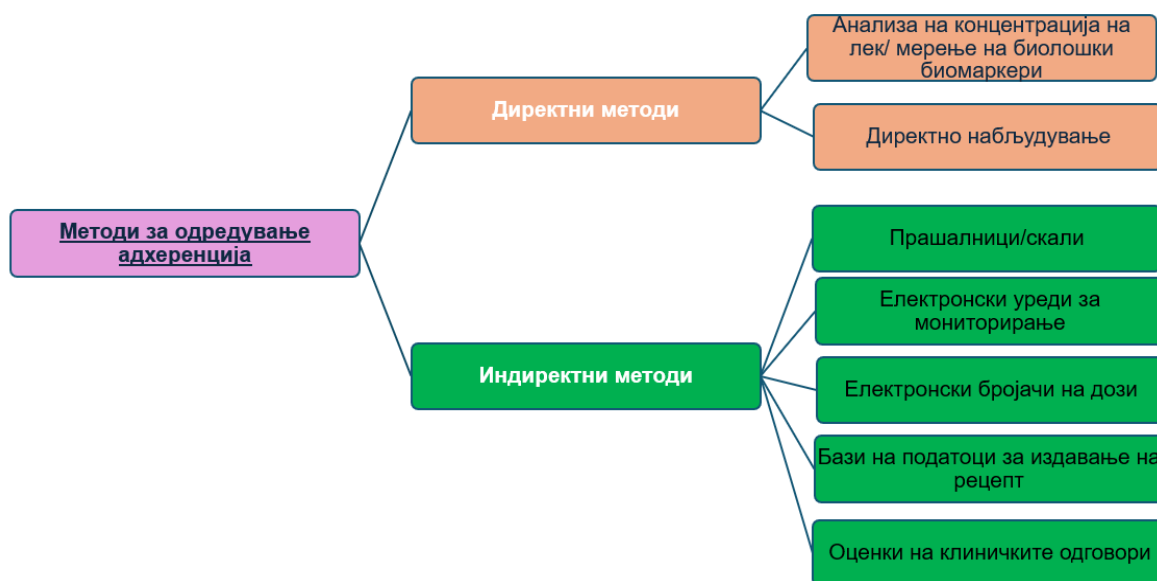
лекови, со цел подобро да се разбере сложеноста на ова однесување. Намерното непридржување вклучува свесен процес на одлучување каде одлуките се носат врз основа на верувања на поединецот, а овој процес на одлучување може да се гледа како рационален или ирационален (Horne & Weinman, 2005).

Спротивно на тоа, ненамерното непридржување вклучува несвесно однесување што може да биде под влијание, на пример, од ориентацијата во времето, слаба меморија и физички тешкотии (на пр., заборавање да се земат лековите, погрешно разбирање на упатствата, тешкотии при голтањето на лековите) (Lehane & McCarthy, 2007). Овие типови на однесувања кон придржувањето може да варираат. Еден пациент може да покаже и намерно и ненамерно непридржување кон терапијата. Ненамерното непридржување се јавува кога пациентот несвесно го прескокнува земањето на лекот, на пример поради тоа што заборава или начинот на земање на лекот е комплициран. Намерното непридржување, пак, се случува кога пациентот свесно одлучува да не го земе лекот, на пример затоа што смета дека лекот не му е потребен или дека му предизвикува несакани ефекти. Овие два типа на непридржување можат да се комбинираат: редовното заборавање (ненамерно) може да ја зголеми веројатноста пациентот да заклучи дека лекот не е потребен, што води до свесно прескокнување (намерно), со што вкупното непридржување се зголемува (Clifford et al., 2008).

2.2 Следење на придржување кон терапијата со лекови

Бидејќи придржувањето кон терапијата е клучен фактор за постигнување на позитивни клинички исходи и намалување на оптоварувањето врз здравствениот систем, неговото точно и веродостојно следење е од особено значење. Постојат различни начини на кои може да се следи придржувањето кон терапијата со лекови, иако во моментот не постои „златен стандард“ за следење (Williams et al., 2012).

Одредување на степенот на придржување кон терапијата со лекови може да се определи со помош на: директни и индиректни методи (сл. 2). Секој од овие методи има свои предности и недостатоци (Anghel et al., 2019).



Слика 2 Методи за одредување на адхеренција (придржување)

Figure 2 Methods for measuring medication adherence

2.2.1 Индиректни методи

Индиректните методи се најчесто користениот пристап за евалуација на придржувањето кон терапијата, при што се проценува дали пациентите го следат пропишаниот режим на лекување.

Индиректните методи вклучуваат одреден степен на претпоставка дека пациентот ја земал терапијата, на пример: броење на дози, мерки пресметани од бази на податоци за издавање рецепти (мерки на повторно препишување на лек), електронски уреди за мониторинг, мерки за самооценување (прашалници, интервјуа, прашалници за самооценување) и оценки на клиничките одговори (Farmer, 1999; Horne & Weinman, 2005; Garfield et al., 2011).

Прашалници за самооценување – Овој метод останува наједноставниот субјективен и индиректен метод за следење на придржувањето кон пропишаната терапија. Овие методи обично вклучуваат користење на скали или прашалници каде што пациентите врз основа на специфични прашања лично го одредуваат степенот на придржување кон пропишаната терапија. Без разлика дали се пополнуваат електронски, преку структурирани интервјуа или како прашалници за пополнување во хартиена форма, овие алатки се широко користени во

истражувањата за адхеренцијата кон терапијата и можат лесно да се прилагодат на различни групи на пациенти (de Achaval & Suarez-Almazor, 2010; Forbes et al., 2018).

Прашалниците за самооценување се корисни за оценување на придржувањето кон пропишаната терапија, бидејќи се евтини, неинвазивни, лесни за спроведување и малку ги оптоваруваат пациентите. Тие, исто така, овозможуваат флексибилност во времето и начинот на собирањето на податоци. Во клиничката пракса, прашалниците се еден од наједноставните начини за идентификување на непридржувањето кон терапијата. На овој начин здравствените работници добиваат вредни информации кои можат да помогнат во решавање на проблемите пред да доведат до сериозни здравствени компликации (Osterberg & Blaschke, 2005; Garfield et al., 2011).

Сепак, овие методи имаат ограничувања кои можат да влијаат на точноста на пријавените резултати. Вообичаен предизвик е тоа што пациентите често не го претставуваат искрено своето придржување кон терапијата со лекови, особено ако се загрижени дека признавањето на непридржувањето кон терапијата би ги разочарало здравствените работници.

Неколку прашалници за самопријавување се меѓу најчесто користените алатки за проценка на придржувањето кон терапијата со лекови. Овие прашалници овозможуваат едноставно и брзо прибирање на информации директно од пациентите. Во оваа категорија спаѓаат:

- *Скалата за оценка на придржувањето кон терапијата (анг. Medication Adherence Rating Scale – MARS)*, достапна во форми со 5 и 10 прашања;
- *Скалата за придржување кон пропишување и терапија (анг. Adherence to Refills and Medications Scale – ARMS)*;
- *Едноставниот прашалник за придржување кон терапијата (анг. Simplified Medication Adherence Questionnaire – SMAQ)* (Rusu et al., 2023).

Некои од овие прашалници се дизајнирани за проценка на општото придржување кон терапијата со лекови, додека други содржат прашања насочени кон специфични здравствени состојби, овозможувајќи подлабоко разбирање на факторите што влијаат на придржувањето кон терапијата.

Во последните години, создадени се нови прашалници за проценка на бариерите за придржување кон терапијата со лекови, со цел да ги откријат предизвиците со кои се соочуваат пациентите.

Нови прашалници за проценка на бариерите се:

- *Прашалник за бариери на придржување* (анг. Adherence Barriers Questionnaire - ABQ);
- *Прашалник за идентификација на бариери за придржување кон терапијата* (анг. Identification of Medication Adherence Barriers Questionnaire - IMAB-Q).

Овие прашалници се погодни за проценка на верувањата и загриженоста кај пациентите кои можат да бидат бариери за придржување кон терапијата (Müller et al., 2015; Bhattacharya et al., 2023).

Покрај големиот број на алатки кои се на располагање на истражувачите, значителен предизвик останува потребата за исполнување на психометриските стандарди утврдени како мерки за исходи пријавени од пациенти (Patient reported outcomes measurements - PROMs).

Многу прашалници што се користат за проценка на придржувањето кон терапијата со лекови не секогаш ги покажуваат клучните квалитети како доверливост, валидност и сензитивност. Со исполнување на овие критериуми, ќе им се помогне на истражувачите да користат подобри и поконзистентни прашалници, што ќе ги направи оценките за придржување кон терапијата посигурни и поточни, а крајно ќе го подобри здравјето и исходите на пациентите (Kwan et al., 2020; Gagnier et al., 2021; Tesfaye & Peterson, 2022).

Бројачи на дози - претставува индиректен и објективен метод за определување на придржувањето кон терапијата, при што се брои бројот на преостанати дози меѓу две контролни посети и се споредува со вкупниот број пропишани дози што пациентот ги добил.

Можно е и пресметување индекс на усогласеност. Овој метод е евтин и лесен за употреба, но има неколку ограничувања: земањето на точната доза од нејзиното пакување не гарантира дека лекот е употребен; понатаму, овој пристап не покажува јасна слика за употребата на лекот и не објаснува зошто пациентот можеби не ја следи пропишаната терапија. Исто така, овој метод често го потценува придржувањето бидејќи се пресметува само врз основа на датумот на подигнување на лекот, игнорирајќи ја преостанатата залиха на лекови што пациентите може да ја имаат (Farmer, 1999). Многу пациенти со хронични болести ги подигнуваат рецептите порано, што доведува до дополнителни

залихи и дози од лековите. Исто така, стандардот за дефинирање на придржувањето често е случајно избран, што може да биде неконзистентно при следење и споредување на придржувањето кон терапијата меѓу различни студии (Lam & Fresco, 2015).

Електронски уреди за следење (EMDs) - Електронските уреди за следење на придржувањето кон терапијата со лекови се попрецизен начин за следење на придржувањето кон лековите, регистрирајќи го моментот кога ќе се отвори пакувањето на лекот. Овие уреди го намалуваат ризикот од вештачко зголемување на придржувањето, кое често се јавува кај методите базирани на самопополнување, кога пациентите пријавуваат дека го земале лекот редовно, иако реалната практика е различна. Покрај тоа, EMDs овозможуваат идентификација на намерно отстранување на лекови, однесување што често останува непрепознато при користење на другите методи за мерење на придржувањето (Rusu et al., 2023).

Еден од многуте користените електронски уреди за следење во истражувањата е Системот за следење на настани поврзани со лекови (анг. Medication Events Monitoring System - MEMS), кој прецизно ги следи активностите на дозирање за детална анализа. MEMS, точно ја следи употребата на лековите со тоа што бележи колку често и колку редовно пациентите ги земаат лековите. Го регистрира датумот и времето на секоја употреба на лекот, помагајќи да се идентификуваат модели на придржување, вклучувајќи нерегуларно или доследно непочитување на терапијата. Истражувањата покажале дека MEMS обезбедуваат покорисни информации од самоизвестувањата или биохемиските тестови, бидејќи откриваат пропуштени дози или отстапувања од пропишаниот распоред, особено кај долгорочните терапии. Оваа информација помага во идентификување на области каде што може да бидат потребни интервенции (Farmer, 1999). И покрај својата прецизност, високата цена и логистичките барања за MEMS ги прават помалку практични и помалку корисни за обемни студии или рутинска примена. MEMS уредите се скапи, а можноста за губење или оштетување на истите од страна на пациентите дополнително ги зголемува трошоците (Farmer, 1999; Kang & Lee, 2009).

Секој метод за одредување на степенот на придржување кон терапијата има одредени ограничувања, на пример, прашалниците за самопополнување често се користат во рандомизирани контролирани студии (RCTs) поради ниските

трошоци, но можат да бидат под влијание на пристрасност поради социјалната посакуваност (т.е., кога се даваат лажни информации врз основа на тоа што лицето мисли дека другите би сакале да слушнат) (Horne, 2005). Методот од избор за одредување на степенот на придржување треба да биде економичен, практичен за употреба во истражување или клиничка практика, објективен, лесен за користење и доверлив со точни резултати (Lam & Fresco, 2015). Бидејќи не постои метод за одредување на степенот на придржување кон терапијата кој ги задоволува сите посакувани критериуми, комбинирањето на методите е предложено како начин за надминување на некои од ограничувањата на поединечните методи (Burkhart & Sabaté, 2003).

Врз основа на директни или индиректни мерења, процентот на адхеренција кон пропишаната терапија на пациентите може да се движи од 0% до над 100% од пропишаните дози, при што пациентите кои земаат повеќе од препишаните дози (>100%) се сметаат за прекумерно адхерентни. Иако нема консензус за тоа кој е оптималниот степен на адхерентност, истражувачите често користат произволна граница од помалку од 80% од препорачаните дози за да ги категоризираат пациентите како неадхерентни кон терапијата. Оваа граница е поддржана со истражувања кои ја испитувале поврзаноста помеѓу степенот на адхеренција (пресметано со податоци за издавање рецепти) и хоспитализациите (од било какви причини или специфични за болеста) за низа вообичаени хронични состојби (Karve et al., 2009).

Истражувањето спроведено од Hansen и соработниците (2009) покажало дека оваа граница овозможува доволна рамнотежа помеѓу специфичноста (т.е. способноста точно да се откријат пациентите кои не се придржуваат кон терапијата) и сензитивноста (т.е., способноста точно да се откријат пациентите кои се придржуваат кон терапијата) за три често користени методи за адхерентност (самопополнување, електронски мониторинг и мерки базирани на податоци за издавање рецепти). Во реалноста, оптималното ниво за одредување на степенот на придржување кон терапијата за секој пациент не е толку едноставно. Степенот на придржување кон терапијата се разликува од пациент до пациент поради хетерогеноста на состојбите и пропишаните лекови. Сепак, поради тешкотиите поврзани со одредувањето на такви оптимални нивоа за секој индивидуален пациент и ограничените истражувања во оваа област, границата

од 80% се смета за соодветна за лекови кои се користат за лекување на хронични заболувања (Hansen et al., 2009; Karve et al., 2009).

Бази на податоци за издавање на рецепт - Податоците од аптеките или евиденциите на осигурителните фондови, кои вклучуваат информации за терапии, дијагнози и медицинска историја, може да се користат за проучување на моделите на адхеренција кон терапијата. Овој пристап е особено корисен кај хронични заболувања и полифармација, бидејќи преку анализирање на шемите на подигнување на терапијата се проценува адхеренцијата. Иако методот е корисен за големи студии и дава увид во адхеренцијата, тој ја проценува само достапноста на лекот, а не и реалното земање, што може да доведе до преценување. Методот е корисен, но потребно е да се разгледаат и бариерите за адхеренција кои се надвор од демографските и терапевтските фактори. Неадхеренцијата најчесто се проценува преку Пропорција на покриени денови (анг. Proportion of Days Covered (PDC)) и Сооднос на поседување лекови (анг. Medication Possession Ratio (MPR)) (Schnorrerova et al., 2024).

2.2.2 Директни методи

Директните методи можат да ги потврдат субјективните проценки и да обезбедат најточно следење на придржувањето кон терапијата. Сепак, иако нудат висока прецизност, тие не се секогаш практични за истражувања со голем обем или за примена во општи/реални клинички услови, поради значителните ресурси што ги бараат, особено во споредба со индиректните методи.

Некои примери на директни методи вклучуваат: следење на концентрација на лекови (или нивни метаболити) во телесни течности, определување на биолошки маркери додадени во формулацијата и директно набљудување на пациентите.

Следење на нивото на лекови/биомаркери - Следењето на концентрација на лекови и биомаркерите се сметаат за поинвазивни пристапи. Тие се фокусираат на утврдување на присуството на лекот или неговите метаболити во телесните течности на пациентот, како што се крвта или урината. Овие методи се ограничени бидејќи бараат земање примероци од крв или урина од пациентите, а резултатите може да варираат. Дополнително, пациентите може да покажат подобро придржување непосредно пред закажаниот преглед, феномен наречен „придржување поради бел мантил“ – (анг. white-coat adherence), додека продолжуваат да не се придржуваат до терапијата во

останатите периоди (во домашни услови) (Farmer, 1999; Osterberg & Blaschke, 2005). Овој метод е скап и инвазивен и може да се примени само кај мал број на лекови. Тој нуди информации за краткорочното придржување, но не успева да создаде целосна слика за долгорочните навики за придржувањето кон терапијата (Kang & Lee, 2009).

Директно набљудување - Директното набљудување на терапијата значи дека користењето на пропишаната терапија од страна на пациентот се следи директно од здравствен работник или член на семејството. Овој метод се смета за еден од најсигурните начини за одредување на придржувањето. Набљудувањето на навиките на пациентот при земањето на лекови може обезбеди неопходна поддршка кога пациентот не е во состојба сам да ја спроведува терапијата, како кај педијатриски пациенти или возрасни лица со деменција. Во случаи кога членовите на семејството помагаат да се потсетуваат пациентите да ги земаат лековите како перорална терапија или други третмани (инјекциона терапија и сл.), директното набљудување станува ефективна стратегија за обезбедување на придржување кон терапијата (Basu et al., 2019).

2.3 Последици од непридржување кон терапијата

И покрај повеќе од 40 години истражувања на темата за придржување кон терапијата со лекови, многу пациенти (се смета повеќе од 50%) сè уште не ги земаат лековите како што е препорачано од здравствениот работник (Burkhart & Sabaté, 2003; Brown & Bussell, 2011). Непридржувањето кон пропишаната терапијата со лекови може да доведе до влошување на здравствената состојба, неефикасно управување со болеста и значително намалување на квалитетот на животот (Burkhart & Sabaté, 2003). Пациентите кои не се придржуваат кон терапијата со лекови исто така имаат поголема веројатност почесто да ги посетуваат матичните лекари во примарната здравствена заштита и одделенијата за итна медицинска помош во секундарната здравствена заштита (Malhotra et al., 2001; DiMatteo et al., 2002; Burkhart & Sabaté, 2003). Во САД, е проценето дека меѓу 33% и 69% од хоспитализациите и 125.000,00 смртни случаи годишно се резултат на непридржување кон терапијата со лекови (McCarthy, 1998; Osterberg & Blaschke, 2005; Benjamin, 2012).

Зголемените трошоци за здравствена заштита и непотребното трошење на лекови како резултат на непридржување кон пропишаната терапија со лекови имаат значителни финансиски оптоварувања за здравствените системи (Malhotra et al., 2001; DiMatteo et al., 2002; Burkhart & Sabaté, 2003). Во еден извештај од Институтот за информатика во здравството во САД било проценето дека вкупните трошоци од несоодветната употреба на лекови (вклучувајќи непридржување кон пропишаната терапија, злоупотреба на антибиотици, грешки во дозирање, ненавремена употреба на лекови, и несоодветна употреба на генерички лекови) на глобално ниво изнесуваат 475 милијарди американски долари годишно (Aitken & Gorokhovich, 2012). Од оваа сума, непридржувањето кон пропишаната терапија претставува најголемиот трошок, односно 57% од вкупните трошоци (приближно 270 милијарди американски долари годишно).

Trueman и соработниците (2010) истакнуваат дека во Англија подобрувањето на адхеренцијата кон пропишаната терапија со лекови кај пет клучни хронични заболувања - дијабетес тип 2, астма, кардиоваскуларни заболувања/хиперхолестеролемија, хипертензија и шизофренија - би можело да донесе заштеда од приближно 500 милиони фунти годишно на Националниот здравствен систем (Trueman et al., 2010). Влијанието врз клиничките исходи и поврзаните трошоци во врска со нив при непочитување на терапијата варираат од пациент до пациент, па овие бројки се само проценка на обемот на проблемот. Сепак, глобалните размери на непридржување кон терапијата се сметаат за еквивалентни на голема епидемија на заболување.

Светската здравствена организација (СЗО) препознава дека справувањето со проблемот на непридржување кон терапијата би можело да има многу поголем ефект врз ефективноста на третманите отколку кој било обид за подобрување на ефикасноста на постојните лекови (WHO, 2011).

Голем број истражувачки докази ја поддржуваат ефикасноста на лековите кои обично се користат во третманот на хронични заболувања. Кога лековите се соодветно пропишани како дел од режим на полифармација (при што придобивките ги надминуваат ризиците), почитувањето на препорачаните насоки е од суштинско значење за успехот на третманот (Brown & Bussell, 2011). Докажано е дека повисоките проценти на адхеренција кон пропишаниот режим на терапијата е поврзан со намалување на хоспитализациите и вкупните медицински трошоци кај пациентите со низа хронични состојби, вклучувајќи

хипертензија, дијабетес и срцева слабост. Постарите пациенти на кои соодветно им се пропишуваат повеќе лекови за третман на неколку хронични заболувања имаат најголема корист од терапијата, а последиците од непридржување кон терапијата се поголеми (Sokol et al., 2005).

2.4 Фактори кои влијаат на придржувањето кон терапијата со лекови

Клучен чекор во развивањето на ефективни интервенции за придржување кон пропишаната терапија со лекови е разбирањето зошто настанува непридржување кон истата. Затоа, неопходно е да се проучат детерминантите (факторите) на ова однесување и основните процеси што водат до непридржување на пропишаниот третман со лекови. Идентификувани се голем број на фактори кои можат да влијаат врз придржувањето на пациентите кон долгорочните третмани на терапии со лекови (Clifford et al., 2008, Demonceau et al., 2013; Allemann et al., 2016).

Овие фактори претходно се класифицирани од Светската здравствена организација (СЗО) во пет групи и вклучуваат фактори: поврзани со пациентот, специфична здравствена состојба/болест, терапија/третман, социјалните и економските аспекти и здравствениот тим и систем (сл. 3) (Burkhart & Sabaté, 2003).



Слика 3 Фактори кои влијаат на придржувањето кон пропишаната терапија

Figure 3 Factors influencing adherence to prescribed therapy

Факторите поврзани со пациентот ги вклучуваат физичките и психолошките аспекти.

Физичките фактори вклучуваат, оштетен слух и вид, когнитивно оштетување, нарушена мануелна вештина, намалена подвижност и потешкотии со голтање, додека психолошки фактори подразбираат знаење за состојбите/лековите, ставови кон лековите, мотивација, самодоверба, страв од несакани ефекти и перцепирани придобивки од третманот.

Факторите поврзани со специфична здравствена состојба/болест ги вклучуваат тежината на симптомите, отсуството на симптоми, депресијата и психијатриските состојби.

Факторите поврзани со здравствениот тим/систем ги вклучуваат односот меѓу пациентот и здравствениот професионалец, комуникациските вештини на здравствениот професионалец, континуитетот на грижата, пристапот до терапија и времето на чекање (Babar et al., 2013).

Социјалните/економските фактори ги вклучуваат писменоста, нивото на социјална поддршка, животните услови и пристапот до здравствени установи (Burkhart & Sabaté, 2003).

Иако оваа рамка помага во разбирањето на можните влијанија врз однесувањата кон придржувањето кон терапијата со лекови, категориите се премногу широки за да се води истражување кое има за цел да ги промени однесувањата за придржување (Allemann et al., 2016).

Според рамката наведена во упатството за придржување на Националниот институт за здравствена и социјална грижа, во Велика Британија (*анг.* National institute for Health and Care excellence-NICE), придржувањето кон терапијата може да биде поддржано или попречено од овие фактори, кои генерално се категоризираат како перцептивни или практични (Chan et al., 2020).

Перцептивните фактори се однесуваат на фактори кои произлегуваат главно од внатрешни когнитивни процеси, вклучувајќи мотивација, емоции и лични ставови за болеста и третманот.

Практичните фактори се однесуваат главно на надворешните фактори, како што се околината, деталите за терапијата или општествените влијанија, кои исто така можат да влијаат врз однесувањето. Овие перцептивни и практични фактори може да резултираат со намерно или ненамерно непридржување кон терапијата. Сепак, неопходно е да се развие широко прифатен метод за категоризирање на

факторите кои влијаат на придржувањето кон терапијата. Категоризирањето на однесувањата поврзани со земањето на лекови како намерни или ненамерни е честопати применуван пристап за подобро разбирање на постапките и одлуките на пациентите во врска со терапијата (Wroe, 2002; Lehane & McCarthy, 2007; Rusu et al., 2023).

Оваа класификација е од суштинско значење за здравствените професионалци, бидејќи им помага да ги разберат однесувањата кај пациентите поврзани со земањето на лекови, што пак влијае врз изборот на стратегии за подобрување на придржувањето кон терапијата (Bae et al., 2016). Непридржувањето кон пропишаната терапија од страна на пациентите може да резултира со неадекватна контрола на основната болест, што води кон влошување на симптомите и зголемен ризик од компликации. Како последица на тоа, се зголемува потребата од користење здравствени услуги, вклучувајќи почести посети на лекар, итна медицинска помош и хоспитализации. Според истражувањето на Cutler и соработниците (2018), ваквото однесување претставува значаен товар не само за индивидуалното здравје на пациентите туку и за здравствениот систем во целина, поради повисоките директни и индиректни трошоци што произлегуваат од несоодветната контрола на болеста. (Cutler et al., 2018).

2.5 Астма: клинички и епидемиолошки аспекти на хронична респираторна болест

Астмата е респираторна болест која се карактеризира со хронично воспаление на дишните патишта. Таа е поврзана со хиперреактивност на дишните патишта на стимули кои обично кај здрав човек не би предизвикале проблем (GINA, 2022; GINA, 2023; GINA, 2024; GINA, 2025).

Таа се дефинира според анамнезата за респираторни симптоми како што се свирење во градите, гушење, стегање во градите и/или кашлица кои варираат со текот на времето и по интензитет и времетраење, заедно со променливо ограничување на истекот на воздухот.

Овие варијации обично се предизвикани од физичка активност, изложеност на алергени или иританси, промени во времето или вирусни респираторни инфекции. Тие можат да се стабилизираат сами по себе или како одговор на

терапија и може да бидат отсутни со недели или месеци. Меѓутоа, пациентите исто така може да доживеат епизодни влошувања на астмата, кои може да бидат и фатални. Хиперреактивноста на дишните патишта и хроничното воспаление траат дури и во отсуство на симптоми или кога функцијата на белите дробови е нормална, но истите можат да се нормализираат со соодветна терапија (GINA, 2023).

Астмата е важна незаразна болест и најчестата хронична респираторна состојба (Vos et al., 2017), која претставува голем глобален здравствен предизвик. На глобално ниво, оваа состојба се рангира како шеснаесетта водечка причина за години живеени со попреченост, и претставува дваесет и осма водечка причина за вкупно здравствено оптоварување, мерено преку години на живот корегирани според инвалидност (*анг.* disability-adjusted life years, DALYs) (Global Asthma Report, 2018).

Во 2017 година, состојбата зафаќала до 339 милиони луѓе (Vos et al., 2017), со претпоставка дека дополнителни 100 милиони луѓе ќе бидат засегнати до 2025 година (Masoli et al., 2004). Астмата претставува сè поголем финансиски товар за глобалните здравствени економии (Bahadori et al., 2009). Се проценува дека просечниот годишен трошок по пациент со астма изнесува 1.900,00 USD/1.500,00 EUR во Европа и 3.100,00 USD/2.500,00 EUR во САД (Nunes et al., 2017). Во Европа, овие трошоци достигнуваат околу 72,2 милијарди евра годишно (Selroos et al., 2015).

Иако астмата ги зафаќа сите популации, постојат варијации во однос на возраста, полот, географското потекло, етничката/расната припадност и социо-економскиот статус. Астмата е една од најчестите хронични состојби кај децата (Asher & Pearce, 2014; Milligan et al., 2016). Иако често започнува во раното детство, може да се појави во кој било период од животот, а некои луѓе развиваат астма дури во зрелите години. Иако преваленцата на астмата е поголема кај децата, користењето на лекови за астма, поврзаните здравствени услуги и процентот на смртност се поголеми кај возрасните (Sood et al., 2013; Dharmage et al., 2019; Trivedi & Denton, 2019). Покрај тоа, постои разлика во преваленцата на астмата според полот, која се менува низ животниот век (Zein & Erzurum, 2015). Во детството, преваленцата на астмата е повисока кај момчињата во споредба со девојчињата (9,2% наспроти 7,4%) (Zahran et al., 2018), како и ризикот од хоспитализации поради астма (Kynuk et al., 2011).

Во текот на пубертетот, преваленцата и сериозноста на астмата кај мажите се намалува, додека кај жените се зголемува (Fuseini & Newcomb, 2017). Овој тренд продолжува и по пубертетот, така што во зрелоста, жените имаат повисока преваленца на астма (9,8% наспроти 5,5%), поголема сериозност, повеќе хоспитализации и повисока смртност во споредба со мажите (Pignataro et al., 2017; Fuseini & Newcomb, 2017). Исто така, постојат значителни разлики во сериозноста на астмата и морталитетот меѓу земјите, при што LIMCs се соочуваат со поголем дел од смртноста предизвикана од астма, додека HICs бележат повисока преваленца, но со понизок морталитет (To et al., 2012; Ferrante & La Grutta, 2018; Sinharoy et al., 2018). Во рамки на различните земји, преваленцата и сериозноста на астмата несразмерно ги погодува малцинските популации (Canino et al., 2009; Moraes et al., 2018; Enilari & Sinha, 2019) и заедниците со понизок социо-економски статус (Bacon et al., 2009; Uphoff et al., 2015; Sullivan & Thakur, 2020).

2.5.1 Третман на астма

Глобалната иницијатива за астма (*анг.* GINA - Global Initiative for Asthma), секоја година издава насоки за третман на астма базирани на докази. Според овие насоки, постојат две главни категории на лекови за третирање на астмата: лекови за контрола и олеснувачи/лекови за итни случаи. Првата група содржи кортикостероиди за инхалација (*анг.* Inhaled Corticosteroids - ICS) кои се користат за намалување на воспалението на дишните патишта, контрола на симптомите и намалување на ризикот од егзацербации и влошување на функцијата на белите дробови (GINA, 2021). ICS се сметаат за најефективните лекови за долгорочна контрола на астмата, со добро утврдена клиничка ефикасност (Bahadori et al., 2009; Barnes, 2010; O'Byrne et al., 2018; Kearns et al., 2020; Liang & Chao, 2025). Насоките на GINA препорачуваат секојдневно користење на терапија која содржи ICS за управување со симптомите и спречување на егзацербации кај пациенти со умерена до тешка астма (GINA, 2021). Втората група лекови, олеснувачи/лекови за итни случаи, се наменети за моментално олеснување на интензивирани симптоми или егзацербации кај сите пациенти со астма, без разлика дали астмата е блага, умерена или тешка. Лековите од категоријата бета-агонисти со кратко дејство (*анг.* Short-acting beta-agonists-SABA) долго време биле најчесто користени за олеснување на симптомите. Претходните

насоки на GINA (2018) препорачуваат користење на SABA по потреба, како прв чекор во третманот на блага астма. Меѓутоа, по ажурирањето на насоките во 2019 година воведена е промена во овој првичен третман за блага астма поради безбедносни грижи и слаби исходи, вклучително и зголемен ризик од смртност при користењето на SABA по самостојна проценка (GINA, 2019). Дополнително, прекумерната употреба на SABA, која во литературата најчесто се дефинира како употреба на три или повеќе пакувања на лекот со по 200 дози годишно, е поврзана со значително зголемен ризик од астматични егзацербации и послаба контрола на болеста (Stanford et al., 2012; Nwaru et al., 2020). Затоа, намалувањето, а идеално елиминирањето на потребата од употреба на SABA е главната цел на управувањето со астмата (GINA, 2021). Во последните години, GINA воведува значајни промени во терапевтските препораки за третман на блага, умерена и тешка астма, со цел подобрување на контролата на болеста и намалување на ризикот од егзацербации. Овие промени имаат потенцијално силно влијание врз придржувањето кон терапијата, како и врз бихејвиоралните аспекти на самоменаџментот на болеста.

Според GINA стратегијата од 2021 година, препорачаните опции за третман се организирани низ две патеки на лекување:

Патека 1 - претставува препорачаната прва линија на терапија. За пациенти со блага астма, се препорачува комбинација од ниска доза ICS со бета-агонист со брзо и долго дејство (LABA) – конкретно, формотерол – кој има брзо и долготрајно дејство, што го прави погоден и за континуирана контрола и за олеснување на симптомите. Истражувањата покажуваат дека оваа терапија значајно го намалува ризикот од сериозни егзацербации во споредба со терапијата која вклучува само SABA (Bateman et al., 2018; O'Byrne et al., 2018; Beasley et al., 2019; Hardy et al., 2019). Дополнително, кај пациентите со умерена до тешка астма, патеката 1 препорачува употреба на ICS-формотерол како терапија за одржување и како терапија за олеснување на симптомите (*анг.* Maintenance and Reliever Therapy - MART). Овој пристап резултира со значително намалување на егзацербациите во споредба со традиционалната стратегија што користи ICS за контрола на симптоми и SABA како олеснувач на симптомите

(Bateman et al., 2011; Cates et al., 2013; Kew et al., 2013; Papi et al., 2013; Patel et al., 2013; Jorup et al., 2018).

Патека 2 - Претставува алтернативна опција во случаите кога примената на патеката за лекување 1 не е прифатена од страна на пациентот. За блага астма, се препорачува употреба на ниска доза ICS секогаш кога се користи SABA за олеснување на симптомите. Клучната разлика е што пациентите повеќе не треба да се лекуваат само со SABA, дури и при блага форма на болеста (GINA, 2021). И покрај овие нови препораки, во клиничката пракса постои ограничена имплементација на патеката 1, особено во примарната здравствена грижа. Според меѓународна студија, 32 - 67% од општите лекари сè уште најчесто пропишуваат само SABA за блага астма, додека 24 - 45% не се свесни за MART стратегијата, а само 8 - 15% од пациентите ја користат MART во пракса (Chapman et al., 2021). Напротив, 66 - 81% од пациентите сè уште користат ICS за контрола на болеста, со или без дополнителна терапија по потреба. Кога пациентите покажуваат недоволен одговор на оптимизираната терапија за контрола, може да се разгледа воведувањето на дополнителни терапии, како што се мускарински антагонисти со долго дејство (*анг.* Long-Acting Muscarinic Antagonists - LAMA) и антагонисти на леукотриенските рецептори (*анг.* Leukotriene Receptor Antagonists - LTRA), кои делуваат преку спречување на бронхоконстрикцијата и намалување на воспалението, соодветно. Прегледот од Kaplan и соработниците (2020) покажува дека LAMA имаат посилно влијание врз функцијата на белите дробови во споредба со LTRA (Kaplan et al., 2020). Сите лекови за астма се достапни преку различни видови инхалатори, како што се инхалатори со притисок, сув прашок, фина магла и оние што се активираат со вдишување. Секој тип на инхалатор бара специфична техника на користење. За пациенти со тешки егзацербации, може да се пропише краткотраен период на примена на орални кортикостероиди (обично 5-10 дена), за брза контрола на воспалението и симптомите (GINA, 2021).

2.5.2 Контрола на астма

Нивото на контрола на астмата се одредува според степенот до кој симптомите на астмата се присутни кај пациентот или се намалени/отстранети со земањето на соодветен третман (GINA, 2021). Неконтролираната астма се дефинира со низок степен на контрола на симптомите (чести симптоми или употреба на лекови за олеснување на симптомите, ограничувања на активностите поради астма, ноќни будења предизвикани од астма) и/или чести егзацербации (≥ 2 годишно) кои бараат употреба на орални кортикостероиди, или сериозни егзацербации (≥ 1 годишно) кои бараат хоспитализација (GINA, 2021).

Истражувањата покажуваат дека оптимално ниво на контрола на астмата може да се постигне со минимално влијание врз засегнатите лица кога соодветниот третман е пропишан од здравствените работници и кога правилно се користи од страна на пациентот (Braidó, 2013; Papaioannou et al., 2015). Сепак, неконтролираната астма и понатаму е присутна во популацијата. Над 50% од децата и 60% од возрасните со астма имаат несоодветна контрола на симптомите, што доведува до намален квалитет на живот, намалена продуктивност, пропуштени училишни/работни денови, зголемено користење на здравствени услуги и смртни случаи. Утврдено е дека возрасните и децата просечно пропуштаат 7, односно 5 дена годишно од работа и училиште (Gullach et al., 2015; Nunes et al., 2017; Gruffydd-Jones et al., 2019; Stridsman et al., 2020).

Контролата на астмата се проценува врз основа на контрола на симптомите и идниот ризик од неповолни исходи. Улогата на здравствениот работник е да го одреди соодветното ниво на третман за пациентот за да се постигне контрола на болеста, а потоа да го прилагоди третманот за да ја одржи контролата на симптомите со минимална ефективна доза на лекови (GINA, 2020).

За да се процени контролата на симптомите, GINA препорачува здравствениот работник да го праша пациентот за: фреквенција на симптомите на астма, ноќни будења поради астма, ограничувања на активностите и фреквенција на употребата на лекови за олеснување на симптомите (SABA) во изминатите четири недели. Овие прашања се слични на оние што се вклучени во валидираните алатки за самоевалуација, како што е **Прашалникот за контрола на астма** (анг. Asthma control questionnaire ACQ) (Nathan et al., 2004).

Мора да се разгледа и идниот ризик од егзацербации исто така, дури и кога симптомите се под контрола, бидејќи егзацербациите сè уште може да се појават (Price et al., 2015). Независни фактори кои водат кон ризик вклучуваат ≥ 1 егзацербација во изминатата година (Miller et al., 2007; Buelo et al., 2018), низок степен на придржувањето со терапијата со ICS (Ernst et al., 1992), неправилна техника на употреба на инхалатор (Melani et al., 2011) и пушење или изложеност на тутунски чад (Osborne et al., 2007).

Функцијата на белите дробови, особено Форсираниот експираторен волумен во 1 секунда (FEV1) како процент од предвиденото, е клучна компонента на проценката на идниот ризик. Низок FEV1 е независен фактор на ризик за егзацербации (Chhabra, 2013). Максималниот експираторен проток (PEF) е максималната брзина на издишување на пациентот измерена со мерач на проток. Ова може да се користи за проценка на одговорот на третманот, предизвикувачите на влошување на симптомите или за утврдување на основата за планови за акција за контрола на астма (GINA, 2020).

По започнувањето на терапијата со ICS, личниот максимум на пациентот, т.е. највисокиот PEF, обично се постигнува во рок од 2 недели (Reddel et al., 2004). Значителното намалување на PEF кај пациентот ($>20\%$) по 2 недели од третманот укажува на субоптимална контрола на астмата (Frey et al., 2005).

2.5.3 Оценка на тежина на астма

Контролата на астмата е клучен аспект за одредување на тежината на астмата, која ретроспективно се утврдува врз основа на нивото на терапија потребно за одржување на контрола на симптомите (GINA, 2021). Тежината на астмата се оценува откако пациентот ќе прима терапија за контролирање на болеста неколку месеци, а кога е соодветно, се обидува да се намали терапијата за да се идентификува минималното, но ефективно ниво на терапија за пациентот (GINA, 2021).

Астмата може да се класифицира како лесна, умерена или тешка:

- **Лесна астма:** Добро контролирана со употреба на терапија „по потреба“ со ICS-формотерол или со терапија за контрола со ниска доза на ICS-формотерол.

- **Умерена астма:** Добро контролирана со терапија за контрола со ниска до средна доза на ICS - формотерол.
- **Астма која тешко се третира:** Астма која тешко се третира и контролира и покрај терапијата со средно висока доза на ICS- формотерол или астма која бара оваа терапија за одржување на контрола.
- **Тешка астма:** Претставува подгрупа на астма која тешко се третира: (Hekking et al., 2015; Larsson et al., 2018). Неконтролирана е, и покрај придржувањето кон оптималната терапија со висока доза на ICS - формотерол и третирање на факторите кои придонесуваат за влошување, или се влошува при намалување на високата доза на терапија (GINA, 2021).

2.5.4 Перцепција на симптомите на астма

Клучен елемент во проценката на контролата и тежината на астмата претставува перцепцијата на симптомите од страна на пациентот. Таа подразбира когнитивни и сензорни процеси преку кои индивидуата станува свесна за присуството и интензитетот на воспалението на дишните патишта, како и за субјективното чувство на отежнато дишење или недостаток на воздух (диспнеа). Точната или неточната перцепција на овие симптоми може значајно да влијае врз самооценката на здравствената состојба, навременото реагирање со земање на терапијата и побарувањето на здравствени услуги, што ја истакнува важноста на свесноста на пациентот и едукацијата како дел од сеопфатниот пристап во менаџирањето на астмата (Rietveld, 1998).

Познато е дека перцепцијата на симптомите кај пациенти со астма често е неточна, што може да вклучува потценување или преценување на симптомите (Rietveld, 1998; Rhee et al., 2011; Barnes et al., 2019). На пример, истражување спроведено во Европа открило дека над 80% од пациентите сметале дека нивната астма е добро контролирана, но според критериумите на GINA, 45% од нив имале неконтролирани симптоми (Price et al., 2014).

Неточната перцепција на симптомите може да доведе до субоптимално управување со астмата, бидејќи претставува бариера за здравствените работници да одредат соодветен третман и негативно влијае врз способноста на пациентот правилно да реагира на симптомите (Rhee et al., 2011). Тинејџерите

со неточна перцепција на астмата имаат 9 пати поголема веројатност да бидат хоспитализирани, 3,4 пати поголема веројатност да посетат брза помош и 4 пати поголема веројатност да пропуштат училишни денови (Rhee et al., 2011).

- **Потценување на симптомите:** Може да доведе до недоволна употреба на соодветна терапија и одложено барање медицинска помош, што го зголемува ризикот од смртност од астма (Lougheed, 2007; Barnes et al., 2019);
- **Преценување на симптомите:** Може да доведе до прекумерна употреба на здравствени услуги и лекови за олеснување на симптомите, што го зголемува ризикот од сериозни егзацербации и смртност (Stanford et al., 2012; Nwaru et al., 2020). Едно неодамнешно истражување утврдило дека природата и степенот на неточната перцепција може да зависат од возраста, полот, тежината на астмата и психолошките параметри, како што е анксиозноста која може да биде присутна кај различни популации (Barnes et al., 2019).

Многу од пациентите погрешно разбираат што значи добра контрола на астмата (Price et al., 2016). Претходно истражување покажало дека повеќето пациенти верувале дека добрата контрола значи можност за извршување секојдневни активности (70%), дишење без тешкотии (68%) и помала употреба на SABA (59%), додека 59% сметале дека не е можно да ја подобрат контролата на астмата (Ferner, 2013).

Со оглед на негативните последици од неточната перцепција на симптомите врз исходите кај астмата, потребно е пациентите да се едуцираат за подобро разбирање на контролата на астмата, вклучително и перцепцијата на симптомите и преземањето мерки за оптимално управување со нив (Price et al., 2016).

2.5.5 Самоуправување со астма

Самоуправувањето се дефинира како способноста на индивидуата, на еден активен, одговорен, информиран и автономен начин, свесно да се справува со медицинските, емоционалните и секојдневните последици од животот со хронична болест или повеќе хронични состојби. Ефективното самоуправување не само што ја зголемува контролата на пациентот врз сопствената состојба, туку

истовремено придонесува за подобра усогласеност на терапијата, подобро здравје и зголемен квалитет на живот (Van de Velde et al., 2019). Тоа е тековен, динамичен и индивидуализиран процес кој е под влијание на семејството, општеството и здравствените работници. Самоуправувањето е добро воспоставен и ефикасен метод за контрола на астмата (British Thoracic Society, 2019). Однесувањата поврзани со самоуправувањето на астмата опфаќаат низа активности што пациентот треба свесно и доследно да ги спроведува со цел подобро справување со болеста и одржување на стабилна клиничка состојба. Овие активности вклучуваат:

- **Идентификација, избегнување и контрола на индивидуалните предизвикувачи**, како што се алергени, аерозагадување, студен воздух или физички напор, кои можат да предизвикаат егзацербации;
- **Редовно следење на симптомите** и препознавање на раните знаци на влошување на болеста, што овозможува навремено реагирање;
- **Посетување на редовни лекарски прегледи** и консултации со здравствените работници за прилагодување на терапијата и следење на напредокот;
- **Придржување кон пропишаната терапија**, вклучувајќи правилна техника на инхалирање, што е од клучно значење за ефикасна испорака на лекот;
- **Користење на персонализиран акциски план за астма**, кој ги води пациентите низ соодветни чекори во случај на влошување на симптомите или егзацербација, со цел самостојно и ефективно управување со болеста (Eakin & Rand, 2012; Asthma Society of Ireland, 2019a; GINA, 2021).

Персонализираниот план за акција за астма се изработува во консултација со здравствен работник и дава насоки за редовна употреба на лекови, како да се препознае влошување на симптомите и кои соодветни мерки да се преземат (Pinnock, 2015). Дополнително, GINA препорачува пациентите со умерена до тешка астма да примаат годишна вакцина против грип (GINA, 2021).

Во едно истражување се покажало дека и социјалната поддршка, како и квалитетот на односот помеѓу пациентот и негователот или здравствениот работник, можат да делуваат како фактори кои ја олеснуваат или отежнуваат самоконтролата на астмата (Miles et al., 2017).

Социјалната поддршка може позитивно да влијае преку семејството и пријателите кои обезбедуваат практична и емоционална поддршка и потсетуваат за земање на лековите според пропишаното. Сепак, пациенти со астма, особено адолесценти и млади возрасни, често пријавуваат недостаток на добра комуникација и неконзистентни совети за третман од здравствените работници, што доведува до верување дека терапијата е неефикасна и, следствено, непридржување кон истата. Јасна и конзистентна комуникација, заснована на заемна доверба и почит помеѓу пациентот/негователот и здравствениот работник, ја зголемува довербата на пациентот/негователот во разбирањето на состојбата и придржувањето кон самоуправување (Miles et al., 2017). Понатаму, постојат значителни докази за ниска усогласеност на здравствените работници со упатствата за третман на астма, особено во примарната здравствена заштита каде што претежно се лекуваат пациентите со астма. Ако лекарите во примарната здравствена заштита забележат упорни неконтролирани симптоми или чести егзацербации, пациентите може да бидат упатени кај специјалист за респираторни болести, додека лекарите во примарната здравствена заштита остануваат одговорни за основното управување со терапијата (GINA, 2021). Лекарите специјалисти по пулмологија покажуваат повисока усогласеност со упатствата за астма отколку лекарите во примарната здравствена заштита, но усогласеноста е ниска и во двете групи за клучни препораки како што се:

- Имплементација на персонализиран план за акција за астма (30,6% и 16,4%, соодветно)
- Редовна проценка на техниката на користење на инхалатор (39,7% и 16,8%, соодветно) (Cloutier et al., 2018).

Едно истражување утврдило дека, усогласеноста на лекарите во примарната здравствена заштита со упатствата на GINA е само околу 28,8% (Baldacci et al., 2019). Ниската усогласеност на здравствените работници со упатствата директно влијае на самоуправувањето на пациентите. Тие постојано пријавуваат недостаток на време, ресурси, обука и знаење како бариери за нивната имплементација (Miles et al., 2017; McIvor & Kaplan, 2020).

2.5.6 Придржување кон терапија за астма

И покрај добро документираната ефикасност на лековите за астма, проблемите во фармаколошкиот третман на состојбата остануваат. После пропишувањето и обезбедувањето на третманот, пациентите мора активно да се вклучат во својот терапевтски режим за целосно да ги искористат придобивките од неговата ефикасност за лекување на астмата. Сепак, многу често пациентите не ги примаат лековите на начин на кој се пропишани. Дополнително, клучен аспект е и правилната техника на користење на инхалаторите, бидејќи неправилната примена може значително да ја намали ефикасноста на терапијата и да доведе до недоволна контрола на астмата, дури и кај пациенти кои редовно ги земаат своите лекови. Истражувањата покажуваат дека голем процент од пациентите прават барем една критична грешка при користење на инхалаторот, што директно го намалува количеството на лек кое стигнува до белите дробови. Поради тоа, едукацијата на пациентите и редовното следење на нивната инхалаторна техника претставуваат неопходен дел од современиот третман. Фармацевтите и здравствените работници играат клучна улога преку демонстрации, практични вежби и повратни информации за техниката (Mes et al., 2018).

2.5.6.1 Техника на користење инхалатор

Покрај придржувањето кон пропишаниот број и фреквенција на дози, придржувањето кон кортикостероиди за инхалација (ICS) вклучува и користење на правилна техника за инхалација. Неправилното користење на инхалатор спречува ефикасна достава на лекот до белите дробови, компромитирајќи ја ефикасноста на лековите (Braido, 2016). Ова води до субоптимална контрола на астмата, хоспитализации и терапија со системски кортикостероиди (Giraud & Roche, 2002; Melani et al., 2011).

Овој проблем е идентификуван и на меѓународно ниво, каде што е утврдено дека значителен процент од луѓето со астма го користат својот инхалатор неправилно (Baiardini et al., 2006; Melani et al., 2011). Ова најверојатно се должи на фактот што се проценува дека меѓу 39-85% од здравствените работници не се во можност да им демонстрираат и да ги советуваат пациентите за правилната техника на користење инхалатор (Braido, 2016;).

Имајќи ги предвид неодамнешните ажурирања во GINA упатствата за третман на астма, ова може да биде особено актуелно прашање за пациентите со астма на кои им се пропишани нови терапии и уреди за инхалација (GINA, 2019, 2020, 2021). Иако имплементацијата на овие упатства се чини дека е ниска (Cruz et al., 2021), можно е дел од здравствените работници кои ги примениле препорачаните промени, тоа да го сториле во период кога значителен број од консултациите се одвивале на далечина поради пандемијата со COVID-19.

Ова ја зголемува одговорноста на фармацевтот како активен учесник во едукацијата на пациентите за правилното користење на инхалаторите. Сепак, во периодот на пандемија, фармацевтите беа соочени со значително зголемен обем на работа, како примарна точка за пристап до здравствениот систем (Hayden, 2020; Elbeddini, 2020) што има влијание врз можноста адекватно да ја обезбедат оваа едукација. Истовремено, недостатокот на лична демонстрација и едукација може да претставува бариера за оптимална техника на користење инхалатор, бидејќи истражувањата покажуваат дека промена на терапијата за астма и уредот за инхалација без соодветна консултација ја намалува контролата на астмата (Thomas et al., 2009).

2.5.7 Интервенции за подобрување на придржување кон пропишаната терапија со лекови

Во насока на подобрување на придржувањето кон пропишаната терапија за астма, се евалуирани повеќе интервенции насочени кон унапредување на самоменаџирањето на болеста, со посебен фокус на зголемување на придржаноста кон употребата на инхалаторни кортикостероиди. Овие интервенции обично вклучуваат различни компоненти, како што се: едукација за астмата и/или придржувањето (Brady, 2016), електронски мониторинг, системи за потсетување, поедноставени режими на терапија (Moullec et al., 2012; Normansell et al., 2017), мотивациско интервјуирање (Gesinde & Harry, 2018), како и обука за правилната техника на користење на инхалатор (Jia et al., 2020). Овие интервенции биле спроведувани во различни здравствени установи од страна на широк спектар на здравствени работници, како што се матични лекари, специјалисти за респираторни заболувања, медицински сестри и фармацевти (van de Hei et al., 2021). Според неодамнешни прегледи, многу од овие типови интервенции покажале мешани резултати и често не се добро документирани,

што го отежнува идентификувањето на клучните компоненти, односно активните елементи на интервенцијата (Moullec et al., 2012; Gesinde & Harry, 2018; Jia et al., 2020; Bhattarai et al., 2024). Ова е чест проблем во бихејвиоралната наука, каде што често се идентификува потребата за подобри и подетални описи на содржината на интервенциите за промена на однесувањето (Michie et.al., 2009; Preece et al., 2015; Morrissey et al., 2017; Knittle et al., 2018).

3. ЦЕЛИ НА ИСТРАЖУВАЊЕТО

Располагањето со веродостојни алатки за следење на придржувањето кон терапијата и техниките за користење на инхалатори се клучни за идентификацијата на пациенти со тешкотии во контролирање на астмата и следење на нивната терапија. Имајќи ги предвид сознанијата за важноста на придржувањето кон пропишаната терапија и нејзиното влијание врз контрола на болеста и квалитетот на животот кај пациентите со астма, главна насока при дефинирањето на целите на оваа дисертација е процената на адхеренцијата кон пропишаната терапијата и нејзината поврзаност со различни фактори. Дополнително, потребата од достапни прашалници на македонски јазик за оценка на степенот на придржување кон лековите, техниката на користење на инхалатор, контрола на астмата и квалитетот на животот, претставуваше клучен мотив при креирањето на целите на ова истражување.

Главни цели:

- Да се процени адхеренцијата кон терапевтскиот третман кај пациенти со перзистентна астма и поврзаноста со различни фактори од страна на третманот, како што е техниката на вдишување при употреба на инхалаторите.
- Да се процени квалитетот на животот поврзан со здравјето кај пациенти со перзистентна астма и неговата врска со различни карактеристики на пациентот, третманот и здравствените променливи.
- Да се воведат нови, валидирани алатки за самопополнување (self-reported questionnaires), како што се *Прашалник за проценка на техниката на користење инхалатори (анг. Inhaler Technique Questionnaire (InTeQ))* и *Прашалник за проценка на придржување кон терапијата (анг. Medication Intake Survey – Asthma (MIS-A))*, кои ќе овозможат прецизно следење на адхеренцијата кон терапијата и оценка на техниката на користење инхалатори.

Специфични цели:

- Да се оцени контролата на астмата кај пациенти со перзистентна астма и нејзината поврзаност со демографските и клиничките карактеристики на пациентите, како и со фактори поврзани со терапијата и здравјето,

вклучувајќи придржување кон терапијата, техниката на вдишување на инхалаторите, изложеност на пушење и други релевантни променливи.

- Да се оцени влијанието на следењето и контролата на техниките на вдишување врз клучните здравствени исходи, како што се контрола на астмата и квалитетот на животот поврзан со здравјето, според препорачаните стандарди за користење инхалаторни препарати.
- Да се процени ефектот од фармацевтската интервенција кај пациентите со астма, вклучувајќи ги стратегиите за едукација и мониторинг, како и нивното влијание врз придржувањето кон терапијата, техниката на вдишување и подобрувањето на клиничките и здравствените резултати.

Реализацијата на овие активности има за цел создавање нови, валидни инструменти за проценка на клучните аспекти на терапевтскиот процес кај пациенти со астма, како и проучување на ефективностa и влијанието на фармацевтската грижа на долг рок. Во контекст на ова истражување, се очекува дека постигнувањето на овие цели ќе обезбеди конкретни, применливи и валидирани инструменти кои ќе го поддржат клиничкото следење и подобрувањето на резултатите кај пациентите со астма.

Врз основа на бројните научни податоци, кои се однесуваат на влијанието на придржувањето кон пропишаната терапија со лекови врз квалитетот на животот на пациентите и контролата на болеста, како и важноста од достапност на валидирани алатки ги поставивме следниве **работни хипотези**:

Работна хипотеза 1: Англиската верзија на Прашалникот за инхалациона техника (анг. Inhaler Technique Questionnaire, InTeQ), е валиден и сигурен метод за самоевалуација и проценка на правилните чекори за употреба на инхалатор, кај пациенти над 18 години со перзистентна астма.

Работна хипотеза 2: Англиската верзија на Анкета за внес на лекови - астма (анг. Medication Intake Survey Asthma, MIS-A), е валиден и сигурен метод за проценка на придржувањето кон терапијата, кај пациенти над 18 години со перзистентна астма.

Работна хипотеза 3: Пациентите со добро контролирана астма имаат значително повисок процент на придржување кон терапијата во споредба со пациентите со слабо контролирана астма.

Работна хипотеза 4: Пациентите кои имаат значително повисок процент на придржување кон терапијата со лекови имаат подобар квалитет на живот.

Работна хипотеза 5: Пациентите со правилна техника на користење инхалатори имаат значително повисок процент на придржување кон терапијата.

Работна хипотеза 6: Пациентите со добро контролирана астма покажуваат значително подобра техника на користење инхалатори во споредба со пациентите со слабо контролирана астма.

4. МАТЕРИЈАЛИ И МЕТОДИ

4.1 Материјали за студија I и II

За реализација на поставените цели, ова истражување се спроведеше во два дела.

Во првиот дел се спроведе пресечно опсервационо истражување со цел адаптација и валидација на прашалници и тоа MIS-A и InTeQ. Во вториот дел од истражувањето беше спроведена проспективна рандомизирана студија, со цел да се испита ефектот на едукативната интервенција врз придржувањето кон терапијата, техниката на употреба на инхалаторите, контролата на астмата и квалитетот на животот кај пациентите.

Пациенти - Студиите вклучуваат возрасни пациенти со астма со потврдена клиничка дијагноза на перзистентна астма од Клиниката за пулмологија и алергологија при Клиничкиот Центар „Мајка Тереза“ во Скопје.

Критериуми за вклучување на пациенти во студија I и II:

- Возрасен пациент > 18 години
- Клиничка дијагноза на астма
- Третман со инхалирачки кортикостероиди (самостојно или во комбинација со долгодејствувачки бета-агонисти) повеќе од 6 месеци

Критериуми за исклучување на пациенти во студија I и II:

- Хронична опструктивна белодробна болест (ХОББ)
- Цистична фиброза
- Белодробна фиброза
- Активна туберкулоза
- Неможност за комуникација

Прашалници - Во оваа студија беа користени валидирани прашалници за самопополнување, кои овозможуваат проценка на повеќе аспекти од третманот и здравствената состојба кај пациенти со перзистентна астма. Следните прашалници беа користени како основен истражувачки материјал:

- *Прашалник за проценка на техниката на користење инхалатори - (анг. Inhaler Technique Questionnaire (InTeQ))*
- *Прашалник за проценка на придржување кон терапијата со лекови –(анг. Medication Intake Survey – Asthma (MIS-A))*
- *Прашалник за следење на контролата на астмата – (анг. Asthma Control Questionnaire (ACQ))*
- *Прашалник со 5 Димензии за определување на квалитетот на живот во Европа поврзан со здравјето – (анг. EQ-5D-5L–European Quality of Life)*

Inhaler Technique Questionnaire (InTeQ) - Овој прашалник е наменет за проценка на правилноста при користењето на инхалаторните уреди од страна на пациентите. Се работи за прашалник за самопополнување кој опфаќа пет прашања што ги евалуираат клучните чекори во техниката на инхалација, и е наменет за користење на сите видови инхалатори. InTeQ овозможува добивање објективна слика за тоа колку ефикасно пациентите ги следат упатствата за користење на инхалаторите, без оглед на типот на уредот (Lizano-Barrantes et al., 2022).

Medication Intake Survey – Asthma (MIS-A) - е валидиран прашалник наменет за проценка на придржувањето кон редовната инхалаторна терапија кај пациенти со астма. Прашалникот ги разгледува индивидуалните навики на пациентите поврзани со земањето на инхалаторната терапија, при што адхеренцијата се оценува одделно за секој инхалатор. Оценката се заснова на самоизјавен датум на започнување со терапијата, препорачаната дневна доза, како и на одговорите на прашања поврзани со користењето на инхалаторот во различни временски рамки: денот пред анкетирањето, во текот на претходната недела, изминатиот месец и последните четири месеци (Dima et.al., 2017).

Asthma Control Questionnaire (ACQ) – претставува меѓународно валидиран и широко применуван прашалник за проценка на степенот на контрола на астмата кај пациентите. Тој опфаќа прашања поврзани со фреквенцијата на симптомите, ноќните будења, употребата на инхалатори за олеснување и евентуалните ограничувања во секојдневните активности, овозможувајќи севкупна проценка на симптоматската контрола на болеста. За потребите на нашето истражување,

добиена е официјална согласност за користење на оригиналниот прашалник чиј што автор е проф. Елизабет Јунипер од McMaster University, Канада (Juniper et al., 1999) (Прилог 1).

EQ-5D- 5L (European Quality of Life - 5 Dimensions) – е општ, стандардизиран прашалник за определување на квалитетот на живот поврзан со здравјето, развиен од EuroQol групата. Се состои од пет димензии: подвижност, самостојност, извршување на секојдневни активности, присуство на болка/непријатност и анксиозност/депресија. Дополнително, вклучува визуелна аналогна скала (VAS) за субјективна самооценка на моменталната состојба на општото здравје. EQ-5D-5L овозможува сеопфатна проценка на влијанието на астмата и применетата терапија врз квалитетот на живот кај испитаниците. За потребите на ова истражување, добиена е дозвола за користење на прашалникот преку регистрација на EuroQol Customer Portal под регистерски број **59736** (EuroQol Group, 1990) (Прилог 2).

4.2 МЕТОДИ

Оваа докторска дисертација опфаќа истражување реализирано во два последователни дела. Во првиот дел беше извршена културолошка адаптација и валидација на прашалниците MIS-A и InTeQ, додека во вториот дел тие беа употребени во рамки на рандомизирана контролирана студија. Фокусот на дисертацијата е насочен кон анализата на секундарното непридржување, по утврдувањето на примарното непридржување. За изведување на студијата добиена е дозвола за работа од Клиниката за пулмологија и алергологија при Клиничкиот Центар „Мајка Тереза“ во Скопје, како и дозвола за спроведување на студијата од Етичкиот комитет при Факултет за медицински науки на Универзитет „Гоце Делчев“ Штип (бр. на одлука 2005-137/4).

4.2.1 Методи за студија I

Во првиот дел од истражувањето се изведе обсервациона студија со пресек во која се направи превод и културолошка адаптација на два прашалника MIS-A и InTeQ. Во студијата се вклучија испитаници на возраст > 18 години, амбулантски и болнички лекувани на Клиниката за пулмологија и алергологија при Клиничкиот Центар „Мајка Тереза“ во Скопје.

Пациентите беа информирани за истражувањето, по што потпишаа информативна согласност и доброволно зедоа учество во студијата.

Примарната цел на оваа студија е да се адаптираат прашалниците MIS-A и InTeQ, првично развиени на англиски јазик, за употреба кај пациенти со астма на кои македонскиот им е мајчин јазик. Оваа културолошка валидација вклучува адаптација на овие два прашалника и превод на македонски наменети за пациенти од ова подрачје како и проценка на нивните психометриски својства, вклучувајќи конзистентност т.е., веродостојност во македонскиот контекст.

Пред испитување на конзистентноста т.е., веродостојноста, се пристапи кон јазичната и културолошка адаптација на англиските верзии на Прашалникот за внес на лекови за астма (MIS-A) и Прашалникот за техника на користење на инхалатор (InTeQ) на македонски јазик. Оваа јазична адаптација беше спроведена со користење на стандардизирани методи - Principles of Good Practice for the Translation and Cultural Adaptation Process for Patient-Reported Outcomes (PRO) Measures: Report of the ISPOR Task Force for Translation and Cultural Adaptation, обезбедувајќи ја нивната соодветност за возрасни пациенти.

Процесот на културолошка адаптација на двата прашалника, беше во согласност и соработка со главните истражувачи кои се дел од ASTRO-LAB проектот, Александра Л. Дима (PhD, HDR, AFBPsS, Health Technology Assessment in Primary Care and Mental Health (PRISMA), Institut de Recerca Sant Joan de Déu, Esplugues de Llobregat, Spain, Centro de Investigación Biomédica en Red de Epidemiología y Salud Pública CIBERESP, Madrid, Spain, Avedis Donabedian Research Institute (FAD), Universitat Autònoma de Barcelona, 008037 Barcelona, Spain) и Каталина Лизано-Барантес (Health Services Research Group, Hospital del Mar Research Institute, Barcelona, Spain, Department of Medicine and Life Sciences, Universitat Pompeu Fabra, Barcelona, Spain, Department of Pharmaceutical Care and

Clinical Pharmacy, Faculty of Pharmacy, Universidad de Costa Rica, San Jose, Costa Ric), заедно со истражувачите Олац Гарин и Монтсе Ферер од нејзиниот тим.

Со одобрение на проф. Александра Л. Дима во текот на ова истражување се користеше и прирачникот Interviewer Training Manual (кој исто така е развиен од страна на истражувачите во проектот ASTRO – LAB), кој е адаптиран на македонски јазик. Истиот е изработен и подржан од страна на Université Claude Bernard Lyon, University of Nottingham, Kappa Santé SAS, Cegedim Strategic Data Medical Research Limited, Universiteit van Amsterdam, Consortio Mar Parc de Salut de Barcelona и Lyon Ingénierie Projets.

Метод на превод и културолошка адаптација - Процесот на превод и културолошка адаптација на прашалниците за самопријавување се спроведува согласно препораките на Меѓународното здружение за фармакоекономија и истражување на исходи (ISPOR), како што е опишано во ISPOR Principles of Good Practice: The Cross-Cultural Adaptation Process for Patient-Reported Outcomes Measures (Wild et al., 2005). Овој процес има за цел да обезбеди точност, разбирливост и културна релевантност на преведените прашалници, со што се гарантира дека резултатите добиени од пациентите ќе бидат валидни и репрезентативни за нивните вистински искуства и здравствени состојби.

Чекорите на процесот на превод и културолошка адаптација се следни:

- **Подготовка** - Процесот започнува со подготовка која вклучува добивање дозвола од главните истражувачи или автори на оригиналниот прашалник. Овој почетен чекор подразбира осигурување дека сите правни и етички аспекти се исполнети пред започнување на преводот и адаптацијата.

- **Превод** - Во овој чекор, оригиналниот прашалник (или алатка) се преведува на целниот јазик (јазикот на кој ќе се користи прашалникот). За да се осигури точност на преводот, се прават два независни преводи од два различни преведувачи, кои се стручни за предметната област и ги познаваат и оригиналниот и целниот јазик.

- **Усогласување** - Откако ќе се добијат двата превода, следува процесот на усогласување, при што се споредуваат двата превода и се прави еден единствен, усогласен превод. Овој процес вклучува споредба на содржината, терминологијата и стилот на јазикот за да се осигури точност и јасност.

- **Превод на новата верзија назад на оригиналниот јазик** - По усогласувањето на преводот, новата јазична верзија се преведува назад на

оригиналниот јазик (*анг.* back-translation). Оваа фаза има за цел да ги открие несогласувањата кои може да настанат помеѓу оригиналниот и преведениот текст и да се обезбеди точност на преводот.

-Преглед на преводот на новата верзија на оригиналниот јазик - Во овој чекор, се споредуваат резултатите од преводот на новата верзија назад на оригиналниот јазик со оригиналниот инструмент. Се истражуваат и документаат евентуалните несогласувања или разлики помеѓу оригиналот и усогласениот превод, кои потоа се ревидираат и корегираат за да се осигура нивна консистентност и точност.

-Хармонизација - се спроведува преку споредба на преводите наназад од различни јазични верзии со оригиналниот инструмент. Овој чекор е дизајниран да се осигури дека сите несогласувања помеѓу оригиналот и неговите преведени верзии ќе бидат идентификувани и корегирани, со цел да се постигне компатибилен и унифициран пристап во решавањето на проблемите што се појавуваат при преводот.

- Когнитивно тестирање - Когнитивното тестирање е процес на тестирање на преведената алатка на мала група пациенти или луѓе од општата популација. Целта на оваа фаза е да се провери разбирливоста, интерпретацијата и културната релевантност на преведената верзија на инструментот. Тестирањето се фокусира на проверка на тоа дали пациентите или учесниците можат правилно да ја разберат и интерпретираат содржината на преведената алатка.

- Преглед на резултатите од когнитивното тестирање и финализација По тестирањето, се прави споредба на интерпретацијата на преводот од страна на пациентите или учесниците со оригиналната верзија. Оваа фаза има за цел да се истакнат сите несогласувања кои се јавуваат за време на когнитивното тестирање и да се корегираат соодветните делови на преводот, за да се постигне целосна јасност и разбирливост.

-Лекторирање - На крајот, преводот се подложува на лекторирање. Овој процес вклучува внимателен преглед на текстот за да се откријат и корегираат сите граматички, типографски или други грешки кои можат да се појават во преводот. Лекторирањето е последен чекор пред финализирањето на преведената верзија на инструментот.

-Завршен/Збирен извештај - По завршувањето на сите фази на преводот и адаптацијата, се составува збирен извештај кој ги документира сите етапи и

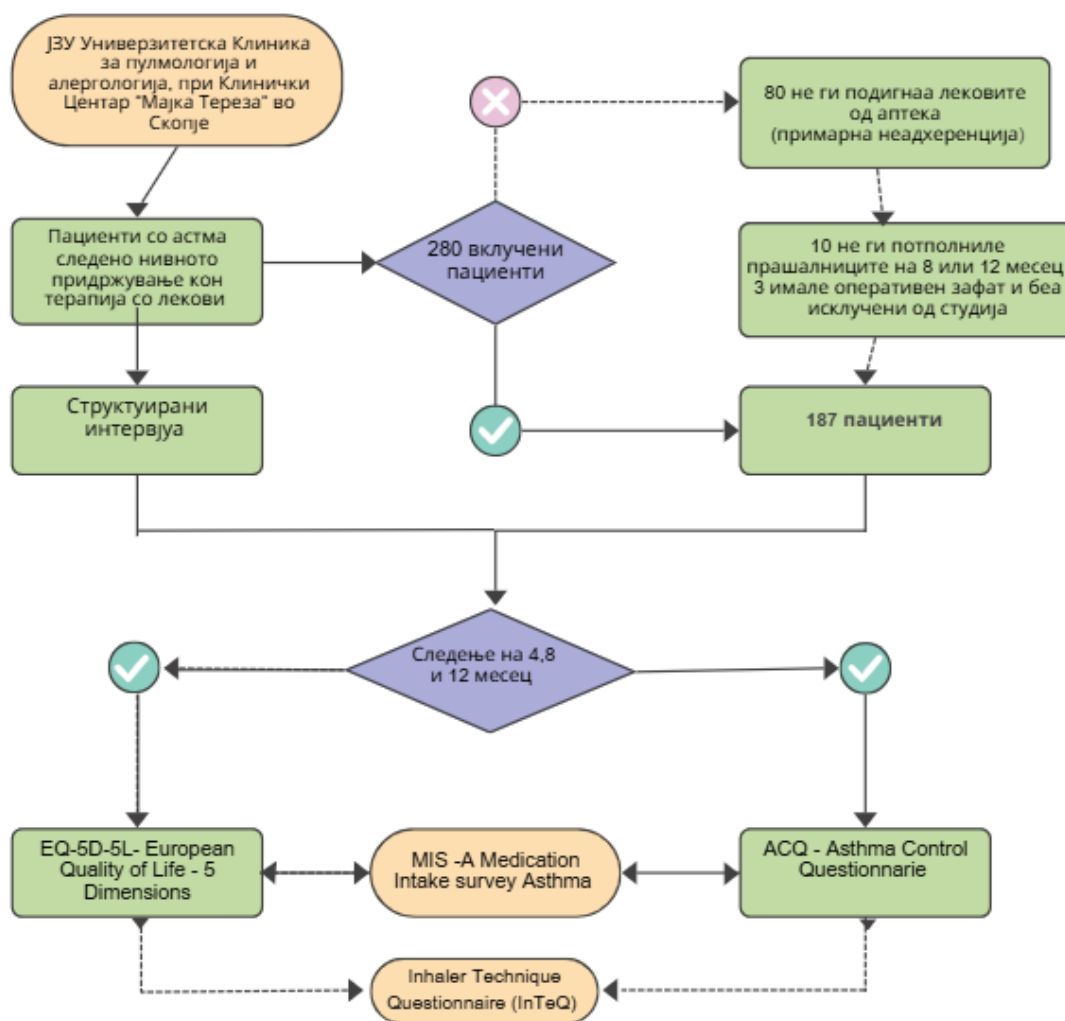
активности на процесот. Овој извештај се доставува до главните истражувачи односно авторите кои ги имаат развиено прашалниците и служи како документација за целокупниот процес на превод и адаптација. Извештајот вклучува детали за текот на процесот, решавањето на идентификуваните проблеми и конечната верзија на преведената алатка.

Овој внимателен и систематски процес на превод и културолошка адаптација е клучен за обезбедување на валидност и точност на податоците собрани преку самопополнувачки прашалници, кои се од суштинско значење за истражувањата во доменот на здравствените исходи и клиничките студии.

4.2.2 Методи за студија II

Во вториот дел од истражувањето беше спроведена проспективна рандомизирана компаративна контролирана клиничка студија. Главната цел беше да се испита придржувањето на пациентите кон пропишаната терапија и правилната техника на инхалирање. Дополнително, се анализираше влијанието на овие фактори врз контролата на болеста и квалитетот на живот.

Паралелно, се испитуваше и ефектот на фармацевтската едукација врз подобрувањето на адхеренцијата кон терапијата со лекови и техниката на користење на инхалатор. Во студијата учествуваа 187 испитаници, на возраст од 18 до 70 години, кои беа амбулантски и болнички лекувани на Клиниката за пулмологија и алергологија при Клиничкиот центар „Мајка Тереза“ во Скопје. Истражувањето започна со 280 пациенти, од кои 80 беа исклучени од студијата поради тоа што не го подигнале воопшто лекот од аптека (примарно непридржување кон терапијата), 10 пациенти не ги потполниле прашалниците и 3 пациенти имале оперативен зафат и од тие причини испитувањето со овие пациенти неможеше да продолжи. Во студијата беа вклучени 187 пациенти кои ги подигнаа своите лекови од аптека и се следеше нивното придржување кон терапијата. Текот на студијата е прикажан со дијаграм на слика 4.



Слика 4 Дијаграм на текот на студијата: критериуми за селекција, распределба по групи и примена на истражувачките инструменти

Figure 4 Flow diagram of the study: patient selection criteria, group allocation, and application of study instruments

Испитаниците беа рандомизирани и распределени во две групи: **група на испитаници** (интервентна група), која доби фармацевтска едукација за значењето на придржувањето кон терапијата и правилната техника на користење инхалатор и **контролна група**, која не добиваше дополнителна фармацевтска грижа.

Студијата беше спроведена во период од една година, со следење на пациентите во четири временски периоди: на почетокот на студијата (првичен

момент), потоа на 4, 8 и 12 месеци од почетокот. Овие временски периоди овозможуваат систематска евалуација на ефектите од фармацевтската интервенција врз придржувањето кон терапијата со лекови, техниката на користење инхалатор и на крај, врз контролата на болеста и квалитетот на животот. Покрај тоа, кај сите пациенти беа собрани податоци за демографските карактеристики, коморбидитети и пушачки статус, а исто така беа направени и спирометриски мерења за проценка на клиничките параметри.

Во рамките на ова истражување, сите користени прашалници беа внимателно преведени, лингвистички и културолошка адаптирани на македонски јазик согласно стандардните методолошки насоки, со цел да се обезбеди нивна релевантност, разбирливост и прилагодливост за локалната популација. Со овој пристап се осигури дека резултатите од истражувањето ќе бидат валидни и значајни за македонскиот контекст.

Методологијата на ова истражување вклучува двојно слепо проучување, со рандомизирање на учесниците во две групи (интервентна и контролна), што овозможува објективно следење на резултатите и евалуација на ефективностa на фармацевтската интервенција. Резултатите беа анализирани статистички со цел да се утврдат разликите во адхеренцијата кон терапијата со лекови, техниката на вдишување и контрола на астмата меѓу двете групи, како и да се испита влијанието на спроведената фармацевтската едукација врз квалитетот на животот на пациентите.

4.3 СТАТИСТИЧКА ОБРАБОТКА

Податоците добиени со истражувањето беа обработени со помош на софтверскиот пакет SPSS, в. 26, и прикажани табеларно и графички.

Анализата на квалитативните серии беше направена преку одредување на коефициент на односи, пропорции и стапки, а истите беа прикажани како апсолутни и релативни броеви. Нумеричките (квантитативни) серии беа анализирани со мерките на централна тенденција (просек, медијана, минимални вредности, максимални вредности, интерактивни рангови), како и со мерки на дисперзија (стандардна девијација, и стандардна грешка). Shapiro-Wilk W тест беше користен за утврдување на правилноста на дистрибуцијата на фреквенцијата на испитуваните варијабли.

Pearson Chi square test и Fischer exact test беа користен за утврдување на асоцијацијата меѓу одредени дихотомни белези во групите испитаници. За споредба на пропорциите беше користен Difference test.

Два независни примероци беа споредувани, зависно од дистрибуцијата на фреквенциите, со T-test for independent sample и Mann Whitney U тест.

Споредбата на две и повеќе зависните нумерички варијабли во четирите времиња на мерење беше правена со консеквентно Friedman ANOVA test и Wilcoxon signed rank test.

За согледување на внатрешната конзистентност на прашањата направена беше анализа на веродостојноста (Reliability analysis) на добиените одговори преку пресметување на коефициентот Cronbach's alpha.

Spearman Rank Order Correlation беше користена за утврдување на правецот и јачината на поврзаноста помеѓу две нумерички варијабли со неправилна дистрибуција на фреквенциите.

Униваријантна линеарна регресиона анализа беше употребена за одредување и квантифицирање на независните значајни предиктори за EQ-5D-5L вредност и MIS – A вредност.

За утврдување на статистичка значајност користена беше двострана анализа со ниво на сигнификантност од $p < 0,05$.

5. РЕЗУЛТАТИ

5.1 Студија I

5.1.1 Превод и културолошка адаптација на прашалникот Inhaler Technique Questionnaire (InTeQ)

Преводот и културолошката адаптација на прашалникот InTeQ резултираше со развој на неговата македонска верзија.

Првиот чекор опфати превод на прашалниците на македонски јазик, при што беа изработени две одделни верзии. Потоа, овие две верзии беа споредени и усогласени во една заедничка верзија. Истата беше подложена на превод назад на англиски јазик, по што следеше ревизија во споредба со оригиналната верзија. При преводот на InTeQ, се забележа разлика во првото прашање, особено околу терминот „целосно“. Двајцата преведувачи се соочија со потешкотии при пренесувањето на значењето на овој збор во македонскиот контекст и користеа различни термини според сопственото разбирање. Во фазата на усогласување, се дискутираше за најсоодветниот израз и се одлучи да се користи зборот „потполно“, кој подобро одговара на македонскиот контекст.

Верзијата на македонски јазик потоа беше повторно преведена на англиски и споредена со оригиналот. Разликите помеѓу македонската и англиската верзија беа оценети според следната скала:

- Оцена А: идентична содржина
- Оцена Б: мали разлики поради граматички или културни разлики
- Оцена С: значителни разлики што бараат корекција

Најголем дел од прашањата беа оценети со Оцена А, а неколку со Оцена Б, што се должеше на очекувани граматички или културолошки разлики. Не беа забележани прашања со Оцена С. Резултатите од ова рангирање се прикажани табеларно (таб. 1).

Бидејќи содржината на прашалникот беше проценета како соодветна, се премина кон следниот чекор – тестирање на прашалникот во мала група испитаници.

За прашалникот InTeQ, конгитивното тестирањето беше спроведено кај пациенти со астма, од кои осум жени и седум мажи. Пациентите беа поделени според времетраењето на болеста и статусот на пушење (пушачи/непушачи).

Целта беше да се провери разбирливоста на преводот кај целната популација, како и да се тестираат можни алтернативни формулации. Притоа беше користен краток стандарден прашалник за оценување на разбирливоста и сложеноста на прашањата.

Когнитивните интервјуа се претставени во Прилог 3. На секој учесник му беа претставени поединечно сите прашања од прашалникот. Пациентите ги споделија своите мислења и реакции, и беа замолени да ги оценат прашањата според:

- јасност
- разбирање
- чувствителност
- релевантност

Тие, исто така, предложија подобрувања во формулацијата доколку сметаа дека се потребни. Секој пациент самостојно го пополни прашалникот InTeQ, а потоа учествуваше во полуструктурирано интервју со фокус на прашањата и понудените одговори.

Ниту еден учесник не пријави потешкотии при разбирањето на прашањата. Пациентите изразија задоволство од прашалникот, нагласувајќи дека им помогнал полесно да ги следат чекорите за правилна употреба на инхалаторот. Прашалникот го оценија како едноставен за самопополнување и корисен алат за подобрување на техниката на инхалација, што позитивно влијае врз нивната состојба и управувањето со болеста.

Совладувањето на правилната техника на инхалација е клучно за подобрување на придржаноста кон терапијата кај овие пациенти.

Врз основа на добиените резултати беше подготвена финалната македонска верзија на прашалникот (Прилог 4). Последниот чекор во процесот беше изработка на финалниот извештај (Прилог 5).

Табела 1 Споредбена анализа: оригинал – македонски превод – обратно преведена верзија на InTeQ

Table 1 Comparative analysis: original – Macedonian translation – back-translated version of InTeQ

Резултати од јазичната и културолошката адаптација на прашалникот за техника на користење инхалатори (InTeQ) од англиски на македонски јазик: Оцена А: идентична содржина. Оцена В: мали разлики предизвикани од граматички прашања или културен контекст. Оцена С: разлики што треба да се коригираат.			
Consensus assessment (Прифатена верзија)	Back translation (превод на Македонската верзија)	Original (оригинален прашалник)	ASSESSMENT (Оцена)
Овие прашања се однесуваат на тоа како до неодамна сте го користеле инхалаторот. Со цел да го разбереме Вашето искуство со терапијата, Ве молам да ги одговорите сите прашања. Нема точен и неточен одговор; ние сме заинтересирани за Вашето лично гледиште и искуство. Вашите одговори се доверливи, што значи дека тие што ќе ги прегледуваат нема да знаат дека одговорите се Ваши. Луѓето може да ги користат инхалаторите на различни начини, зависно од нивните навики или како се чувствуваат во моментот. Во текот на последните 4 месеци, колку често ги имате	These questions refer to a recent usage of an inhaler. In order to understand Your experience with the therapy, please answer all the questions. There is no right or wrong answer: we are interested in your personal aspect and experience. Your answers are confidential which means that the persons in charge of checking your answers will not be aware that the answers are Yours. People can use the inhalers in different ways according to their habits or how they feel at the moment. How often have you performed the following actions when you are using Your inhaler in the last four months?	These questions are about how you have been using your inhaler(s) recently. Please try to answer all questions, as your responses will help us understand your experience of treatment. There are no right or wrong answers; we are interested in your personal views and experiences. Your answers are confidential, which means that people that will look at them will not know these answers come from you. People might use their inhalers in various ways, depending on their habits, or how they feel at the time. During the last 4 months, how often have you done the following actions when using your inhaler(s)?	В

направено следниве акции кога го користите Вашиот инхалатор?																					
	Секогаш	Често	Понекогаш	Ретко	Никогаш	Не се сеќавам		Always	Often	Sometimes	Rarely	Never	I don' t remember		Always	Often	Sometimes	Rarely	Never	I can' t remember	A
1 Издишувам потполно пред користење							1 Breathe out fully before usage							1 Breathe out fully before use							A
2 Ги затворам усните цврсто околу отворот на инхалаторот							2 Tightly close the lips around the mouthpiece							2 Close lips tightly around the mouthpiece							A

3							3							3							A
Вдишувам длабоко низ отворот на инхалаторот							Breathe in deeply through the mouthpiece							Breathe in deeply through the mouthpiece							
4							4							4							A
Го држам здивот најмалку 10 секунди после вдишување							Hold my breath for at least 10 seconds after breathing in							Hold my breath for at least 10 seconds after breathing in							
5							5							5							A
Издишувам многу бавно после употреба							Breathe out very slowly after the usage							Breathe out very slowly after use							

Во текот на последните 4 месеци, дали го користевте Вашиот инхалатор(и) со спејсер? Ви благодарам за вашите одговори! <table border="1"> <tr> <td>Секогаш</td> <td>Често</td> <td>Понекогаш</td> <td>Ретко</td> <td>Никогаш</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </table>	Секогаш	Често	Понекогаш	Ретко	Никогаш						During the last 4 months, have you used your inhaler(s) with a spacer? Thank you for answering these questions! <table border="1"> <tr> <td>Always</td> <td>Often</td> <td>Sometimes</td> <td>Rarely</td> <td>Never</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </table>	Always	Often	Sometimes	Rarely	Never						During the last 4 months, have you used your inhaler(s) with a spacer? Thank you for answering these questions! <table border="1"> <tr> <td>Always</td> <td>Often</td> <td>Sometimes</td> <td>Rarely</td> <td>Never</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </table>	Always	Often	Sometimes	Rarely	Never						A
Секогаш	Често	Понекогаш	Ретко	Никогаш																													
Always	Often	Sometimes	Rarely	Never																													
Always	Often	Sometimes	Rarely	Never																													

5.1.2 Превод и културолошка адаптација на прашалникот Medication Intake Survey – Asthma (MIS-A)

Во првата фаза беа направени две одделни верзии на преводот на прашалникот MIS-A на македонски јазик. Двете верзии беа споредени, и по нивно усогласување беше добиена една заедничка македонска верзија. Истата беше подложена на обратно преведување (*анг.* back-translation) на англиски јазик и споредена со оригиналната верзија. Иако македонските верзии генерално беа усогласени во однос на значењето, беа забележани разлики околу терминот „инхалациии/вдишувања/распрскувања“, кој се појавува повеќепати во прашалникот. Преведувачите се соочија со потешкотии при пренесувањето на значењето на овој термин, бидејќи оригиналниот збор не одговараше директно на македонскиот контекст. Во фазата на усогласување, овие разлики беа дискутирани, и беше постигната согласност да се користи терминот „распрскувања“, кој подобро го пренесува значењето и е прилагоден на македонскиот лингвистички контекст. Сите идентификувани разлики помеѓу напредниот и назадниот превод беа евидентирани и соодветно прилагодени со цел да се обезбеди еквиваленција со оригиналот. Врз основа на ова, беше извршено рангирање на прашањата (А, Б, С), според степенот на усогласеност помеѓу македонската и англиската верзија.

- Оцена А: идентична содржина
- Оцена Б: мали разлики поради граматички или културни аспекти
- Оцена С: значителни разлики кои бараат корекција

Најголем дел од прашањата беа оценети со Оцена А, а неколку со Оцена Б. Ниту едно прашање не доби оцена С. Резултатите се прикажани табеларно (таб. 2). Бидејќи беше утврдено дека македонската верзија е содржински соодветна, се премина кон следниот чекор – тестирање на прашалникот во мала група испитаници. Когнитивните интервјуа (Прилог 3) беа спроведени кај пациенти со астма, на возраст од 18 до 57 години, од кои осум мажи и пет жени, сите на инхалациона терапија. Беа собрани демографски податоци (возраст, пол, работен статус и ниво на образование), а истовремено беше проценета субјективна валидност на прашалникот преку интервјуа лице в лице.

Пациентите самостојно го пополнија прашалникот MIS-A, по што учествуваа во полуструктурирани интервјуа, фокусирани на прашањата и опциите за одговор. Ниту еден од учесниците не пријави потешкотии при разбирањето на прашањата. Прашалникот беше оценет како јасен, лесен за самопополнување и корисен во проценката на придржаноста кон терапијата. Врз основа на резултатите од когнитивното тестирање, беше финализирана македонската верзија на MIS-A (Прилог 6). Како последен чекор, беше изготвен финалниот извештај за процесот на адаптација (Прилог 7).

Табела 2 Споредбена анализа: оригинал – македонски превод – обратно преведена верзија на MIS-A

Table 2 Comparative analysis: original – Macedonian translation – back-translated version of MIS-A

Резултати од јазичната и културолошката адаптација на Анкетниот прашалник за внес на лекови - астма од англиски на македонски јазик: Оцена А: идентична содржина. Оцена В: мали разлики предизвикани од граматички прашања или културен контекст. Оцена С: разлики што треба да се коригираат.									
Consensus assessment			Back translation			Original			ASSESSMENT (A,B or C)
Тема	Прашања	Одговори	Topic	Question	Answers	Topic	Question	Answer format	
Рецепт	Кое е името на Вашата терапија?	Наведете ги лековите кои ги користите во терапијата (кој лек, количина, дозирање)	Prescription	What is the name of your therapy?	Write the medicines you are using in your therapy (medicine class, quantity, dosage of one inhaling in µg)	Prescription	What is the name of the treatment?	list of available medications (drug class, quantity, dosage per inhalation in µg)	A
	Кога започнавте со земање на [име на лекот]?	Пред повеќе од 4 месеца / Во		When did you start using [the	More than 4 months / During the		When did you start [medication name]?	more than 4 months ago/	A

		последните 4 месеца		name of the medicine]?	last 4 months			during the last 4 months	
	Ако трае последните 4 месеца: Кога точно?	Ако одговорот е да: пред недели/денови		If during the last 4 months: when exactly?	If the answer is yes: before weeks/days		If during the last 4 months: When exactly?	If yes: weeks/days ago	A
	За терапии кои се анкетирани во претходна анкета? Кога докторот Ви додал/ прекинал терапија?	пред недели/денови		For treatments ended in previous CATIs: When did the doctor add/interrupt it?	before weeks/days		For treatments ended in previous CATIs: When did the doctor add/interrupt it?	weeks/days ago	A
	За [име на лекот], колку распрскувања, колку пати на ден Ви препорача докторот да земете?	пати/незнам При секое користење по: распрскувања при n (одредениот број) пати		For [the medicine name], how many inhalations, how many times per day were recommended by the doctor to take?	times/ I don't know With every usage: inhalations n (number) times		For [medication name], how many puffs, how many times per day did the doctor recommend you to take?	times/ I don't know for each time: inhalations n th time	B
Адхеренција	Вовед: Сега ќе ви поставам прашања за тоа како до неодамна го имате користено Вашиот инхалатор. Разбирам дека некои луѓе, од различни причини, може некогаш да		Adherence	Introduction: Now, I will ask you some questions about how you have used your inhaler recently [name of the medicine]. I		Adherence	Introduction: Now I am going to ask you about how you have used your [medication name] inhaler(s) recently. I understand that some people might sometimes use more		A

го користат инхалаторто повеќе или помалку. Затоа слободно може да ми кажете ако понекогаш не го користете Вашиот инхалатор, или го користете повеќе пати. Само ве молам да ми ја кажете вистината, Во ред?		understand that some people can sometimes use the inhaler less or more because of different reasons. So, you can tell honestly if you haven't used the inhaler sometimes or you are using it more times than usual. Just please, tell me what you are actually doing, OK?		or less of their inhalers for various reasons. So don't worry about telling me if you don't use your inhaler every time, or use more. Please tell me what you are actually doing, ok?		
Да започнеме со вчерашниот ден: Колку пати го користевте Вашиот инхалатор?	пати/ не знам	Let's start with yesterday: How many times did you use Your [medicine name] inhaler?	times/ I don't know	Let's start with yesterday: how many times did you use your [medication name] inhaler?	times/ I don't know	A
Ако $e \geq 1$: Колку распрскувања правевте при секое користење?	При секое користење: распрскувања при n (одредениот број) пати	If ≥ 1 : How many inhalations did you do in every usage?	In every usage: inhalations n (number) times	If ≥ 1 : How many inhalations/puffs each time?	for each time: inhalations nth time	B
Во последните 7 дена, колку денови воопшто не го користевте	денови/ не знам	In the last 7 days (week), how many days you didn't	times/ I don't know	In the last 7 days (week), on how many days did you not use your [medication	days/ I don't know	A

	вашиот инхалатор, на пример бидејќи сте заборавиле или не сте сакале да го користете?			use the inhaler [medicine name] because for example you have forgotten, or you didn't want to use it?			name] inhaler at all, for example because you forgot or did not want to use it?		
	Ако е < 7 дена: Во деновите кога сте го користеле Вашиот инхалатор , колку денови го имате користено точно како што е пропишано од Вашиот лекар (онака како што е пропишано на вашата рецепта)?	денови/ не знам		If it is < 7 days: During the days [7 number of days mentioned above] when did you use Your [medicine name] inhaler in the last week, how many days have you taken the prescribed medicine from Your doctor exactly [as prescribed in the medicine prescription] ?	days/ I don't know		If <7 days: In the [7- number of days from above] days that you have used your [medication name] inhaler in the last week, on how many days did you take your medication exactly as prescribed by your physician, namely [number of times from prescription questions]?	days/ I don't know	B

	Во текот на минатите 4 недели (минатиот месец), колку денови не го користевте вашиот инхалатор воопшто, на пример бидејќи сте заборавиле или не сте сакале да го користете?	денови/ не знам		In the last 4 weeks (last month), how many days you didn't use the inhaler at all [medicine name] because, for example, you have forgotten, or you didn't want to use it?	 days /I don't know		During the past 4 weeks (past month), on how many days did you not use your [medication name] inhaler at all, for example because you forgot or did not want to use it?	days/ I don't know	A
	Во текот на последните 4 месеци, дали во било кое време престанавте да го користете вашиот инхалатор за недела дена или повеќе? На пример, Вашиот инхалатор сте го потрошиле пред да добиете нова медицинска рецпа, или сте отишл ена	Да/Не		Have you ever stopped using [medicine name] the inhaler for one week or more in the last 4 months? For example, Your inhaler has stopped before you have	Yes/No		During the last 4 months, did you at any time stop using your [medication name] inhaler for a week or more? For example your inhaler finished before you got a new prescription, or you went on a trip, or just decided to stop taking it for a while?	Yes/No	B

	патување, или едноставно сте одлучиле да престанте да го користете некое време			received a new prescription or you went on a journey or simply you have decided to stop using the inhaler for some time?					
	Ако одговорот е да: Колку недели не го користевте?	Околу 1 недела → Околу 2 недели → Околу 3 недели → 3-4 недели → 1-2 месеци → 2-3 месеци → 3-4 месеци → не знам.		If the answer is yes: How many weeks you didn't use the inhaler?	Approximately 1 week → Approximately 2 weeks → Approximately 3 weeks → 3-4 weeks → 1-2 months → 2-3 months → 3-4 months → I don't know.		If yes: About how many weeks?	About 1 week → About 2 weeks → About 3 weeks → 3-4 weeks → 1-2 months → 2-3 months → 3-4 months → I don't know	A
	Во последните 4 месеци, дали имаше периоди кога сте го користеле вашиот инхалатор повеќе од тоа што Ви има	Да/Не		Did you have periods when you have used Your [medicine	Yes/No		In the last 4 months, have there been periods when you have used your [medication name] inhaler	Yes/No	A

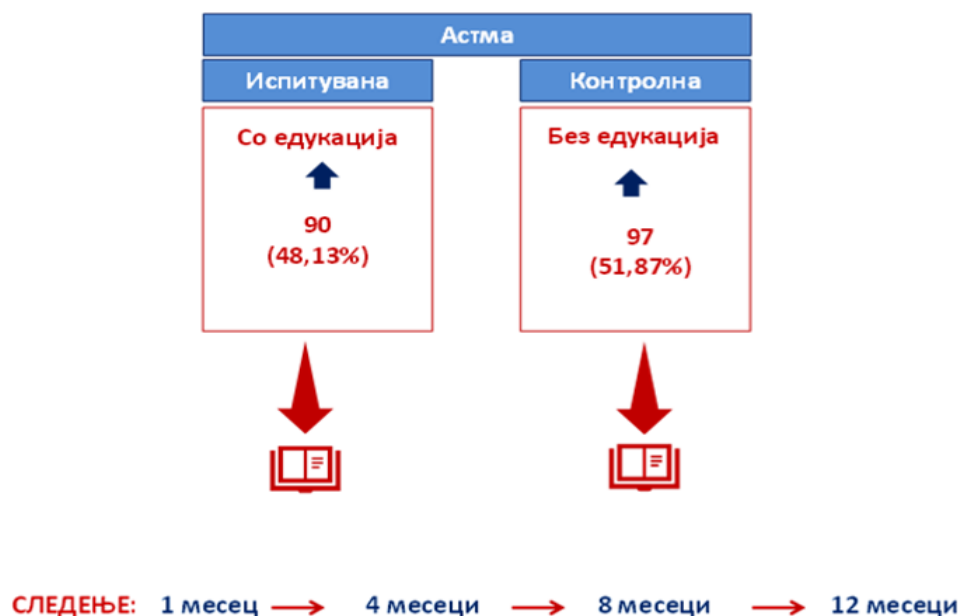
	препишано Вашиот лекар?			name] inhaler more times than it was prescribed from Your doctor in the last 4 months?			more than your doctor prescribed?		
	Ако одговорот е да: Дали ја зголемивте дневната доза, или го користевте кога чувствувавте дека има потреба, или двете?	- ја зголемив дневната доза (на ограничен временски период) Ако одговорот е да: Приближно колку пати? распрскувања пати денови/ недели/месеци - Го користив по потреба (навремено) Ако одговорот е да: Колку распрскувања и колку пати? распрскувања пати - Не знам		If the answer is yes: did you increase the daily dosage or you have used it when in need, or both? (etc.)	• I have increased the daily dosage (within a limited period). If the answer is yes: How many times approximat ely? inhalations times during a day day s/weeks/mo nths. • Use d from time to time,		If yes: Did you increase your daily dose, or used it when you felt you needed it, or both? (etc.)	• increased daily dose (for a limited period of time) If yes: How much approximately? inhalatio ns times per day for days/we eks/months • As needed (occasional) If yes: How much? inhalatio ns times • I don't know	A

					when in need If the answer is yes: How many inhalations and how many times? inhal ations times • don't know				
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

5.2 Студија II

Спроведеното истражување претставуваше проспективна моноцентрична рандомизирана студија која беше спроведена во ЈЗУ Универзитетска Клиника за пулмологија и алергологија, при Универзитетскиот Клинички Центар „Мајка Тереза“ во Скопје. Согласно поставените инклузии и ексклузии критериуми со истражувањето беа опфатени пациенти со клинички дијагностицирана астма. Истите беа поделени во испитувана и контролна група согласно претходно добиена едукација за значењето на придржувањето кон третманот. Во имплементацијата на истражувањето беа користени 4 типа на прашалници и тоа InTeQ, MIS-A, EuroQoL - EQ-5D-5L (Прилог 8) и ACQ (Прилог 9). Во рамките на истражувањето кај пациентите беа земени податоци за демографските карактеристики, коморбидитети и пушачки статус. Кај сите пациенти беа правени и спирометриски мерење за споредба на клинички параметри од интерес. Овие спирометриски одредувања беа искористени во однос на одредувањето на контролата на болеста.

Состојбата на пациентите беше следена во четири временски периоди и тоа на прв месец пред интервенцијата и на 4, 8 и 12 месеци после интервенцијата.



Слика 5 Алгоритам на истражувањето

Figure 5 Study Algorithm

5.3 Демографски карактеристики на пациентите

Анализата на двете групи (испитувана/контролна) според општите карактеристики се однесуваше на полот, возраста, образованието и работниот статус на пациентите вклучени во истражувањето (таб. 3 и сл. 6).

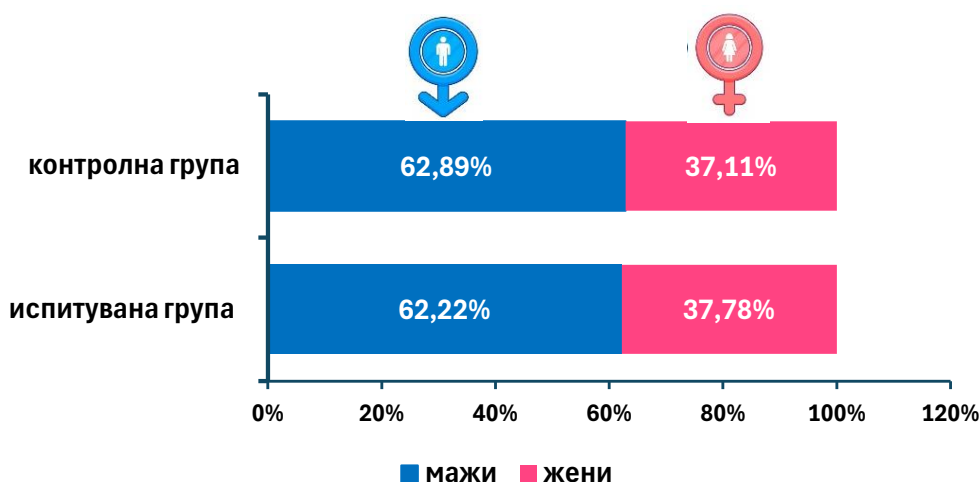
Табела 3 Анализа на примерокот според групи, пол и возраст (години)

Table 3 Sample analysis by group, gender, and age (Years)

Параметри		Статистика	Стандардна Грешка	95% Доверлив интервал за средна вредност	
				Долна граница	Горна граница
Испитувана група					
Генерално		90	1,58	46,01	52,29
	%	48,13%			
	Мажи	56 (62,22%)			
	Жени	34 (37,78%)			
	Мажи : Жени	1,65 : 1			
Возраст (години)	Просек (Mean) ± SD	49,15±14,99			
	Просек (Mean) ± SD мажи	46,98±12,79			
	Просек (Mean) ± SD жени	52,73±17,68			
	Минимум (Min)	19			
	Максимум (Max)	82			
	Median IQR	49 (39-59)			
Контролна група					
Генерално	Број (N)	97	1,22	48,66	53,50
	%	51,87%			
	Мажи	61 (62,89%)			
	Жени	36 (37,11%)			
	Мажи : Жени	1,69 : 1			
Возраст (години)	Просек (Mean) ± SD	51,08±12,01			
	Просек (Mean) ± SD мажи	52,31±11,78			
	Просек (Mean) ± SD жени	49,01±12,28			
	Минимум (Min)	25			
	Максимум (Max)	76			
	Median IQR	52 (42-59)			
групи/ возраст - T-test for independent samples = 0,9729; df=185;p=0,3318; групи/ пол - Pearson Chi-square test: X ² =0,009; df=2; p=0,9253; *сигнификантно за p<0,05					

Со истражувањето беа опфатени вкупно 187 пациенти со астма од кои испитуваната група на пациенти со претходна едукација за значењето на придржувањето кон пропишаната терапија ја сочинуваа N=90 (48,13%), а контролната група без таква едукација ја сочинуваа N=90 (51,87%) пациенти (таб. 3 и сл. 6).

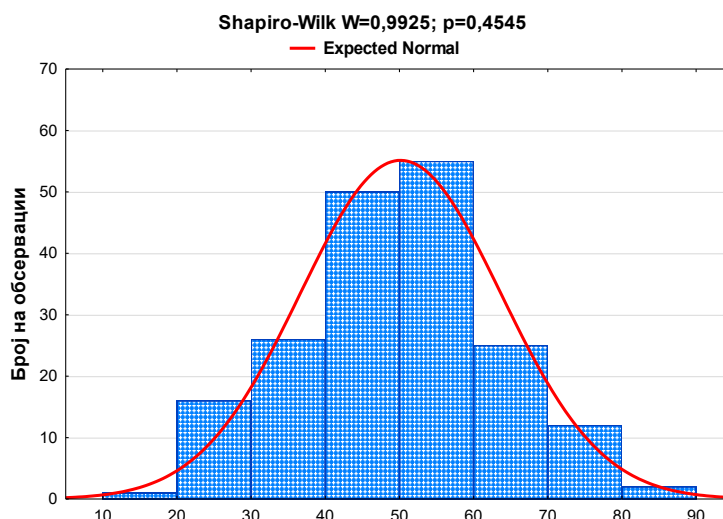
Пол - Дистрибуцијата на 90 (100%) пациенти од испитуваната група според пол, укажа на присуство на 56 (62,22%) мажи и 34 (37,78%) жени со однос помеѓу половите (мажи/жени) од 1,65:1. Во контролната група од вкупно 97 (100%) пациенти присуството на оние од машки односно од жени пол изнесуваше консеквентно 61 (62,89%) vs. 36 (37,11%) со однос помеѓу половите од 1,69:1. Не беше утврдена сигнификантна асоцијација на полот на пациентите вклучени во истражувањето и групата на која и припаѓаат (Pearson Chi-square test=0,009; df=2; p=0,9253) (таб. 3 и сл. 6).



Слика 6 Дистрибуција на примерокот според групи и пол

Figure Distribution of the sample by groups and gender

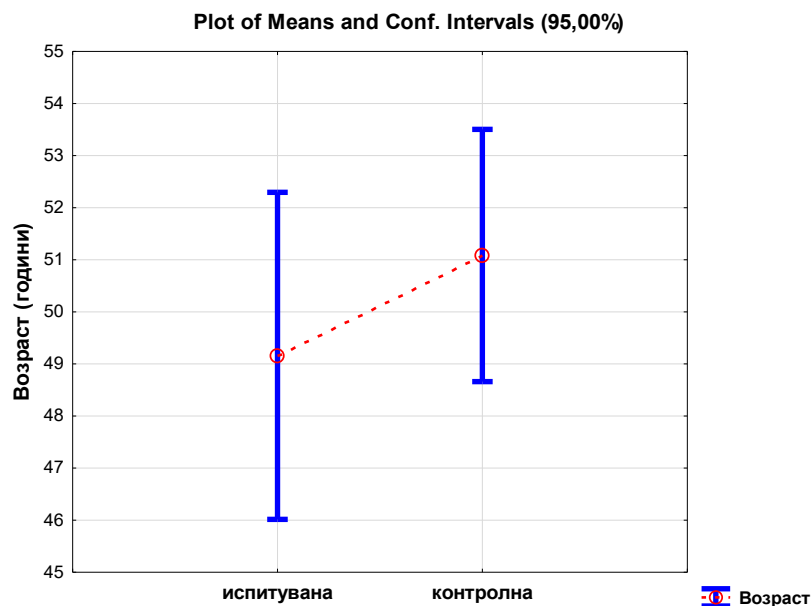
Возраст - Анализата на фреквенциите за возраста на пациентите од целиот примерок изразена во години, укажа на правилна дистрибуција според Shapiro-Wilk тестот ($W=0,9925$; $p=0,4545$) (сл. 7). Согласно утврдената дистрибуција, во анализата беа користени соодветни статистички тестови. Направена беше поединечна анализа на возраста на пациентите во секоја од двете групи (испитувана / контролна).



Слика 7 Дистрибуција на фреквенциите на возраст (години)

Figure 7 Distribution of age (years) frequencies

Просечната возраст на пациентите во испитуваната група изнесуваше $49,15 \pm 14,99$ години со минимална/максимална возраст од 19 и 82 години, соодветно. Анализата укажа дека 50% од пациентите оваа група беа ≤ 49 години односно 25% од нив беа > 59 години за Median (IQR)=49 (39-59). Кај пациентите од машки односно од женски пол во испитуваната група просечната возраст изнесуваше $46,98 \pm 12,79$ и $52,73 \pm 17,68$ години, соодветно (таб. 3).



Слика 8 Анализа на возраст според групи и пол

Figure 8 Age analysis by groups and gender

Пациентите во контролната група беа со просечна возраст од $51,08 \pm 12,01$ години и со минимална и максимална возраст од 25 и 76 години, соодветно. Анализата укажа дека 50% од пациентите во оваа група се на возраст ≤ 52 години односно 25% од нив беа > 59 години (таб. 3). Во рамките на оваа група кај пациентите од машки односно од женски пол просечната возраст изнесуваше $52,31 \pm 11,78$ и $49,01 \pm 12,28$ години, соодветно (таб. 3 и сл. 8). Статистичката анализа покажа дека не постои статистички значајна разлика помеѓу пациентите од двете групи (испитувана/ контролна) во однос на возраста (T-test=0,9729; $p=0,3318$) (таб. 3 и сл. 8).

Степен на образование – испитаниците од двете групи беа анализирани според степенот на образование при што беа поделени три категории и тоа: а) основно; б) средно и в) вишо/високо образование (таб. 4 и сл. 9).

Табела 4 Анализа според групи и степен на образование

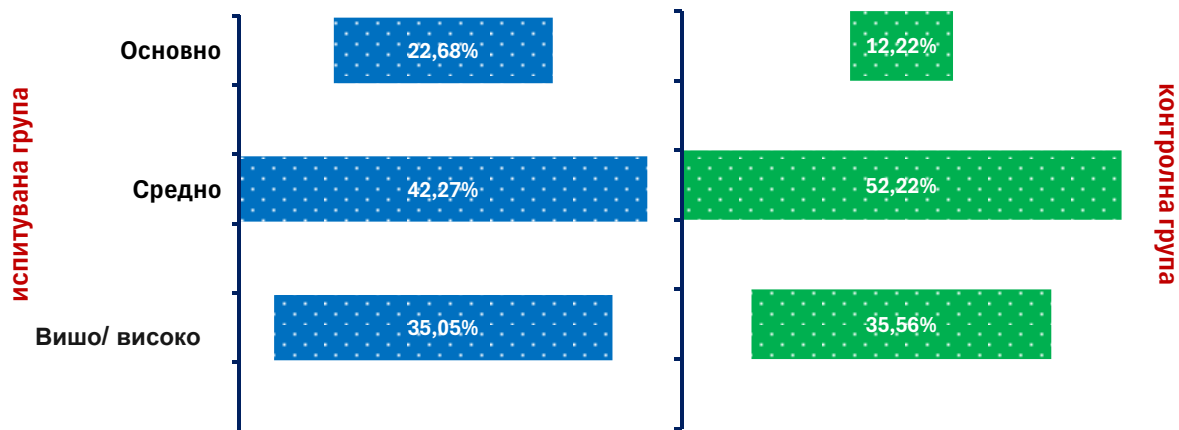
Table 4 Sample analysis by group and level of education

Параметри		Групи			p
		Испитувана	Контролна	Вкупно	
Степен на образование					
Основно	N	22	11	33	X ² =3,879; df=2; p=0,1437
	%	22,68%	12,22%	17,65%	
Средно	N	41	47	88	
	%	42,27%	52,22%	47,06%	
Вишо/високо	N	34	32	66	
	%	35,05%	35,56%	35,29%	
Вкупно	N	97	90	187	
	%	51,87%	48,13%	100%	
Pearson Chi-square test;				*сигнификантно за p<0,05	

Направената анализа укажа дека најголемиот дел од испитаниците во целиот примерок се со средно образование, и тоа 47,06% со основно образование кај 17,65% и вишо/високо образование кај 35,29% (таб. 4 и сл. 9).

Во испитуваната група најбројни беа испитаниците со средно образование и тоа 42,27% следено со вишо/ високо образование кај 35,05% и основно кај 22,68%. И во контролната група дистрибуцијата според образование беше слична при што најбројни беа испитаниците со средно образование 47,06%, втори по застапеност беа оние со вишо/високо образование кај 35,29% и основно образовани кај 17,65% (таб. 4 и сл. 9).

Според спроведениот Пирсонов χ^2 -тест ($\text{test}=3,879$; $p=0,1437$), не беше утврдена статистички значајна поврзаност помеѓу степенот на образование и групата на која ѝ припаѓаат испитаниците (испитувана / контролна).



Слика 9 Анализа според групи и степен на образование

Figure 9 Analysis by groups and level of education

Статус на вработеност – испитаниците од испитуваната и контролната група беа анализирани според работниот статус при што беа поделени три категории и тоа: вработен, невработен и пензионер (таб. 5 и сл. 10).

Анализата укажа дека најголемиот дел од испитаниците во целиот примерок се вработени лица, односно 78,61% следено од пензионери 12,36% и невработени лица 9,09% (таб. 5 и сл. 10).

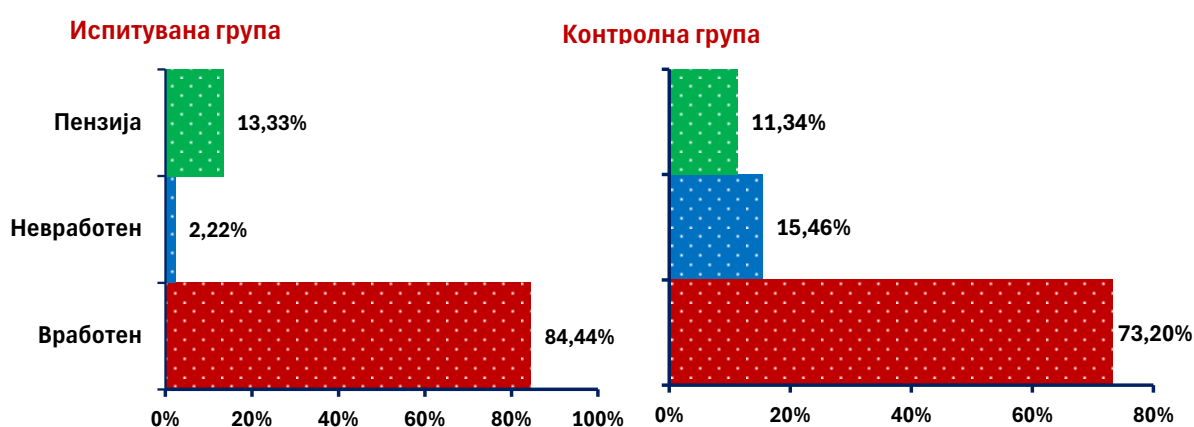
Табела 5 Анализа на примерокот според групи и работен статус

Table 5 Analysis by groups and employment status

Параметри		Групи			p
		Испитувана	Контролна	Вкупно	
Работен статус					
Вработен	N	76	71	147	X ² =9,907; df=2; p=0,0071*
	%	84,44%	73,20%	78,61%	
Невработен	N	2	15	17	
	%	2,22%	15,46%	9,09%	
Пензија	N	12	11	23	
	%	13,33%	11,34%	12,30%	
Вкупно	N	90	97	187	
	%	48,13%	51,87%	100%	
Pearson Chi-square test;				*сигнификантно за p<0,05	

Во испитуваната група најбројни беа испитаници кои беа вработени и тоа 84,44% следено со пензионери 35,33% и невработени 2,22%. Дистрибуцијата според статусот на вработеност во контролната група укажа дека најбројни беа вработени 73,20%, следено со невработени и тоа 15,46% и пензионери 11,34% (таб. 5 и сл. 10).

Утврдена беше статистички значајна разлика помеѓу статусот на вработеност и групата на која ѝ припаѓаат испитаниците (испитувана/контролна) за Пирсонов χ^2 -тест =9,907; $p=0,0071$ во прилог на поголем број на пациенти со статус на невработени во контролната група (таб. 5 и сл. 10).



Слика 10 Дистрибуција според групи и работен статус

Figure 10 Distribution by groups and employment status

5.4 Анамнестички податоци

Од анамнестичките податоци за целите на истражувањето беа обработени времетраењето на заболувањето и пушачкиот статус и во испитуваната и во контролната група.

Времетраење на болеста – Времетраењето на болеста беше анализирано од аспект на два временски периоди и тоа ≤ 5 години и 5 – 10 години (таб. 6 и сл. 11).

Анализата укажа дека кај најголемиот дел од испитаниците во целиот примерок се со времетраењето на болеста ≤ 5 години и тоа кај 88,89%, а со времетраење 5 – 10 години беа 12,30% (таб. 6 и сл. 11).

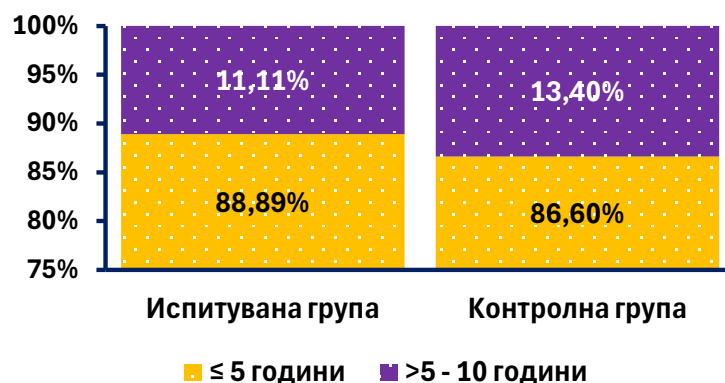
Табела 6 Анализа според групи и времетраење на болеста

Table 6 Analysis by groups and disease duration

Параметри	Групи			p	
	Испитувана	Контролна	Вкупно		
Времетраење на болест					
≤ 5 години	N	80	84	164	X ² =0,227; df=2; p=0,6446
	%	88,89%	86,60%	88,89%	
>5 – 10 години	N	10	13	23	
	%	11,11%	13,40%	12,30%	
Вкупно	N	90	97	187	
	%	48,13%	51,87%	100%	
Pearson Chi-square test;			*сигнификантно за p<0,05		

Времетраењето на заболувањето кај пациентите од испитуваната односно контролната група изнесуваше 88,89% и 86,60% соодветно, за групата ≤ 5 години и 11,11% и 13,40% соодветно, за групата од 5 – 10 години болест (таб. 6 и сл. 11).

Немаше статистички значајна разлика помеѓу времетраењето на болеста и групата на која ѝ припаѓаат испитаниците (испитувана/контролна) за Пирсонов χ^2 -тест=0,227; p=0,6446 (таб. 6 и сл. 11).



Слика 11 Дистрибуција според групи и времетраење на болеста

Figure 11 Distribution by groups and disease duration

Пушачки статус – Пушачкиот статус на испитаниците беше одредуван согласно лична изјава во рамките на анамнезата за пушење. Дистрибуцијата според групи и пушачки статус е дадена табеларно и графички (таб. 7 и сл. 12).

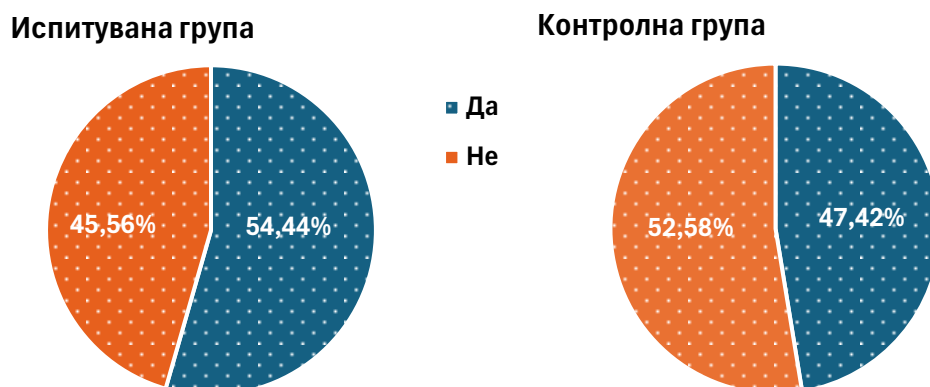
Табела 7 Анализа според групи и пушачки статус

Table 7 Analysis by groups and smoking status

Параметри		Групи			p
		Испитувана	Контролна	Вкупно	
Пушачки статус					
Да	N	49	46	95	X ² =0,921; df=1; p=0,3372
	%	54,44%	47,42%	50,80%	
Не	N	41	51	92	
	%	45,56%	52,58%	49,20%	
Вкупно	N	90	97	187	
	%	48,13%	51,87%	100%	
Pearson Chi-square test;				*сигнификантно за p<0,05	

Во однос на испитаниците, со позитивен пушачки статус беа вкупно 50,80%. Во испитуваната група пушачи односно непушачи беа 54,44% и 45,56% соодветно, додека во контролната група овој однос изнесуваше 47,42% и 52,58%, соодветно (таб. 7 и сл. 12).

Немаше статистички значајна разлика помеѓу пушачкиот статус на испитаниците и групата на која ѝ припаѓаат (испитувана/контролна) за Пирсонов χ^2 -тест= $0,921$; $df=1$; $p=0,3372$ (таб. 7 и сл. 12).



Слика 12 Анализа според групи и пушачки статус

Figure 12 Analysis by groups and smoking status

5.5 Одредување на квалитет на живот со прашалник EQ-5D-5L

За да се утврди и спореди разликата во квалитетот на животот на испитаниците од двете групи користен е стандардизиран прашалник EQ-5D-5L (македонска верзија). Прашалникот е составен од пет димензии и тоа: а) мобилност; б) самогрижа; в) вообичаени активности; г) болка/ непријатност и д) загриженост/ депресија. За секоја од петте димензии на прашалникот има по пет нивоа на можни одговори (5 поени според Ликертовата скала) со градација од 0 (што означува најдобар квалитет на живот), до 4 (најлош квалитет на живот).

Дополнително во рамките на истражувањето на испитаниците им беше дадена можност за самопроценка на здравствена состојба преку примена на стандардизирана визуелна аналогна скала EQ VAS од 0 (најлошо здравје) - 100 (најдобро здравје). Кај пациентите од примерокот, прашалниците EQ-5D-5L и EQ VAS беа применети во четири временски периоди, и тоа на 1 месец пред интервенцијата и на 4, 8 и 12 месеци после интервенцијата, во рамки на секоја од двете групи (испитувана/контролна).

5.5.1 Внатрешна конзистентност на одговори на EQ-5D-5L прашалникот

За одредување на внатрешната конзистентност на блокот од 5 димензии на EQ-5D-5L, беше направена анализа на веродостојноста (Reliability analysis) на добиените одговори во секое од четирите времиња преку пресметување на коефициентот Кронбахова алфа (*ang.* Cronbach's alpha).

Табела 8 Внатрешна конзистентност за вкупна просечна EQ-5D-5L вредност според групи

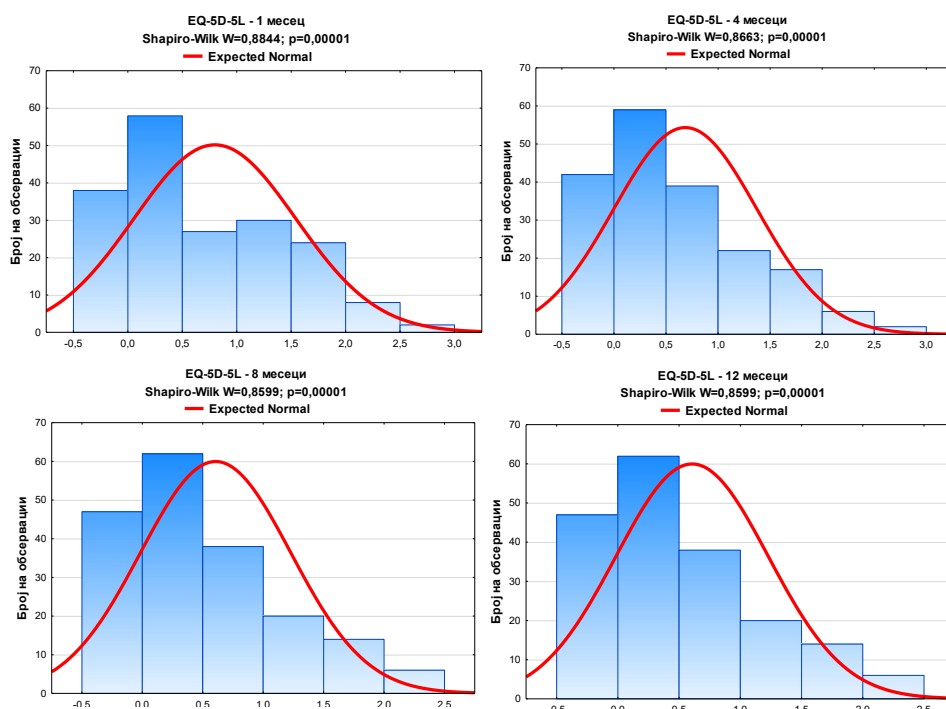
Table 8 Internal consistency of the overall mean EQ-5D-5L score by groups

Блок		Cronbach's Alpha	Cronbach's Alpha врз основа на стандардизирани ставки	Вкупно прашања во блок
EQ-5D-5L	ИГ	0,966	0,984	4
	КГ	0,997	0,998	4

За целиот блок од сумираните димензии на EQ-5D-5L, и применетите четири периоди на следење, анализата според групи укажа дека коефициентот Кронбахова алфа за испитуваната група изнесува 0,984, а во контролната група 0,998 што укажува на висока конзистентност т.е. веродостојност на добиените одговори од испитаниците во двете групи (таб. 8).

5.5.2 Дистрибуција на EQ-5D-5L одговори

Анализата на дистрибуцијата на вредностите добиени за сумираните димензии на EQ-5D-5L за двете групи заедно во секое од четирите времиња на следење (1 месец пред интервенцијата и 4, 8 и 12 месеци после интервенцијата) укажа на неправилна дистрибуција на фреквенциите во сите четири времиња (сл. 13). Согласно добиената дистрибуција за сумираните димензии на EQ-5D-5L во анализата беа применети соодветни тестови.



Слика 13 Дистрибуција на фреквенции на вредност на EQ-5D-5L во четири временски периоди

Figure 13 Frequency distribution of EQ-5D-5L scores at four time points

Сумираните димензии на вредноста на EQ-5D-5L беа споредувани во секое од четирите временски периоди на мерење и тоа во рамките на групите и меѓу испитуваните групи.

5.5.3 Споредба на вкупната вредност на EQ-5D-5L во рамки на групите

За сумираните димензии на вредноста на EQ-5D-5L беше направена споредба во секоја од двете групи (испитувана и контролна) поединечно за 4-те периоди на следење (1 месец пред и 4, 8 и 12 месеци после интервенцијата). Согласно критериумите за бодирање од 0 (најдобар квалитет на живот) до 4 (најлош квалитет на живот), пониските вредности за EQ-5D-5L вредноста укажуваат на подобар квалитет на живот на испитаниците.

Табела 9 Споредба во рамки на групите на вкупната вредност добиена со EQ-5D-5L во четири периоди на следење

Table 9 Intragroup comparison of overall EQ-5D-5L scores at four time points

Споредба во рамки на групите	EQ-5D-5L вкупна вредност					p
	Број (N)	Mean± SD	Мин/Мак (Min/Max)	Median (IQR)	Mean Rank	
Испитувана група						
1 месец	90	0,76±0,68	0/ 2,4	0,4 (0,2-1,2)	3,41	Chi-Squar (90)=142,348; df=3; p=0,0001*
4 месеци	90	0,53±0,50	0/ 2,0	0,4 (0,2-0,8)	2,62	
8 месеци	90	0,43±0,42	0/ 1,6	0,4 (0,0-0,6)	1,99	
12 месеци	90	0,43±0,42	0/ 1,6	0,4 (0,0-0,6)	1,99	
Контролна група						
1 месец	97	0,83±0,79	0/ 2,6	0,4 (0,2-1,4)	2,74	Chi-Square (97)=58,778; df=3; p=0,0001*
4 месеци	97	0,83±0,80	0/ 2,6	0,4 (0,2-1,4)	2,74	
8 месеци	97	0,77±0,73	0/ 2,4	0,4 (0,2-1,2)	2,26	
12 месеци	97	0,77±0,73	0/ 2,4	0,4 (0,2-1,2)	2,26	
^ Понискиот EQ-5D-5L вредност означува подобра здравствена состојба; IQR = 25 th – 75 th перцентили Friedman test; *сигнификантна p<0,05						

Во двете групи, испитувана и контролна, според применетиот Friedman Test беше забележано статистички значајно опаѓање на вкупната вредност на EQ-5D-5L во четирите периоди на следење, со највисоко забележано просечно ниво 1 месец пред интервенцијата и најниско просечно ниво на 8 месеци односно 12 месеци после интервенцијата (таб. 9).

Дополнително, за да се утврди на што се должи сигнификантноста во разликите меѓу вкупната вредност на EQ-5D-5L, во секоја од групите поединечно, беше аплицирана Post Hoc Test анализа. Анализирани беа разликите во шесте временски комбинации преку тестирање со Wilcoxon signed rank test. Со цел за избегнување на Тип 1 грешка, согласно корекцијата со Bonferroni, за толкувањето на добиените резултати, прифатено беше ниво на сигнификантност од p<0,012 (таб. 10-11).

Испитувана група (вкупна вредност на EQ-5D-5L) – во испитуваната група просечната EQ-5D-5L вкупна вредност беше највисока на 1 месец пред интервенцијата и изнесуваше 0,76±0,68 со минимална/максимална вредност од 0 и 2,4. Во постинтервентниот период на следење, вредноста на просечната EQ-

5D-5L вкупна вредност постепено опаѓаше со најниска просечна вредност од $0,43 \pm 0,42$ со минимална/максимална вредност од 0 и 1,6 после 8 месеци. Кај 50% од пациентите, после 8 месеци, вредноста на вкупната вредност на EQ-5D-5L беше $\leq 0,4$ односно кај 75% испитаници беше $\leq 0,6$. Немаше промена на просечната EQ-5D-5L вкупна вредност на 8 месеци и на 12 месеци после интервенцијата. Утврдена беше статистички значајна разлика меѓу четирите периоди на мерење во однос на висината на вкупната вредност на EQ-5D-5L ($p=0,0001$) (таб. 10 и сл.14).

Табела 10 Споредба на EQ-5D-5L вкупна вредност во шест временски комбинации - испитувана група

Table 10 Comparison of overall EQ-5D-5L scores across six time point combinations - study group

Испитувана група (N=90)	EQ-5D-5L вкупна вредност					
	4 месеци/ 1 месец	8 месеци/ 1 месец	12 месеци/ 1 месец	8 месеци /4 месеци	12 месеци /4 месеци	12 месеци/8 месеци
Z	(-6,028) ^c	(-6,708) ^c	(-6,708) ^c	(-5,265) ^c	(-5,265) ^c	0,000
Asymp. Sig. (2-tailed)	0,0001*	0,0001*	0,0001*	0,002*	0,0001*	1,000
Утврдена промена	EQ4<EQ1 1 -47	EQ8<EQ1 -59	EQ12<EQ1 1 -59	EQ8<EQ4 -36	EQ12<EQ4 4-36	EQ12<EQ8 8 -0
	EQ4>EQ1 1 -0	EQ8>EQ1 -1	EQ12>EQ1 1-1	EQ8>EQ4 -2	EQ12>EQ4 4-2	EQ12>EQ8 -0
	EQ4=EQ1 1-43	EQ8=EQ1 -30	EQ12=EQ1 1 -30	EQ8=EQ4 - 52	EQ12=EQ4 4- 52	EQ12=EQ8 -90
Wilcoxon SignedRanks Test: согласно корекција со Bonferroni сигнификантно за $p<0,012$ с. базирано на позитивни рангови; EQ = EQ-5D-5L						

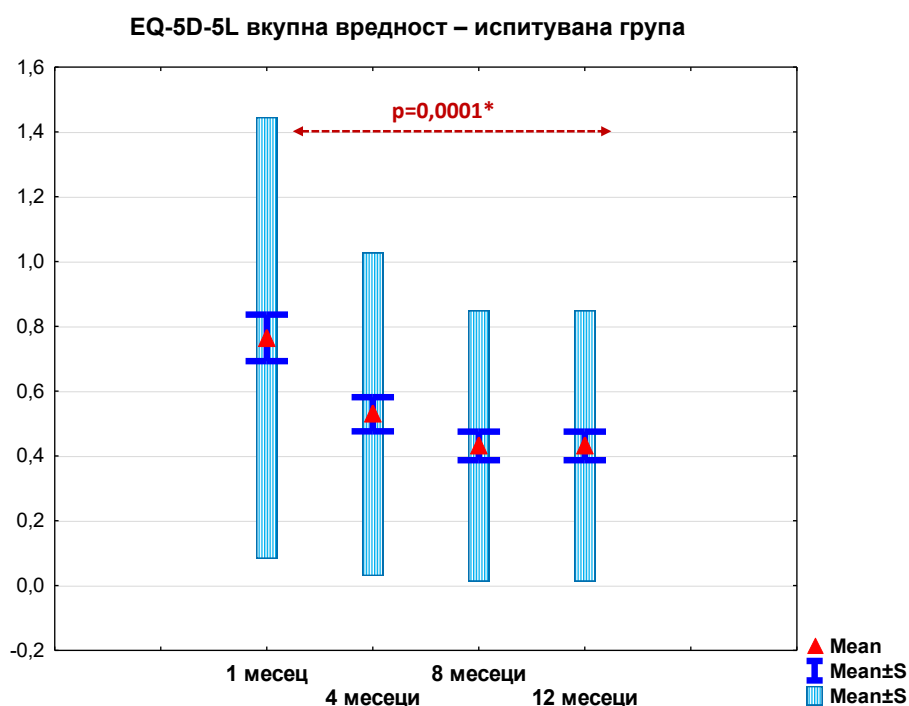
Во испитуваната група, за корекција со Bonferroni од $p<0,012$, со Wilcoxon Signed Ranks Test беше утврдена статистички значајна разлика во вкупната вредност на EQ-5D-5L кај 5 од 6 анализирани временски комбинации (таб. 10 и сл. 14). Во испитуваната група, за $p<0,012$, статистички значајна пониска вкупна вредност на EQ-5D-5L односно значително подобар квалитет на живот, беше регистриран при секое следно мерење споредено со претходното со исклучок на квалитетот на живот на 12 споредено со 8 месеци кога истиот бил непроменет (таб. 10).

Во испитуваната група, влошување на квалитетот на животот односно зголемување на вкупната вредност на EQ-5D-5L имаше кај по 1 пациент после 4 односно 8 месеци споредено со 1 месец пред интервенцијата односно кај по 2 пациенти после 8 односно 12 месеци споредено со 4 месеци (таб. 10).

Подобрување на квалитетот на животот односно намалување на вкупната вредност на EQ-5D-5L беше забележана на 4, 8, и 12 месеци односно кај 47, 59 и 59 пациенти, соодветно (таб. 10).

Утврдено беше дека после 4, 8 и 12 месеци споредено со 1 месец пред интервенцијата непроменет квалитет на живот односно еднаква EQ-5D-5L вкупна вредност имаше кај 43, 30 и 30 пациенти, соодветно. На 8 односно 12 месеци споредено со 4 месеци после интервенцијата непроменета состојба имаше кај по 52 пациенти (таб. 10).

Кај сите 90 пациенти од испитуваната група вкупната вредност на EQ-5D-5L како показател на квалитетот на животот беше непроменета на 12 месеци споредено со 8 месеци после интервенцијата (таб. 10).



Слика 14 Споредба во рамки на групите на вкупната вредност на EQ-5D-5L во четири периоди – испитувана група

Figure 14 Intragroup comparison of EQ-5D-5L at four time points - study group

Контролна група (вкупна вредност на EQ-5D-5L) – во испитуваната група просечната вкупна вредност на EQ-5D-5L беше највисока на 1 месец пред интервенцијата и изнесуваше $0,83 \pm 0,79$ со минимална/максимална вредност од 0 и 2,6, соодветно. Во постинтервентниот период на следење, вредноста на просечната EQ-5D-5L вкупна вредност постепено опаѓаше со најниска просечна вредност од $0,77 \pm 0,73$ со минимална/максимална вредност од 0 и 2,4 после 8 месеци, соодветно. Кај 50% од пациентите, после 8 месеци, вредноста на EQ-5D-5L вкупната вредност беше $\leq 0,4$ односно кај 75% испитаници беше $\leq 1,2$. Немаше промена на просечната EQ-5D-5L вкупна вредност на 8 месеци и на 12 месеци после интервенцијата (таб. 11 и сл. 15).

Утврдена беше статистички значајна разлика меѓу четирите периоди на мерење во однос на квалитетот на животот односно висината на вкупната вредност на EQ-5D-5L ($p=0,0001$) (таб. 11 и сл. 15).

Табела 11 Споредба на EQ-5D-5L вкупна вредност во шест временски комбинации – контролна група

Table 11 Comparison of overall EQ-5D-5L scores across six time point combinations – control Group

Контролна група (N=97)	EQ-5D-5L вкупна вредност					
	4 месеци/ 1 месец	8 месеци/ 1 месец	12 месеци/ 1 месец	8 месеци/ 4 месеци	12 месеци/ 4 месеци	12 месеци /8 месеци
Z	0,000 ^c	(-4,271) ^c	(-4,271) ^c	(-4,271) ^c	(-4,271) ^c	0,000 ^c
Asymp.Si g. (2-tailed)	1,000	0,0001*	0,0001*	0,0001*	0,0001*	1,000
Утврдена промена	EQ4<EQ 0 -0	EQ8<EQ 0 -25	EQ12<EQ 1 -25	EQ8<EQ4 - 25	EQ12<EQ 4-25	EQ12<EQ 8 -0
	EQ4>EQ 0 -0	EQ8>EQ 0-2	EQ12>EQ 1-2	EQ8>EQ4 -	EQ12>EQ 4-2	EQ12>EQ 8- 0
	EQ4=EQ 0 -97	EQ8=EQ 0 -70	EQ12=EQ 1 -70	EQ8=EQ4 2 - 70	EQ12=EQ 4- 70	EQ12=EQ 8 -97
Wilcoxon SignedRanks Test: согласно корекција со Bonferroni сигнификантно за $p<0,012$ с. базирано на позитивни рангови; EQ = EQ-5D-5L						

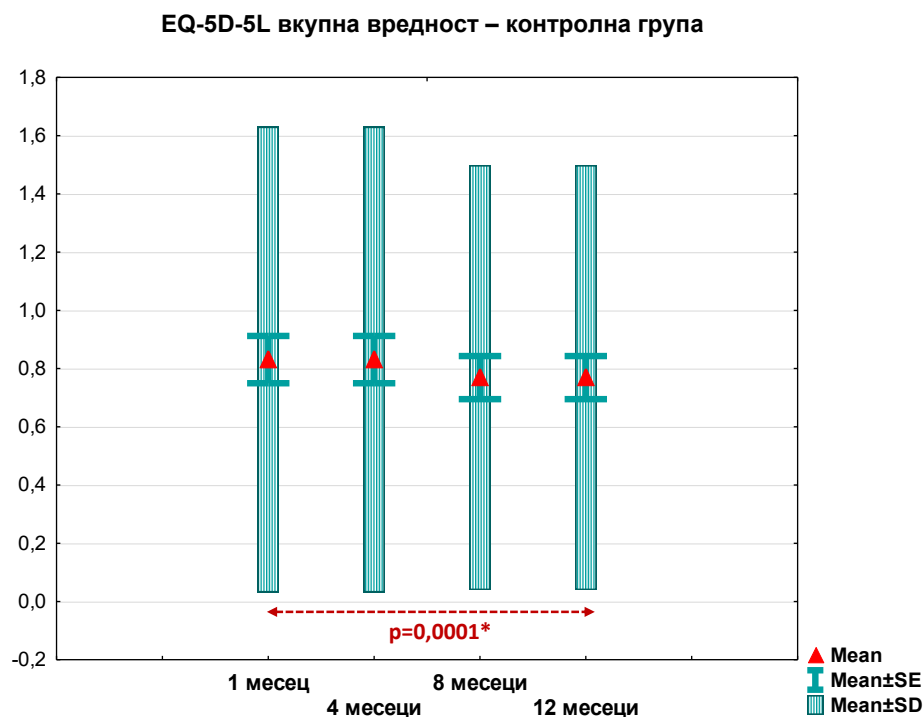
Во контролната група, за $p < 0,012$, со Wilcoxon Signed Ranks Test беше утврдена статистички значајна разлика во вкупната вредност на EQ-5D-5L кај 4 од 6 анализирани временски комбинации (таб. 11 и сл.15).

Во контролната група, за $p < 0,012$, сигнификантно пониска вкупна вредност на EQ-5D-5L односно сигнификантно подобар квалитет на живот, беше регистриран при секое следно мерење споредено со претходното со исклучок на здравствената состојба на 4 месец споредено со 1 месец како и на 12 месеци споредено со 8 месеци после интервенцијата каде имаше несигнификантно подобар квалитет на живот.

Во контролната група кај двајца пациенти беше забележано влошување на квалитетот на животот по 8 месеци, а кај други двајца по 12 месеци. Ова се однесува на зголемување на вкупната вредност на EQ-5D-5L во споредба со мерењата направени 1 месец пред и 4 месеци по интервенцијата (таб. 11 и сл. 15).

Подобрување на квалитетот на животот, односно намалување на вкупната вредност на EQ-5D-5L, беше забележано кај 25 пациенти на 8 и на 12 месеци во споредба со мерењето на 1 месец, како и кај ист број пациенти на 8 и на 12 месеци во споредба со мерењето на 4 месеци (таб. 11 и сл. 15).

Утврдено беше дека квалитетот на животот (вкупната вредност на EQ-5D-5L) останал непроменет кај: 97 пациенти на 4 месеци, кај 70 пациенти на 8 месеци и кај 70 пациенти на 12 месеци, во споредба со мерењето направено 1 месец пред интервенцијата. Во однос на мерењето по 4 месеци, непроменета вредност на EQ-5D-5L беше забележана кај 70 пациенти и по 8 и по 12 месеци. Дополнително, кај сите 97 пациенти беше регистриран непроменет квалитет на живот по 12 месеци во споредба со резултатите на 8-от месец (таб. 11).



Слика 15 Споредба во рамки на групите на вкупната вредност на EQ-5D-5L во четири периоди

Figure 15 Intragroup comparison of EQ-5D-5L at four time points – control group

5.5.4 Споредба на вкупната вредност на EQ-5D-5L меѓу испитуваните групи

Направена беше споредба помеѓу двете групи (испитувана/ контролна) во однос на EQ-5D-5L вкупна вредност. Споредбата беше направена пред и во три периоди после интервенцијата (таб.12 и сл. 16).

Еден месец пред интервенцијата во форма на информативната едукација, просечната вкупна вредност на EQ-5D-5L во испитуваната, односно контролната група изнесуваше $0,76 \pm 0,68$ со минимум/максимум од 0 и 2,4 односно $0,83 \pm 0,79$ со минимум/максимум од 0 и 2,6, соодветно. Според анализата со Mann-Whitney U Test: $Z=(-0,179; p=0,858)$, не беше забележана статистички значајна разлика помеѓу двете групи во однос на вкупната вредност на EQ-5D-5L, што овозможи понатамошна споредба на групите после спроведената интервенција (таб. 12 и сл. 16).

Табела 12 Споредба меѓу испитуваните групи на вкупна вредност на EQ-5D-5L во четири периоди

Table 12 Intergroup comparison of overall EQ-5D-5L scores at four time points

Споредба меѓу испитуваните групи	EQ-5D-5L вкупна вредност				p
	Број (N)	Mean± SD	Мин/Мак (Min/Max)	Median (IQR)	
1 месец					
Испитувана	90	0,76±0,68	0/ 2,4	0,4 (0,2-1,2)	Z=-0,179; p=0,858
Контролна	97	0,83±0,79	0/ 2,6	0,4 (0,2-1,4)	
4 месеци					
Испитувана	90	0,53±0,50	0/ 2,0	0,4 (0,2-0,8)	Z=-2,037; p=0,042*
Контролна	97	0,83±0,80	0/ 2,6	0,4 (0,2-1,4)	
8 месец					
Испитувана	90	0,43±0,42	0/ 1,6	0,4 (0,0-0,6)	Z=-2,690; p=0,007*
Контролна	97	0,77±0,73	0/ 2,4	0,4 (0,2-1,2)	
12 месеци					
Испитувана	90	0,43±0,42	0/ 1,6	0,4 (0,0-0,6)	Z=-2,690; p=0,007*
Контролна	97	0,77±0,73	0/ 2,4	0,4 (0,2-1,2)	
^ Пониската EQ-5D-5L вредност означува подобра здравствена состојба; IQR = 25 th – 75 th перцентили Mann-Whitney U Test; *сигнификантна p<0,05					

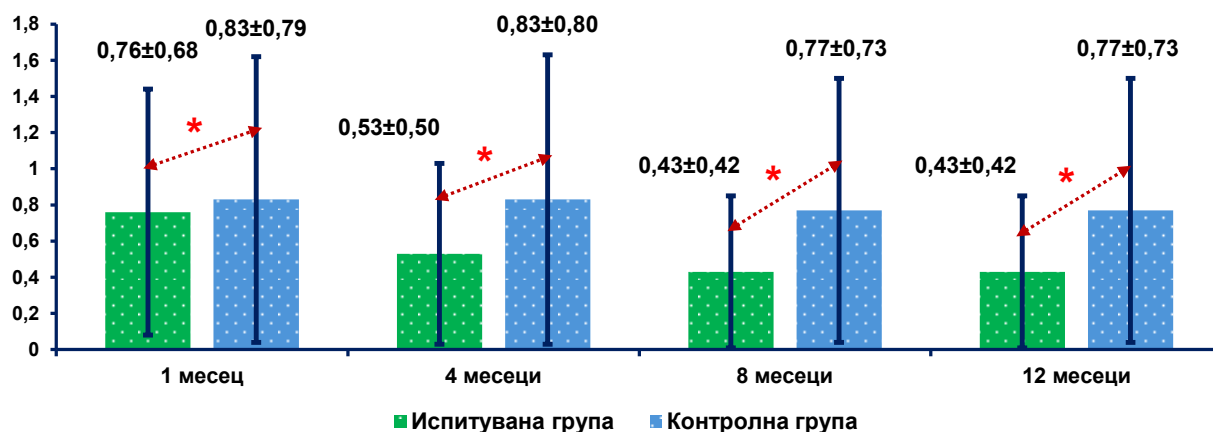
На 4, 8 и 12 месеци после интервенцијата утврдена беше сигнификантна разлика помеѓу двете групи (испитувана/ контролна) во однос на добиената EQ-5D-5L вкупна вредност (таб. 12 и сл. 16).

Согледано беше дека на:

- **4 месеци после спроведената едукација, кај** испитуваната група каде беше направена едукација односно во контролната група без едукација просечната EQ-5D-5L вкупна вредност изнесуваше 0,53±0,50 со минимална/максимална 0 и 2,0 и 0,83±0,80 со минимална/максимална 0 и 2,6, соодветно. И во двете групи кај 50% пациенти просечната EQ-5D-5L вкупна вредност беше ≤0,4. Дополнително кај 75% од пациентите просечната EQ-5D-5L вкупна вредност во испитуваната група беше пониска споредено со истата во контролната група за >0,8 vs. >1,4, соодветно. На 4 месеци од интервенцијата имаше сигнификантно помала просечна EQ-5D-5L вкупна вредност (подобар квалитет на живот) во испитуваната споредено со контролната група за Mann-Whitney U Test: Z=-2,037; p=0,042;

- **8 месеци после спроведената едукација** анализата укажа дека во испитуваната група со едукација односно во контролната група без едукација просечната EQ-5D-5L вкупна вредност изнесуваше $0,43 \pm 0,42$ со минимална/максимална вредност 0 и 1,6 $0,77 \pm 0,73$ со минимална/максимална од 0 и 2,4, соодветно. И во двете групи кај 50% пациенти просечната EQ-5D-5L вкупна вредност беше $\leq 0,4$. Просечната вкупна вредност на EQ-5D-5L кај 75% пациенти во испитуваната група беше пониска споредено со истата во контролната група за $>0,6$ и $>1,2$, соодветно. На 8 месеци од интервенцијата утврдена беше сигнификантно помала просечна вкупна вредност на EQ-5D-5L (подобар квалитет на живот) во испитуваната група споредено со контролната за Mann-Whitney U Test: $Z=-2,690$; $p=0,007$;
- **12 месеци после спроведената едукација** анализата на 12 месеци после интервенцијата укажа на непроменета состојба споредено со истата на 8 месеци. Просечната вкупна EQ-5D-5L вредност во испитуваната односно во контролната група изнесуваше $0,43 \pm 0,42$ со минимална/максимална вредност 0 и 1,6 и $0,77 \pm 0,73$ со минимална/максимална од 0 и 2,4, соодветно. Кај 75% пациенти во испитуваната група просечната EQ-5D-5L вкупна вредност беше $>0,6$ споредено со контролната група каде беше $>1,2$. Имаше сигнификантно помала просечна EQ-5D-5L вкупна вредност во испитуваната група (подобар квалитет на живот) споредено со контролната за Mann-Whitney U Test: $Z=-2,690$; $p=0,007$;

Во секое од трите времиња на следење (4, 8 и 12 месеци после интервенцијата) утврдена беше сигнификантно помала просечна вкупна вредност на EQ-5D-5L односно значајно подобар квалитет на живот кај пациентите од испитуваната група, споредено со пациентите од контролната група (таб. 12 и сл. 16).



Слика 16 Споредба меѓу испитуваните групи на вкупна вредност на EQ-5D-5L во четири периоди

Figure 16 Intergroup comparison of overall EQ-5D-5L scores at four time points

5.5.5 Квалитет на живот со стандардизирана визуелна аналогна скала EuroQol Visual Analogue Scale – (EQ VAS)

Стандардизираната визуелна аналогна скала EQ VAS беше употребена за самопроцена на здравствената состојба на испитаниците во примерокот. Таа е скалирана од 0 (најлоша здравствена состојба која може да се замисли) до 100 (најдобра здравствена состојба која може да се замисли). EQ VAS скалата може да се изрази во проценти (%). Анализата е направена преку класифицирање на испитаниците (согласно нивните изјави за здравствената состојба) од 0% до 100% во четири периоди и тоа на 1 месец пред интервенцијата и на 4, 8 и 12 месеци после интервенцијата и тоа во секоја од двете групи (испитувана/ контролна) (таб. 13).

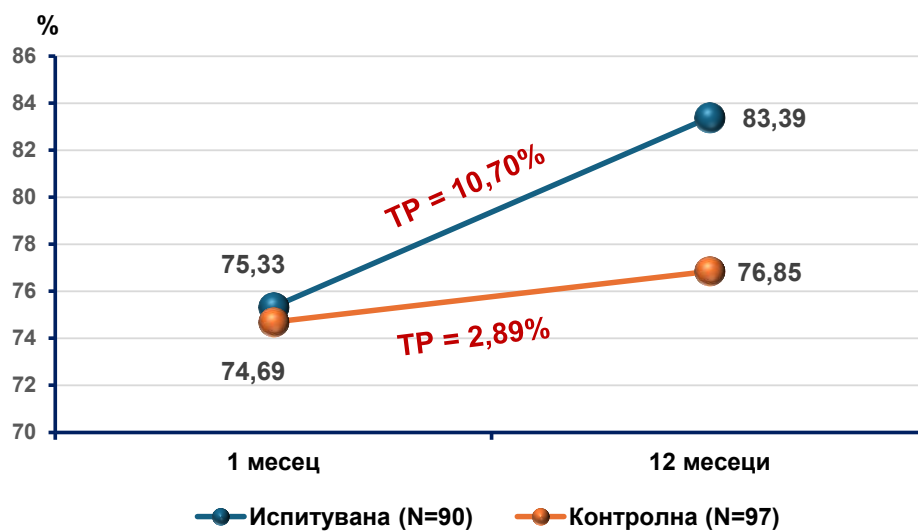
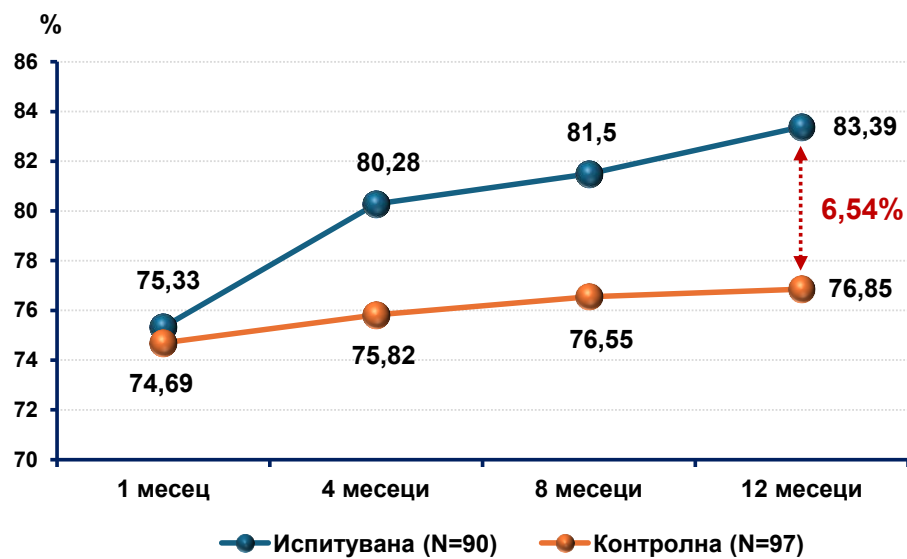
Табела 13 Просечна EQ VAS вредност во четири периоди и темпо на промена според групи

Table 13 Average EQ VAS scores at four time points and rate of change by groups

Параметри		Просечен EQ VAS (%)				
		1 месец	4 месеци	8 месеци	12 месеци	TP
Групи	ИГ (N=90)	75,33±23,57 %	80,28±19,14%	81,50±17,92 %	83,39±16,5 9%	10,70 %
	КГ (N=97)	74,69±24,52 %	75,82±23,85%	76,55±23,07 %	76,85±22,7 7%	2,89%
TP = темпо на промена (12 vs.1 месеци)						

Во секое наредно време од набљудуваните четири периоди (1 месец пред и 4, 8, 12 месеци после) беше согледано растење на вредноста на EQ VAS скалата изразена во % во секоја од двете групи. Во распонот од 0% (најлошо) до 100% (најдобро) здравје на 1 месец пред интервенцијата пациентите од испитуваната односно контролната група се изјасниле за здравствена состојба од 75,33% и 74,69%, соодветно. Утврдено беше дека согласно изјавите на испитаниците од двете групи во секое наредно време на мерење здравствената состојба била подобра, односно просечната вредност на вредноста на EQ VAS скалата изразена во % беше повисока. После 12 месеци од едукацијата просечната вредност за EQ VAS изразена во % во испитуваната група изнесуваше 83,39±16,59%, а истата вредност за контролната група беше 76,85±22,77% (таб. 13 и сл. 17).

Темпото на промена (TP) на здравствената состојба на испитаниците после 12 месеци од едукацијата споредено со 1 месец пред истата е поголема во испитуваната група каде изнесува 10,70%, споредено со контролната група каде темпото на промена изнесува само 2,89%. Разликата во самопроценката на здравствената состојба на испитаниците од двете групи изнесува 6,54% во прилог на поголема позитивна промена кај пациентите од испитуваната група (сл. 17).



Слика 17 Просечна EQ VAS вредност во четири периоди и темпо на промена (TP) според групи

Figure 17 Average EQ VAS score at four time points and rate of change (TP) by groups

5.6 Одредување на контрола на болеста со прашалник за контрола на астма – ACQ

Контролата на симптомите на астма беше мерена со прашалникот за контрола на астма (Asthma control questionnaire – ACQ) кој има за цел контрола на астма согласно меѓународните упатства за таа цел (Juniper et al., 1999). Овој прашалник ја проценува фреквенцијата на 5 симптоми на астма како: 1) будење во текот на ноќта; 2) симптоми при будење; 3) ограничување на активност; 4) недостиг на воздух при дишењето; и 5) свирење во градите во текот на претходната недела. Петте димензии на ACQ се следат на седум нивоа на можни одговори според Ликертовата скала, од 0 (без влошување), до 6 (максимално влошување). Прашалникот за контрола на астма (ACQ) беше администриран во четирите периоди на следење, односно 1 месец пред интервенцијата и 4, 8 и 12 месеци после интервенцијата, во секоја од двете групи на пациенти (испитувана/ контролна).

Вреднувањето на контролата на астма според ACQ прашалникот претставува просек на вредностите за одговорите добиени од Ликертовата скала со 7 нивоа. Состојба со ACQ вредност $>1,5$ се смета за лошо контролирана астма, а на $<0,75$ за добро контролирана астма. Генерално е прифатен приодот ACQ вредностите <1 , да се сметаат за гранична линија за добро, а вредностите ≥ 1 за гранична линија на лошо контролирана астма.

5.6.1 Внатрешна конзистентност на одговори на ACQ прашалникот

За одредување на внатрешната конзистентност на блокот од 7 димензии на ACQ, направена беше анализа на веродостојноста (анг. *Reliability analysis*) на добиените одговори за секој од четирите периоди на следење, преку пресметување на коефициентот Кронбахова алфа (анг. *Cronbach's alpha*).

Табела 14 Внатрешна конзистентност за просечна вкупна ACQ вредност според групи

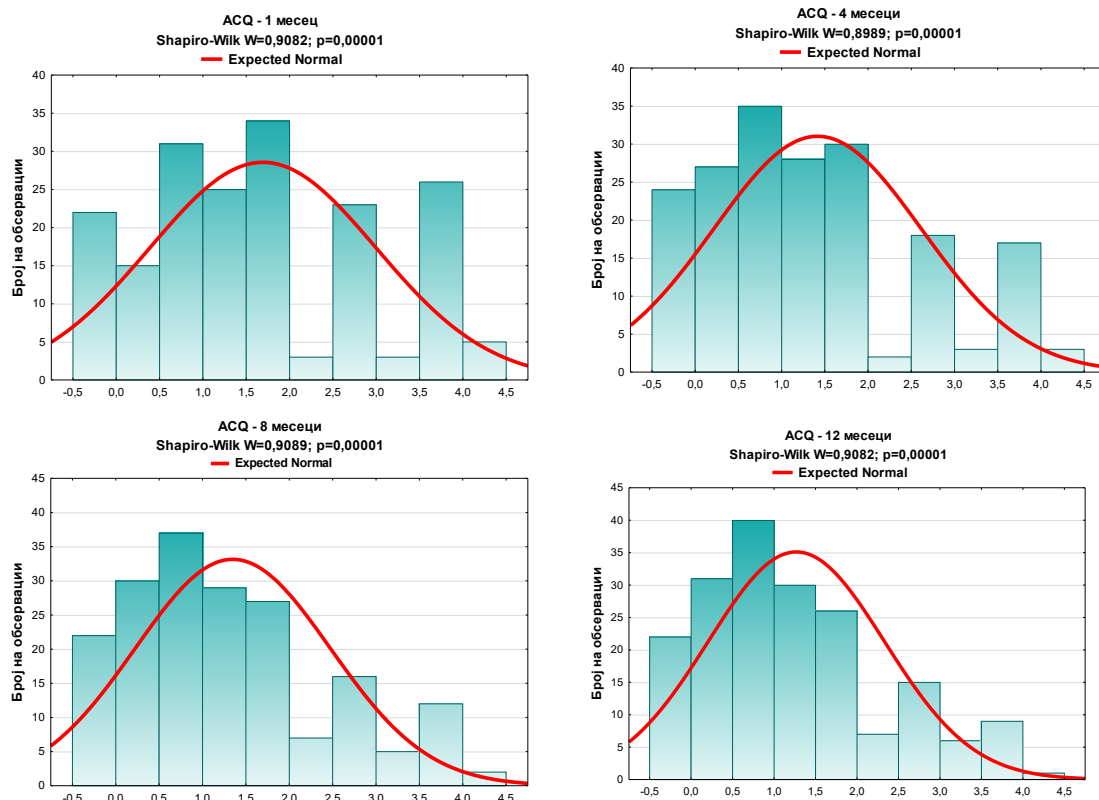
Table 14 Internal consistency of the average overall ACQ score by groups

Блок		Cronbach's Alpha	Cronbach's Alpha врз основа на стандардизирани ставки	Вкупно прашања во блок
ACQ	ИГ	0,962	0,984	4
	КГ	0,998	0,999	4

За блокот на сумирани димензии на ACQ прашалникот за четирите периоди на следење анализата според групи покажа дека коефициентот Кронбахова алфа за испитуваната група изнесува 0,984, а во контролната група истиот изнесува 0,999 што укажува на висока конзистентност т.е. веродостојност на добиените одговори од испитаниците во двете групи (таб. 14).

5.6.2 Дистрибуција на ACQ одговори

Анализата на дистрибуцијата на вредностите добиени за сумираните димензии на ACQ прашалникот за двете групи заедно во секое од четирите периоди на следење (1 месец пред и 4, 8 и 12 месеци после интервенцијата) укажа на неправилна дистрибуција на фреквенциите (сл. 18). Согласно добиената дистрибуција за сумираните димензии на ACQ во анализата беа применети соодветни тестови.



Слика 18 Дистрибуција на фреквенции на ACQ вредност во четири периоди на следење

Figure 18 Distribution of ACQ score frequencies at four time points

Сумираните димензии на вредноста на ACQ беа споредувани во секое од четирите временски периоди на мерење и тоа во рамките на групите и меѓу испитуваните групи.

5.6.3 Споредба на вкупната вредност на ACQ во рамки на групите

Одговорите на седумстепената Ликертова скала, со градација од 0 (без влошување) до 6 (максимално влошување), беа кодирани според утврдени критериуми, при што добиените вредности рефлектираа различни нивоа на контрола на астмата – од добро до слабо контролирана.

Табела 15 Споредба во рамки на групите на ACQ вкупна вредност во четири периоди

Table 15 Intragroup comparison of ACQ overall score at four time points

Споредба во рамки на групите	ACQ вкупна вредност					p
	Број (N)	Mean± SD	Мин/Макс (Min/Max)	Median (IQR)	Mean Rank	
Испитувана група						
1 месец	90	1,67±1,29	0/ 4,1	1,4 (0,6-2,9)	3,71	Chi-Squar (90)=188,356; df=3; p=0,0001*
4 месеци	90	1,10±0,96	0/ 4,0	1,0 (0,4-1,6)	2,54	
8 месеци	90	1,00±0,83	0/ 3,4	1,0 (0,4-1,4)	2,16	
12 месеци	90	0,87±0,69	0/ 2,6	0,7 (0,3-1,3)	1,60	
Контролна група						
1 месец	97	1,71±1,33	0/ 4,1	1,6 (0,6-2,9)	2,69	Chi-Square (97)=24,966; df=3; p=0,0001*
4 месеци	97	1,71±1,32	0/ 4,1	1,6 (0,6-2,9)	2,66	
8 месеци	97	1,67±1,26	0/ 4,1	1,4 (0,6-2,7)	2,44	
12 месеци	97	1,63±1,21	0/ 2,1	1,4 (0,6-2,6)	2,22	
^ Пониската ACQ вредност означува подобра контрола на астма IQR = 25 th – 75 th перцентили Friedman test; *сигнификантна p<0,05						

И во двете групи – испитуваната и контролната – се забележа промена во вредностите за контрола на астмата во сите четири временски периоди на следење, при што највисоката просечна вредност беше измерена 1 месец пред интервенцијата, а најниската просечна вредност 12 месеци по интервенцијата (таб. 15).

Дополнително, за да се утврди на што се должи сигнификантноста во разликите меѓу ACQ вкупна вредност, во секоја од групите поединечно, беше аплицирана Post Hoc Test анализа. Анализирани беа разликите во шесте временски комбинации преку тестирање со Wilcoxon signed rank test. Со цел за избегнување на Тип 1 грешка, согласно корекцијата со Bonferroni, за толкувањето на добиените резултати, прифатено беше ниво на сигнификантност од p<0,012 (таб. 16-17).

Испитувана група (вкупна вредност на ACQ вкупна вредност) – во испитуваната група просечната ACQ вкупна вредност беше највисока на 1 месец пред интервенцијата и изнесуваше $1,67 \pm 1,29$ со минимална/максимална вредност од 0 и 4,1, соодветно. Во постинтервентниот период на следење, вредноста на просечната ACQ вкупна вредност постепено опаѓаше со најниска просечна вредност од $0,87 \pm 0,69$ со минимална/максимална вредност од 0 и 2,6 после 12 месеци. Кај 50% од пациентите, после 12 месеци, вредноста на вкупната ACQ вкупна вредност беше $\leq 0,7$ односно кај 75% испитаници беше $\leq 1,3$. Утврдена беше сигнификатна разлика меѓу четирите периоди на мерење во однос на висината на вкупна вредност на ACQ (Friedman Test: $N=90$; Chi-Square=188,356; $df=3$; $p=0,0001$) (таб. 16 и сл. 19).

Табела 16 Споредба на ACQ вкупна вредност во шест временски комбинации – испитувана група

Table 16 Comparison of ACQ overall score across six time point combinations – study group

Испитувана група (N=90)	ACQ вкупна вредност					
	4 месеци/1 месец	8 месеци/1 месец	12 месеци/1 месец	8 месеци/4 месеци	12месеци/4 месеци	12месеци/8 месеци
Z	(-7,253) ^c	(-7,442) ^c	(-7,528) ^c	(-4,770) ^c	(-6,074) ^c	(-5,522) ^c
Asymp. Sig. (2-tailed)	0,0001*	0,0001*	0,0001*	0,0001*	0,0001*	0,0001*
Утврдена промена	AC4<AC1 -71	AC8<AC1 -73	AC12<AC1 -75	AC8<AC4 -29	AC12<AC4 -49	AC128<AC8 -40
	AC4>AC1 -1	AC8>AC0 -1	AC12>AC1 -0	AC8>AC4 -0	AC12>AC4 -1	AC12>AC8 1
	AC4=AC1 -18	AC8=AC1 -16	AC12=AC1 -15	AC8=AC4 -61	AC12=AC4 -40	AC12=AC8 -49
	Wilcoxon SignedRanks Test: согласно корекција со Bonferroni сигнификантно за $p<0,012$ с. базирано на позитивни рангови; AC = ACQ					

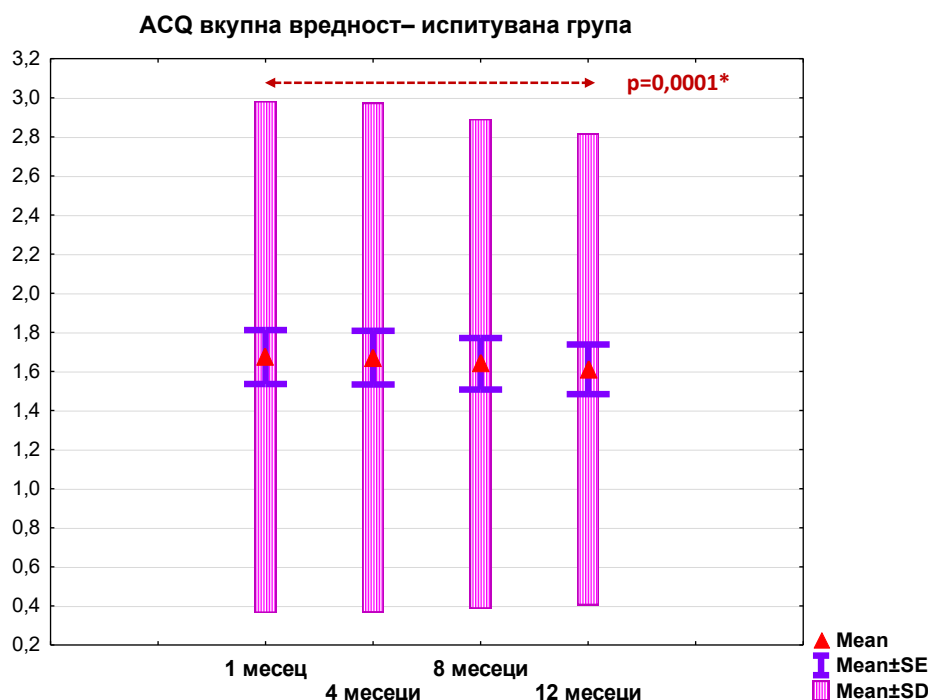
Во испитуваната група, за корекција со Bonferroni од $p<0,012$, со Wilcoxon Signed Ranks Test беше утврдена сигнификантна разлика во вкупна вредност на ACQ кај сите 6 анализирани временски комбинации (таб. 16 и сл. 19).

Во испитуваната група, за $p < 0,012$, сигнификантно пониска ACQ вкупната вредност, односно сигнификантно подобро контролирана астма беше регистрирана при секое следно мерење споредено со претходното (таб. 16).

Влошување во контролата на астмата, односно зголемување на вкупната вредност на ACQ, беше забележано кај по еден пациент по 4 и по 8 месеци во споредба со првиот месец пред интервенцијата, како и кај по еден пациент по 12 месеци во споредба со резултатите по 4 и по 8 месеци (таб. 16).

Подобрување на контролата на астмата, односно намалување на вкупната вредност на ACQ, беше забележано кај испитуваната група на 4, 8 и 12 месеци во споредба со 1 месец, и тоа кај последователно 71, 73 и 75 пациенти. Во споредба со мерењето на 4 месец, подобрување беше регистрирано кај 29 и 49 пациенти на 8 и 12 месеци, а во споредба со 8 месец кај 40 пациенти на 12 месеци (таб. 16).

Утврдено беше дека кај испитуваната група по 4, 8 и 12 месеци, во споредба со мерењето 1 месец пред интервенцијата, контролата на астмата останала непроменета, односно вкупната вредност на ACQ била иста кај последователно 18, 16 и 15 пациенти. На 8 односно 12 месеци споредено со 4 месеци после интервенцијата непроменета состојба во контролата на астмата имаше кај 61 пациенти, а на 12 месеци споредено со 8 месеци состојбата беше непроменета кај 40 (таб. 16).



Слика 19 Споредба во рамки на групите на ACQ вкупна вредност во четири периоди – испитувана група

Figure 19 Intragroup comparison of ACQ score at four time points - study group

Контролна група (вкупна вредност на ACQ) – во испитуваната група просечната вкупна вредност на ACQ беше највисока на 1 месец пред интервенцијата и изнесуваше $1,71 \pm 1,33$ со минимална/максимална вредност од 0 и 4,1. Во постинтервентниот период на следење, вредноста на просечната вкупна вредност на ACQ постепено опаѓаше со најниска просечна вредност од $1,63 \pm 1,21$ со минимална/максимална вредност од 0 и 2,1 после 12 месеци. Кај 50% од пациентите, после 12 месеци, вредноста на вкупната вредност на ACQ беше $\leq 1,4$ односно кај 75% испитаници беше $\leq 2,6$. Имаше многу мала промена на просечната вкупна вредност на ACQ на 8 месеци односно на 12 месеци после интервенцијата. Утврдена беше сигнификатна разлика меѓу четирите периоди на мерење во однос на контролата на астмата односно висината на вкупната вредност на ACQ на пациентите (Friedman Test: $N=97$; Chi-Square=24,966; $df=3$; $p=0,0001$) (таб. 17 и сл. 19).

Табела 17 Споредба на ACQ вкупна вредност во шест временски комбинации – контролна група

Table 17 Comparison of ACQ overall score across six time point combinations control group

Контролна група (N=97)	ACQ вкупна вредност					
	4 месеци/ 1 месец	8 месеци/ 1 месец	12 месеци/ 1 месец	8 месеци /4 месеци	12 месеци / 4месеци	12 месеци /8 месеци
Z	(-1,414) ^c	(-2,817) ^c	(-3,450) ^c	(-2,688) ^c	(-3,419) ^c	(-2,769) ^c
Asymp. Sig. (2-tailed)	0,157	0,005*	0,001*	0,007*	0,001*	0,006*
Утврдена промена	AC4<AC1 -2	AC8<AC1 -21	AC12<AC1 -32	AC8<AC4 -20	AC12<AC4 -32	AC128<AC 8 -18
	AC4>AC1 -0	AC8>AC0 -8	AC12>AC1 -11	AC8>AC4 -8	AC12>AC4 -11	AC12>AC8- 5
	AC4=AC1 -95	AC8=AC1 -68	AC12=AC1 -54	AC8=AC4 - 69	AC12=AC4 - 54	AC12=AC8 -74
Wilcoxon SignedRanks Test: согласно корекција со Bonferroni сигнификантно за $p<0,012$ с. базирано на позитивни рангови; AC = ACQ						

Во контролната група, за $p<0,012$, со Wilcoxon Signed Ranks Test беше утврдена сигнификантна разлика во вкупната вредност на ACQ кај 5 од 6 анализирани временски комбинации (таб. 17 и сл. 19).

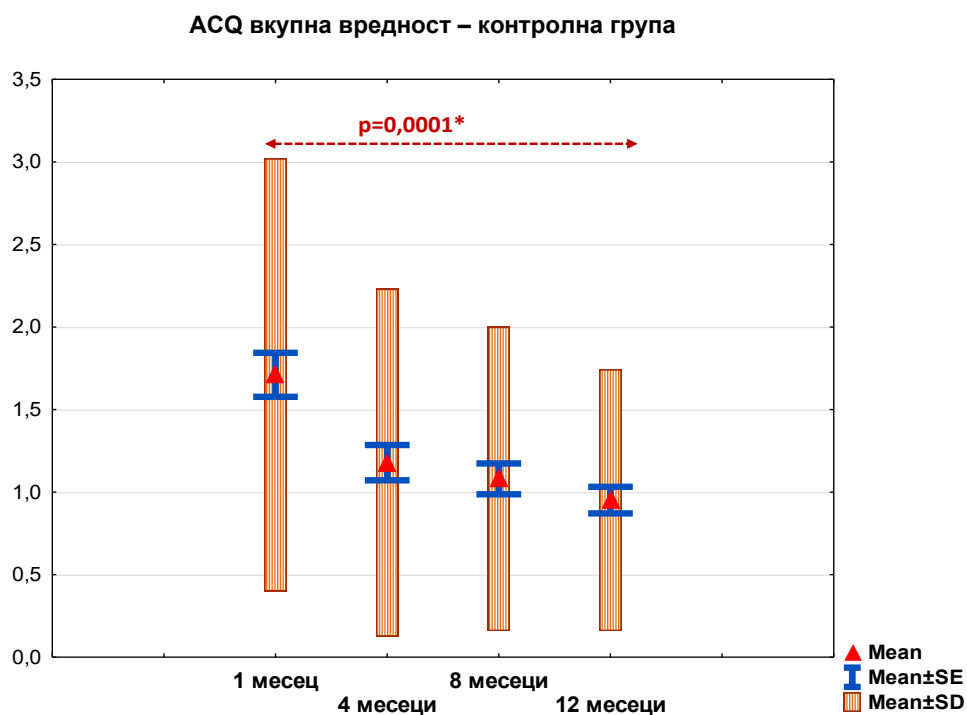
Во контролната група, за $p<0,012$, сигнификантно пониска вкупна вредност на ACQ односно сигнификантно подобра контрола на астма, беше регистрирана при секое следно мерење споредено со претходното со исклучок на 4 месец споредено со 1 месец пред интервенцијата (таб. 17).

Во контролната група, влошување на контролата на астмата, односно зголемување на вкупната вредност на ACQ, беше забележано после 8 и 12 месеци во споредба со мерењето 1 месец пред интервенцијата кај последователно 8 и 11 пациенти, после 8 и 12 месеци во споредба со мерењето на 4 месеци кај последователно 8 и 11 пациенти, и после 12 месеци во споредба со мерењето на 8 месеци кај 5 пациенти (таб. 17 и сл. 20).

Подобрување на квалитетот на живот, односно намалување на вкупната вредност на ACQ имаше најмногу после 12 месеци споредено со 1 месец односно споредено со 4 месеци кај по 11 пациенти. Утврдено беше дека во 12

месец споредено со 8 месец има подобрување на контролата на астмата кај 5 пациенти (таб. 17 и сл. 20).

Утврдено беше дека во контролната група на испитаници непроменета контрола на астмата (еднаква вкупна вредност на ACQ) имаше најмногу во 4 месец споредено со 1 месец кај 95 пациенти како и после 12 месеци споредено со после 8 месеци кај 74 пациенти (таб. 17 и сл. 20).



Слика 20 Споредба во рамки на групите на вкупна вредност на ACQ во четири периоди – контролна група

Figure 20 Intragroup comparison of ACQ score at four time points – control group

5.6.4 Споредба на вкупната вредност на ACQ меѓу испитуваните групи

Направена беше споредба помеѓу двете групи (испитувана/ контролна) во однос на вкупна вредност на ACQ. Споредбата беше направена во четири периоди и тоа 1 месец пред и 4, 8 и 12 месеци после интервенцијата.

Еден месец пред интервенцијата (информативната едукација), просечната вкупна вредност на ACQ во испитуваната односно контролната група изнесуваше $1,67 \pm 1,29$ со минимална/максимална од 0 и 4,1 и $1,71 \pm 1,33$ со минимална/максимална од 0 и 4,1, соодветно. Немаше сигнификантна разлика

помеѓу двете групи (испитувана/ контролна) во однос на вкупна вредност на ACQ (Mann-Whitney U Test: $Z=-0,102$; $p=0,919$) што овозможи понатамошна постинтервентна споредба (таб. 18 и сл. 21).

Табела 18 Споредба меѓу испитуваните групи на вкупна вредност на ACQ во четири периоди

Table 18 Intergroup comparison of ACQ overall score at four time points

Споредба меѓу испитуваните групи	ACQ вкупна вредност				p
	Број (N)	Mean± SD	Мин/Мак (Min/Max)	Median (IQR)	
1 месец					
Испитувана	90	1,67±1,29	0/ 4,1	1,4 (0,6-2,9)	Z=-0,102; p=0,919
Контролна	97	1,71±1,33	0/ 4,1	1,6 (0,6-2,9)	
4 месеци					
Испитувана	90	1,10±0,96	0/ 4,0	1,0 (0,4-1,6)	Z=-3,086; p=0,002*
Контролна	97	1,71±1,32	0/ 4,1	1,6 (0,6-2,9)	
8 месец					
Испитувана	90	1,00±0,83	0/ 3,4	1,0 (0,4-1,4)	Z=-3,543; p=0,0001*
Контролна	97	1,67±1,26	0/ 4,1	1,4 (0,6–2,7)	
12 месеци					
Испитувана	90	0,87±0,69	0/ 2,6	0,7 (0,3-1,3)	Z=-4,260; p=0,0001*
Контролна	97	1,63±1,21	0/ 2,1	1,4 (0,6-2,6)	
^ Пониска ACQ вредност означува подобра контрола на астма; IQR = 25 th – 75 th перцентилен Mann-Whitney U Test;					

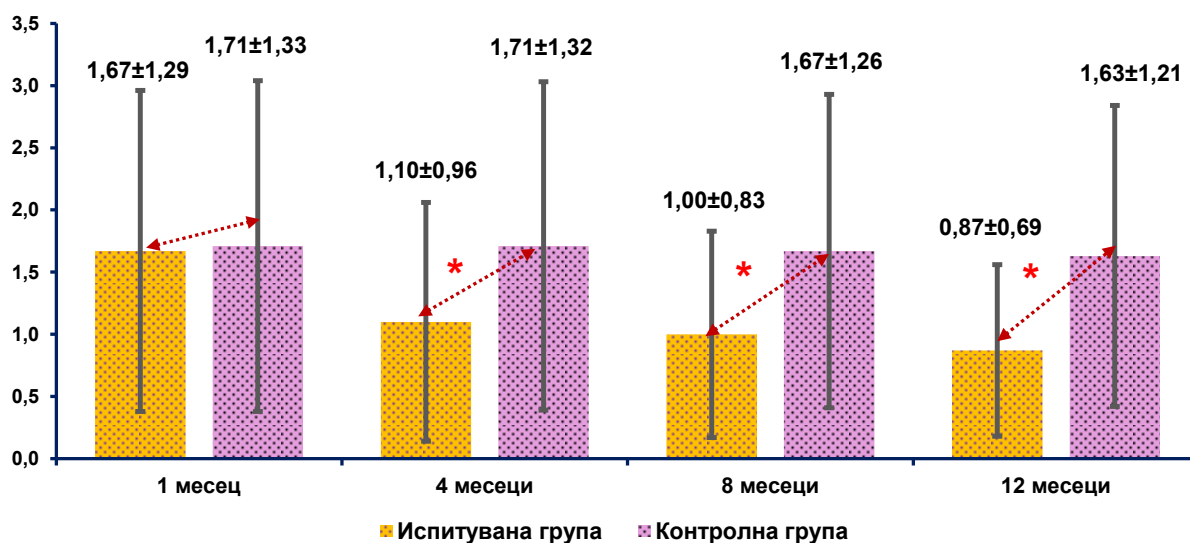
На 4, 8 и 12 месеци после интервенцијата утврдена беше сигнификантна разлика помеѓу двете групи (испитувана/контролна) во однос на добиената вкупна вредност на ACQ (таб. 18 и сл. 21). Согледано беше дека на:

- **4 месеци после спроведената едукација, кај** испитуваната група каде беше направена едукација односно во контролната група без едукација просечната ACQ вкупна вредност изнесуваше 1,10 $\pm$ 0,96 со минимална/максимална 0 и 4,0 и 1,71 $\pm$ 1,32 со минимална/максимална 0 и 4,1. Во испитуваната односно во контролната група кај 50% пациенти просечната вкупна вредност на ACQ беше $\leq 1,0$ vs. $\leq 1,6$, соодветно. Дополнително кај 75% од пациентите просечната вкупна вредност на ACQ во испитуваната

група беше пониска споредено со истата во контролната група за $<1,6$ vs. $<2,9$, соодветно. На 4 месеци од интервенцијата имаше сигнификантно помала просечна вкупна вредност на ACQ (подобра контрола на астма) во испитуваната споредено со контролната група за Mann-Whitney U Test: $Z=-3,086$; $p=0,002$;

- **8 месеци после спроведената едукација** анализата укажа дека во испитуваната група со едукација односно во контролната група без едукација просечната вкупна вредност на ACQ изнесуваше $1,00 \pm 0,83$ со минимална/максимална вредност 0 и 3,4 наспроти $1,67 \pm 1,26$ со минимална/максимална од 0 и 4,1, соодветно. И во двете групи кај 50% пациенти просечната вкупна вредност на ACQ беше $\leq 0,4$. Просечната вкупна вредност на ACQ кај 75% пациенти во испитуваната група беше пониска споредено со истата во контролната група за $<1,4$ и $<2,7$, соодветно. На 8 месеци од интервенцијата утврден беше сигнификантно помала просечна вкупна вредност на ACQ (подобра контрола на астма) во испитуваната споредено со контролната група за Mann-Whitney U Test: $Z=-3,543$; $p=0,0001$;
- **12 месеци после спроведената едукација** анализата на 12 месеци после интервенцијата укажа дека просечната вкупна вредност на ACQ во испитуваната односно во контролната група изнесуваше $0,87 \pm 0,69$ со минимална/максимална вредност 0 и 2,6 наспроти $1,63 \pm 1,21$ со минимална/максимална од 0 и 2,1, соодветно. Кај 50% пациенти просечната вкупна вредност на ACQ беше $\leq 0,7$ во испитуваната група и $\leq 1,4$ во контролната група. Кај 75% пациенти во испитуваната група просечната вкупна вредност на ACQ беше $<1,3$ споредено со контролната група каде беше $<2,6$. Имаше сигнификантно помала просечна вкупна вредност на ACQ во испитуваната (подобра контрола на астма) споредено со контролната група за Mann-Whitney U Test: $Z=-4,260$; $p=0,0001$.

На 4, 8 и 12 месеци после интервенцијата, кај пациентите од испитуваната група беше регистрирана сигнификантно помала просечна вкупна вредност на ACQ односно сигнификантно подобра контрола на астма споредено со пациентите од контролната група (таб. 18 и сл. 21).



Слика 21 Меѓугрупна споредба на ACQ вкупна вредност во четири периоди
Figure 21 Intergroup comparison of ACQ overall score at four time points

5.6.5 Евалуација на контролата на астма врз основа на вредноста на ACQ

Анализата во однос на добро контролирана/лошо контролирана астма на пациентите беше направена согласно два аспекти и тоа: а) вредност на ACQ $\leq 0,75$ добро контролирана астма и вредност на ACQ $\geq 1,50$ лошо контролирана астма; и б) вредност на ACQ $< 1 / \geq 1$ да се смета за гранична линија за соодветно добро/лошо контролирана астма (таб. 19-20 и сл. 22-23).

Вредност на ACQ во опсег од $<1 / \geq 1$ - анализата од аспект на вредност на ACQ <1 што карактеризира добро контролирана астма и вредност на ACQ >1 што карактеризира лошо контролирана астма беше направена за секое од 4те периоди на следење (1 месец пред и 4, 8, 12 месеци после интервенцијата) (таб. 19 и сл. 22). Беше согледано дека на:

- **1 месец** - пропорцијата на пациенти со добро контролирана астма (ACQ вредност <1) односно лошо контролирана астма (ACQ вредност ≥ 1) на 1 месец пред интервенцијата, во испитуваната група изнесуваше 31 и 59, односно 33 и 64 во контролната група. На 1 месец пред интервенцијата не беше утврдена

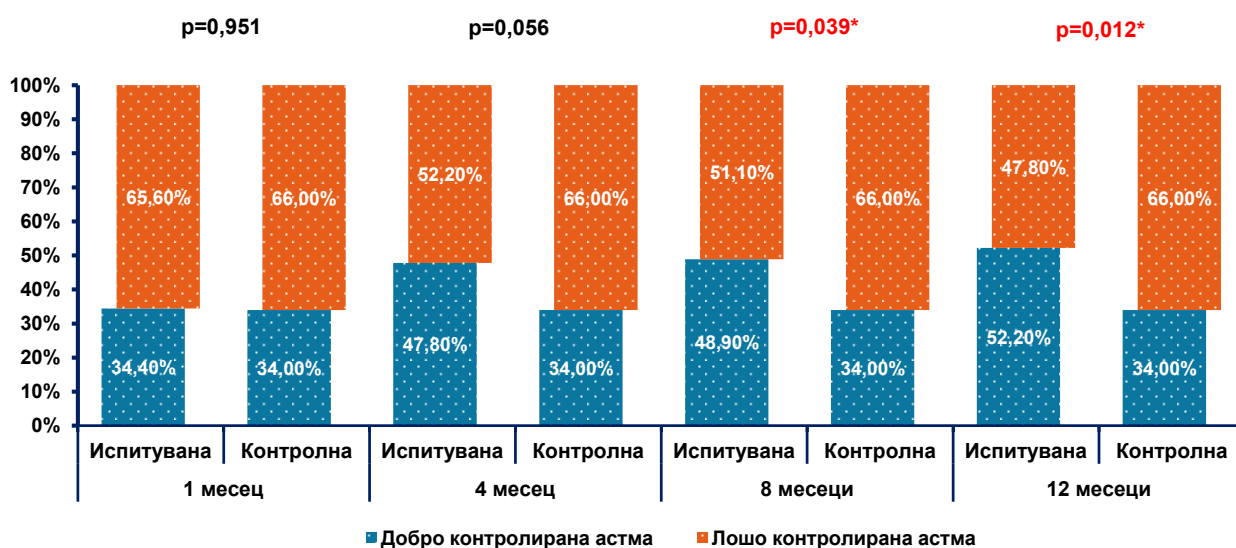
статистички значајна поврзаност на доброто контролирање на астмата и групата на која ѝ припаѓаат пациентите Pearson Chi-square test=0,004; df=1; p=0,951;

- **4 месеци** - пропорцијата со добро контролирана астма (ACQ вредност <1) односно лошо контролирана астма (ACQ вредност ≥1) на 4 месеци после интервенцијата, во испитуваната група изнесуваше 43 и 47, односно 33 и 64 во контролната група. На 4 месеци после интервенцијата имаше гранично нестатистички значајна поврзаност на доброто контролирање на астмата со пациентите од испитуваната група за Pearson Chi-square test=3,662; df=1; p=0,056;
- **8 месеци** – бројот на пациентите со добро контролирана астма (ACQ вредност <1) односно лошо контролирана астма (ACQ вредност ≥1) на 8 месеци после интервенцијата, во испитуваната група изнесуваше 44 и 46, а во контролната група 33 и 64. После 8 месеци беше утврдена статистички значајна поврзаност на доброто контролирање на астмата со пациентите од испитуваната група Pearson Chi-square test=4,261; df=1; p=0,039;
- **12 месеци** – бројот на пациенти со добро контролирана астма (ACQ вредност <1) односно лошо контролирана астма (ACQ вредност ≥1) после 12 месеци, во испитуваната група изнесуваше 47 и 43, а во контролната група 33 и 64. На 12 месеци после интервенцијата утврдена беше статистички значајна поврзаност на доброто контролирање на астмата со пациентите од испитуваната група Pearson Chi-square test=6,318; df=1; p=0,012;

Табела 19 Анализа на вредност на ACQ според групи и контрола на астма во четири периоди

Table 19 Analysis of ACQ score by groups and asthma control at four time points

Параметри		Просечна вредност на ACQ (<1 / ≥1)			
		Контролирана	Неконтролирана	Вкупно	p
1 месец					
Испитувана	N = 90	31 (34,4%)	59 (65,6%)	90 (48,1%)	X ² =0,004; df=1; p=0,951
Контролна	N = 97	33 (34,0%)	64 (66,0%)	97 (51,9%)	
4 месеци					
Испитувана	N = 90	43 (47,8%)	47 (52,2%)	90 (48,1%)	X ² =3,662; df=1; p=0,056
Контролна	N = 97	33 (34,0%)	64 (66,0%)	97 (51,9%)	
8 месеци					
Испитувана	N = 90	44 (48,9%)	46 (51,1%)	90 (48,1%)	X ² =4,261; df=1; p=0,039*
Контролна	N = 97	33 (34,0%)	64 (66,0%)	97 (51,9%)	
12 месеци					
Испитувана	N = 90	47 (52,2%)	43 (47,8%)	90 (48,1%)	X ² =6,318; df=1; p=0,012*
Контролна	N = 97	33 (34,0%)	64 (66,0%)	97 (51,9%)	
ACQ <1 → добро контролирана астма; ACQ ≥1 → лошо контролирана астма; Pearson Chi-square test; *сигнификантно за p<0,05					



Слика 22 Анализа на вредноста на ACQ според групи и контрола на астма во четири периоди

Figure 22 Analysis of ACQ score by groups and asthma control at four time points

Вредност на ACQ во опсег од <0,75 / >1,50 - анализата од аспект на вредноста на ACQ од <0,75 за добро контролирана астма и вредноста на ACQ >1,50 за лошо контролирана астма беше направена на 12 месеци после интервенцијата. Оваа класификација е заснована на тврдењето дека пациентите со вредност на ACQ <0,75 имаат 85% шанса за добро контролирана астма, а оние со вредност на ACQ >1,50 имаат 88% шанса за лошо контролирана астма. Пациентите од двете групи со вредност на ACQ $\geq 0,75$ - $\leq 1,50$ беа ставени во категорија интермедиерни (таб. 20 и сл. 23).

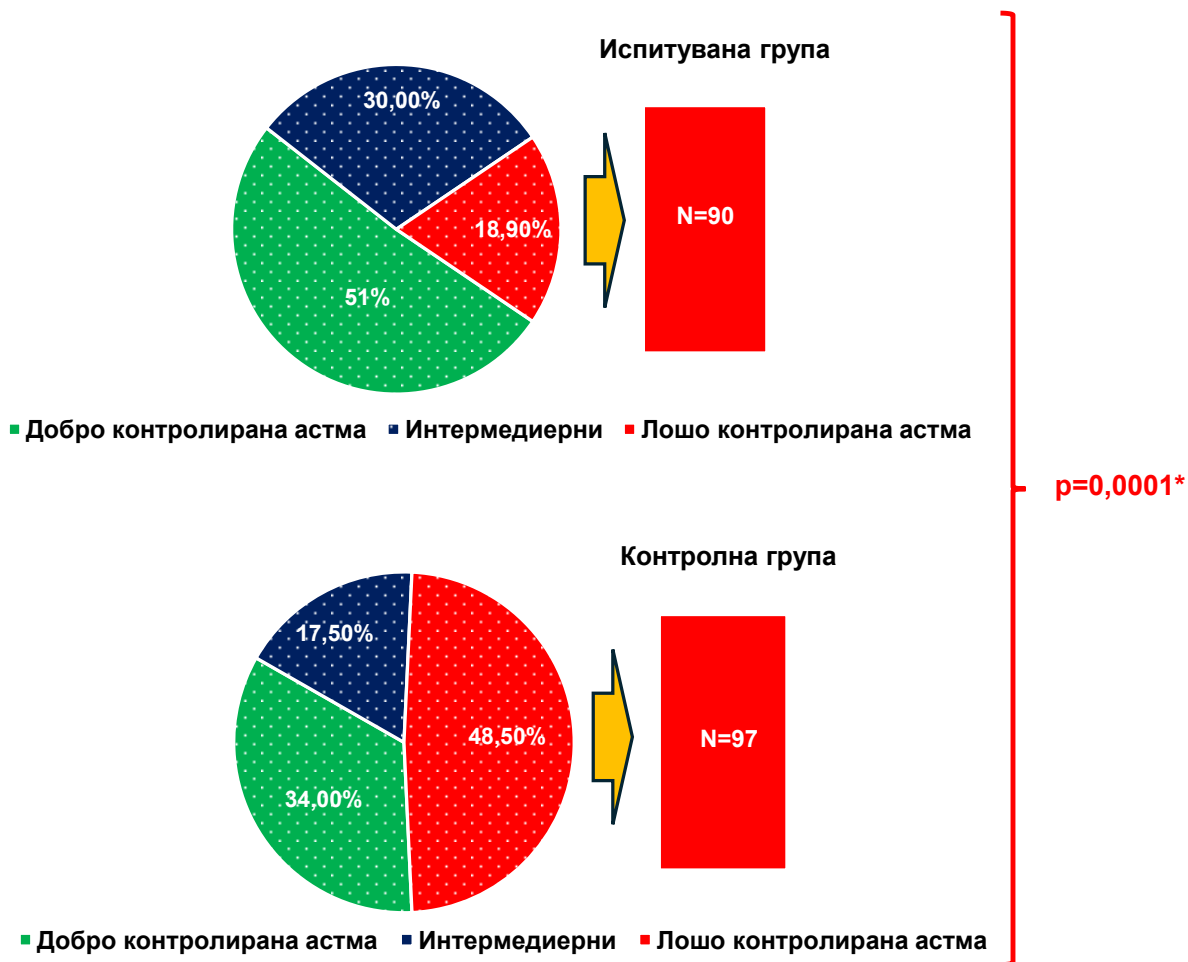
Табела 20 Анализа на ACQ вредност според групи и контрола на астма после 12 месеци

Table 20 Analysis of ACQ score by groups and asthma control after 12 months

Параметри		Просечна ACQ вредност			
		Добро контролирана ACQ <0,75	Интермедиерни ACQ ≥0,75 - ≤1,50	Лошо контролирана ACQ >1,50	p
12 месеци					
Испитувана	N = 90	46 (51,1%)	27 (30,0%)	17 (18,9%)	X ² =18,238; df=2; p=0,0001*
Контролна	N = 97	33 (34,0%)	17 (17,5%)	47 (48,5%)	
ACQ <0,75 → добро контролирана астма; ACQ >1,5 → лошо контролирана астма; Pearson Chi-square test; *сигнификантно за p<0,05					

Дванаесет месеци по едукацијата, според анализата на ACQ вредностите (<0,75), што укажува на 85% веројатност за добро контролирана астма, добро контролирана астма беше утврдена кај 46 пациенти од испитуваната група и 33 пациенти од контролната група. Во исто време, вредност на ACQ >1,50, што укажува на 88% веројатност за лошо контролирана астма, беше утврдена кај 17 пациенти од испитуваната група и 47 пациенти од контролната група. Како интермедиерна категорија, со вредности на ACQ помеѓу 0,75 и 1,50, беа регистрирани 27 пациенти во испитуваната група и 17 пациенти во контролната група (таб. 20 и сл. 23).

На 12 месеци после интервенцијата утврдена беше статистички значајна поврзаност на добра контрола на астмата со пациентите од испитуваната група Pearson Chi-square test=18,238; df=2; p=0,0001 (таб. 20);



Слика 23 Анализа на вредноста на ACQ според групи и контрола на астма после 12 месеци

Figure 23 Analysis of ACQ score by groups and asthma control after 12 months

5.7 Одредување на инхалациона техника со прашалник за инхалациона техника – InTeQ

Прашалникот за инхалациона техника - InTeQ обработува 5 аспекти на техниката за инхалирање со дополнително шесто прашање за фреквенцијата на користење на инхалатор со разделник. За секоја од петте димензии на InTeQ имаше по пет нивоа на можни одговори според Ликертовата скала, со градација од 0 (никогаш), 1 (ретко), 2 (понекогаш), 3 (често), 4 (секогаш). Како можен одговор беше дадена и можноста “не се сеќавам”, но ниту еден од испитаниците не даде ваков одговор. Повисоките вредности на InTeQ вредност укажуваат на подобра инхалациона техника.

Во рамките на истражувањето, прашалникот за инхалациона техника (InTeQ) беше поделен во четирите периоди на следење, и тоа на 1 месец пред интервенцијата и на 4, 8 и 12 месеци после интервенцијата кај испитуваната и контролната група.

5.7.1 Внатрешна конзистентност на одговори на InTeQ прашалникот

Внатрешната конзистентност на блокот од 5 димензии на The Inhaler Technique Questionnaire – InTeQ беше утврдена со анализа на веродостојноста (Reliability analysis) на добиените вкупни одговори во секое од четирите периоди на следење преку пресметување на коефициентот на внатрешна конзистентност Кронбахова алфа (анг. *Cronbach's alpha*).

Табела 21 Внатрешна конзистентност за просечна вкупна вредност на InTeQ според групи

Table 21 Internal consistency for average overall InTeQ score by groups

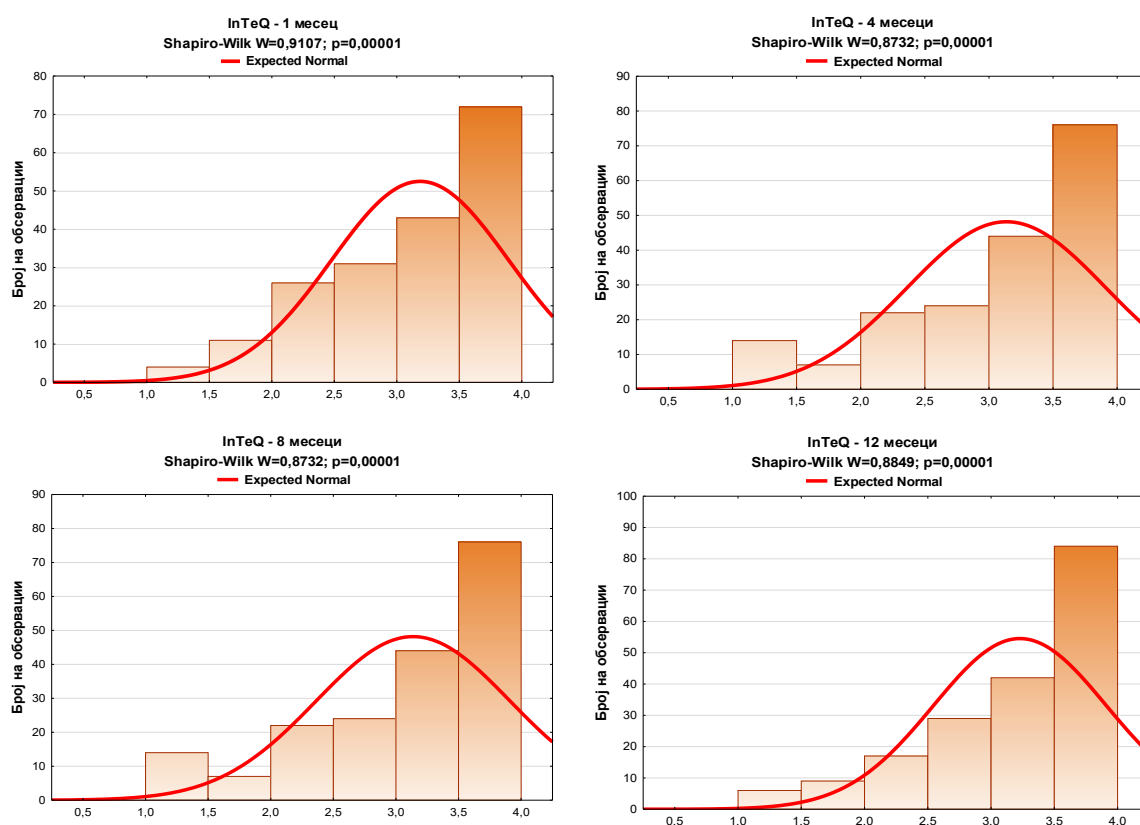
Блок		Cronbach's Alpha	Cronbach's Alpha врз основа на стандардизирани ставки	Вкупно прашања во блок
InTeQ	ИГ	0,981	0,983	4
	КГ	0,987	0,988	4

Кај блокот на сумираните димензии од прашалникот за инхалациона техника (InTeQ) за четирите периоди на следење, анализата по групи покажа дека коефициентот Кронбахова алфа изнесува 0,983 во испитуваната група и 0,988

во контролната група, што укажува на многу висока внатрешна конзистентност, односно веродостојност на добиените одговори во двете групи (таб. 21).

5.7.2 Дистрибуција на InTeQ одговори

Анализата на дистрибуцијата на вредностите добиени за сумираните димензии на прашалникот за инхалациона техника InTeQ за двете групи заедно во секое од четирите периоди на следење (1 месец пред и 4, 8 и 12 месеци после интервенцијата) укажа на неправилна дистрибуција на фреквенциите (сл. 24). Согласно дистрибуција за сумираните димензии на InTeQ во анализата беа применети соодветни тестови.



Слика 24 Дистрибуција на фреквенции на InTeQ вредност во четири периоди

Figure 24 Distribution of InTeQ score frequencies at four time points

Вредноста на InTeQ беше анализирана во испитуваната односно контролната група како и помеѓу групите и тоа поединечно во секое од четирите периоди на мерење.

5.7.3 Споредба на вкупната вредност на InTeQ во рамки на групите

За сумираните димензии на вредноста на InTeQ направена беше интрагрупна споредба во секоја од двете групи (испитувана и контролна) за 4те периоди на следење (1 месец пред и 4, 8 и 12 месеци после интервенцијата). Начинот на бодирање на можните одговори на Ликертовата скала со 5 нивоа, од 0 (никогаш) до 4 (секогаш), служеше за процена на квалитетот на инхалационата техника кај испитаниците.

Табела 22 Споредба во рамките на групите на вкупната вредност на InTeQ во четири периоди

Table 22 Intragroup comparison of InTeQ overall score at four time points

Споредба во рамки на групите	Вкупна вредност на InTeQ					p
	Број (N)	Mean± SD	Мин/Мак (Min/Max)	Median (IQR)	Mean Rank	
Испитувана група						
1 месец	90	3,44±0,45	2,2/ 4,0	3,4 (3,1-4,0)	2,15	Chi-Squar (90)=32,005; df=3; p=0,0001*
4 месеци	90	3,48±0,40	2,4/ 4,0	3,5 (3,2-3,8)	2,48	
8 месеци	90	3,48±0,40	2,4/ 4,0	3,5 (3,2-3,8)	2,48	
12 месеци	90	3,54±0,36	2,6/ 4,0	3,6 (3,2-3,8)	2,88	
Контролна група						
1 месец	97	2,95±0,82	1,2/ 4,0	3,0 (2,2-3,6)	2,82	Chi-Square (97)=30,740; df=3; p=0,0001*
4 месеци	97	1,81±0,89	1,2/ 4,0	2,8 (2,4-3,6)	2,26	
8 месеци	97	2,81±0,89	1,2/ 4,0	2,8 (2,4-3,6)	2,26	
12 месеци	97	2,93±0,78	1,2/ 4,0	3,0 (2,4-3,6)	2,65	
^ Повисока InTeQ вредност означува подобра инхалациона техника IQR = 25 th – 75 th перцентилен Friedman test; *сигнификантна p<0,05						

Во испитуваната група согледано беше статистичко значајно зголемување (Friedman Test) на вкупна вредност на InTeQ (подобрување на инхалационата техника) во четирите периоди на следење, со најниско просечно ниво на 1 месец (пред интервенцијата) и највисоко просечно ниво на 12 месеци после интервенцијата (таб. 22).

Дополнително, за да се утврди на што се должи значајноста во разликите меѓу вкупната вредност на InTeQ, во секоја од групите поединечно, беше аплицирана Post Hoc Test анализа. Анализирани беа разликите во шесте временски комбинации преку тестирање со Wilcoxon signed rank test. Со цел за избегнување на Тип 1 грешка, согласно корекцијата со Bonferroni, за толкувањето на добиените резултати, прифатено беше ниво на значајност од $p < 0,012$ (таб. 23-24).

Испитувана група (вкупна вредност на InTeQ) – во испитуваната група просечната вкупна вредност на InTeQ беше најниска на 1 месец пред интервенцијата и изнесуваше $3,44 \pm 0,45$ со минимална/максимална од 2,2 и 4,0. После 4 односно 8 месеци од интервенцијата состојбата на пациентите во однос на вкупната вредност на InTeQ беше идентична и изнесуваше $3,48 \pm 0,40$ со минимална/максимална од 2,4 и 4,0. Генерално во постинтервентниот период на следење, вредноста на просечната вкупна вредност на InTeQ постепено растеше со највисока просечна вредност од $3,54 \pm 0,36$ со минимална/максимална вредност од 2,6 и 4,0 после 12 месеци. Кај 50% од пациентите, после 12 месеци, вредноста на вкупната вредност на InTeQ беше $\geq 3,6$ односно кај 75% од испитаниците беше $> 3,8$. Утврдена беше статистичка значајна разлика меѓу четирите периоди на мерење во однос на висината на вкупна вредност на InTeQ (Friedman Test: $N=90$; Chi-Square=32,005; $df=3$; $p=0,0001$) (таб. 23 и сл. 25).

Табела 23 Споредба на вкупна вредност на InTeQ во шест временски комбинации – испитувана група

Table 23 Comparison of InTeQ overall score across six time point combinations – study group

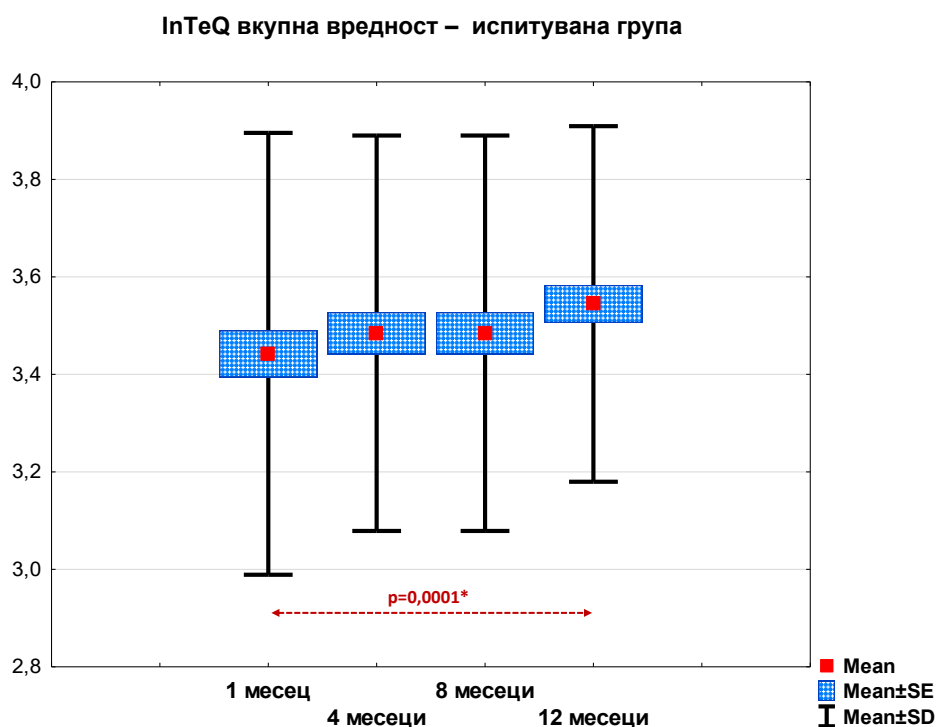
Испитувана група (N=90)	Вкупна вредност на InTeQ					
	4 месеци/1 месец	8 месеци/1 месец	12 месеци/1 месец	8 месеци/4 месеци	12 месеци/4 месеци	12месеци/8 месеци
Z	(-2,028) ^c	(-2,028) ^c	(-4,658) ^c	(0,000) ^c	(-3,835) ^c	(-3,835) ^c
Asymp. Sig. (2-tailed)	0,043	0,043	0,0001*	1,000	0,0001*	0,0001*
Утврдена промена	Te4<Te1 -21	Te8<Te1 -21	Te12<Te1 -13	Te8<Te4-0	Te12<Te4-0	Te128<Te8-0
	Te4>Te1 -36	Te8>Te0-36	Te12>Te1-46	Te8>Te4-0	Te12>Te4-18	Te12>Te8-18
	Te4=Te1-33	Te8=Te1-33	Te12=Te1-31	Te8=Te4-90	Te12=Te4-72	Te12=Te8-72
Wilcoxon SignedRanks Test: согласно корекција со Bonferroni сигнификантно за p<0,012 с. базирано на позитивни рангови; Te= InTeQ						

Во испитуваната група, за корекција со Bonferroni од $p<0,012$, со Wilcoxon Signed Ranks Test беше утврдена статистички значајна разлика во вкупната вредност на InTeQ кај 3 од 6 анализирани временски комбинации (таб. 23 и сл. 25).

Во испитуваната група, за $p<0,012$, статистички значајна повисока вкупна вредност на InTeQ, односно статистички значајна подобра инхалациона техника беше регистрирана на 12 месец споредено со 1, 4 и 8 месец (таб. 23).

Во испитуваната група беше забележано влошување на инхалационата техника, односно намалување на вкупната вредност на InTeQ, кај 21 пациент по 4 и по 8 месеци во споредба со 1 месец пред интервенцијата, како и кај 13 пациенти по 12 месеци во споредба со 1 месец (таб. 23). Во испитуваната група беше утврдено подобрување на инхалационата техника, односно зголемување на вкупната вредност на InTeQ, кај 36 пациенти по 4 месеци, кај 36 пациенти по 8 месеци и кај 46 пациенти по 12 месеци во споредба со 1 месец пред интервенцијата. Дополнително, на 12 месец во споредба со 4-тиот и 8-от месец, подобрување беше забележано кај по 18 пациенти (таб. 23).

Утврдено беше дека по 4, 8 и 12 месеци, споредено со 1 месец пред интервенцијата, непроменета инхалациона техника, односно иста вкупна вредност на InTeQ, имале 33, 33 и 31 пациенти. По 12 месеци, во споредба со 4 и 8 месеци по интервенцијата, непроменета состојба во инхалационата техника беше забележана кај по 72 пациенти. Дополнително, на 8 месец во споредба со 4 месец, кај сите пациенти од испитуваната група беше констатирана непроменета инхалациона техника (таб. 23).



Слика 25 Споредба во рамките на групите на вкупната вредност на InTeQ во четири периоди – испитувана група

Figure 25 Intragroup comparison of InTeQ score at four time points – study group

Контролна група (вкупна вредност на InTeQ) – во испитуваната група просечната вкупна вредност на InTeQ беше најниска на 4 месец после интервенцијата и изнесуваше $1,81 \pm 0,89$ со минимална/максимална вредност од 1,2 и 4,0. Утврдено беше влошување на инхалационата техника после 4 месеци споредено со 1 месец. Во постинтервентниот период на следење во 8 и 12 месец вредноста на просечната вкупна вредност на InTeQ постепено се зголемуваше со највисока просечна вредност од $2,93 \pm 0,78$ со минимална/максимална вредност од 1,2 и 4,0 после 12 месеци. Кај 50% пациенти, после 12 месеци, вкупна вредност на InTeQ беше $\geq 3,0$ односно кај 75% истата беше $> 3,6$. Утврдена

беше статистичка значајна разлика меѓу четирите периоди на мерење во однос на инхалационата техника, односно висината на вкупна вредност на InTeQ на пациентите (Friedman Test: N=97; Chi-Square=30,740; df=3; p=0,0001) (таб. 24 и сл. 26).

Табела 24 Споредба на InTeQ вкупна вредност во шест временски комбинации – контролна група

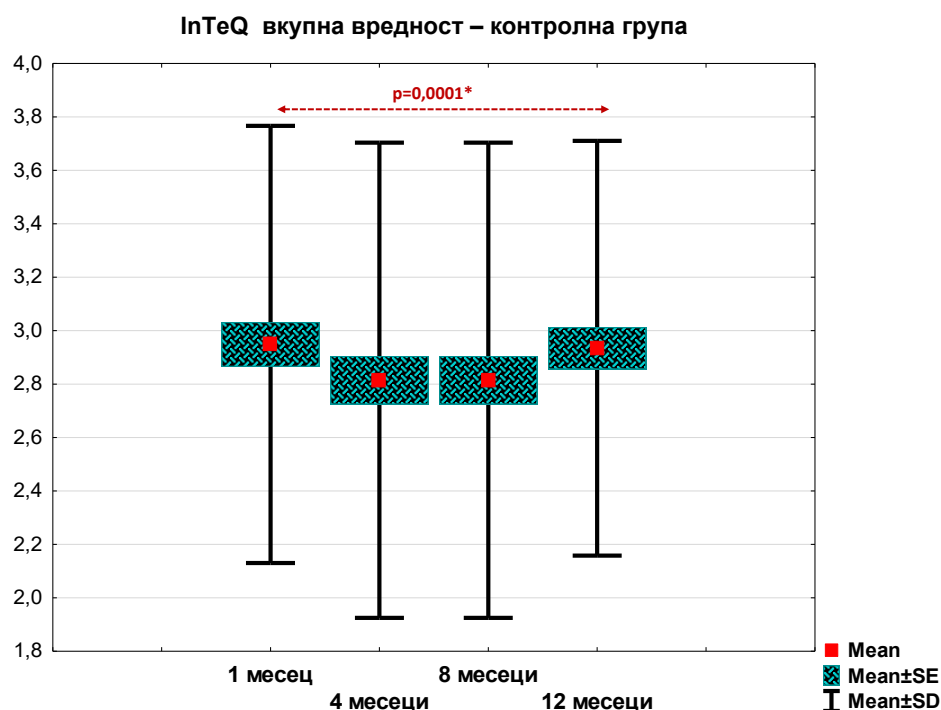
Table 24 Comparison of InTeQ overall score across six time point combinations – control group

Контролна група (N=97)	Вкупна вредност на InTeQ					
	4 месеци/ 1 месец	8 месеци/ 1 месец	12 месеци/ 1 месец	8 месеци/4 месеци	12 месеци /4 месеци	12 месеци /8 месеци
Z	(-3,771) ^c	(-3,771) ^c	(-0,711) ^c	(0,000) ^c	(-3,915) ^c	(-3,915) ^c
Asymp. Sig. (2-tailed)	0,0001*	0,0001*	0,477	1,000	0,0001*	0,0001*
Утврдена промена	Te4<Te1 -44	Te8<Te1 -44	Te12<Te1 -34	Te8<Te4- 0	Te12<Te4- 1	Te128<Te8 -1
	Te4>Te1 -17	Te8>Te0- 17	Te12>Te1- 26	Te8>Te4- 0	Te12>Te4- 20	Te12>Te8- 20
	Te4=Te1- 36	Te8=Te1 -36	Te12=Te1 -37	Te8=Te4- 97	Te12=Te4- 76	Te12=Te8 - 76
Wilcoxon Signed Ranks Test: согласно корекција со Bonferroni сигнификантно за p<0,012 с. базирано на позитивни рангови; Te= InTeQ						

Во контролната група, за p<0,012, со Wilcoxon Signed Ranks Test беше утврдена статистички значајна разлика во вкупната InTeQ вредност кај 4 од 6 анализирани временски комбинации (таб. 24 и сл. 26).

Во контролната група, за p<0,012, статистички значајна пониска вкупна вредност на InTeQ односно статистички значајна подобра контрола на астма, беше регистрирана кај 4 од шест временски комбинации (таб. 24). Во контролната група влошување на инхалационата техника односно намалување на вкупна вредност на InTeQ имаше: а) после 4, 8 односно 12 месеци споредено со 1 месец пред интервенцијата кај 44 и 44 и 34 пациенти; б) после 12 месеци споредено со 4 и 8 месеци после интервенцијата кај по 1 пациент (таб. 24 и сл. 26).

Подобрување на инхалационата техника односно зголемување на вкупната вредност на InTeQ имаше најмногу после 12 месеци споредено со 1 месец кај 26 односно споредено со 4 и 8 месеци кај по 20 пациенти. Подобрување во инхалационата техника не беше согледано на 8 месец споредено со 4 месец после интервенцијата (таб. 24 и сл. 26). Утврдено беше дека во контролната група на испитаници непроменета инхалациона техника (еднаква вкупна вредност на InTeQ) имаше најмногу во 8 месец споредено со 4 месец кај сите 97 пациенти како и после 12 месеци споредено со после 4 односно 8 месеци кај по 76 пациенти (таб. 24).



Слика 26 Споредба во рамките на групите на вкупната вредност на InTeQ во четири периоди – контролна група

Figure 26 Intragroup comparison of InTeQ score at four time points – control group

5.7.4 Споредба на вкупната вредност на InTeQ меѓу испитуваните групи

Направена беше споредба помеѓу двете групи (испитувана/ контролна) во однос на вкупната вредност на InTeQ односно инхалационата техника. Споредбата беше направена во четири периоди и тоа 1 месец пред и 4, 8 и 12 месеци после интервенцијата (таб. 25 и сл. 27).

Еден месец пред интервенцијата (информативната едукација), просечната вкупна вредност на InTeQ во испитуваната односно контролната група изнесуваше $3,44 \pm 0,45$ со минимална/максимална од 2,2 и 4,0 наспроти $2,95 \pm 0,82$ со минимална/максимална од 1,2 и 4,0, соодветно. Утврдена беше несигнификантна разлика помеѓу двете групи (испитувана/ контролна) во однос на вкупната вредност на InTeQ (Mann-Whitney U Test: $Z = -2,956$; $p = 0,051$ што овозможи понатамошна постинтервентна споредба (таб. 25 и сл. 27).

Табела 25 Споредба помеѓу испитуваните групи на вкупна вредност на InTeQ во четири периоди

Table 25 Intergroup comparison of InTeQ overall score at four time points

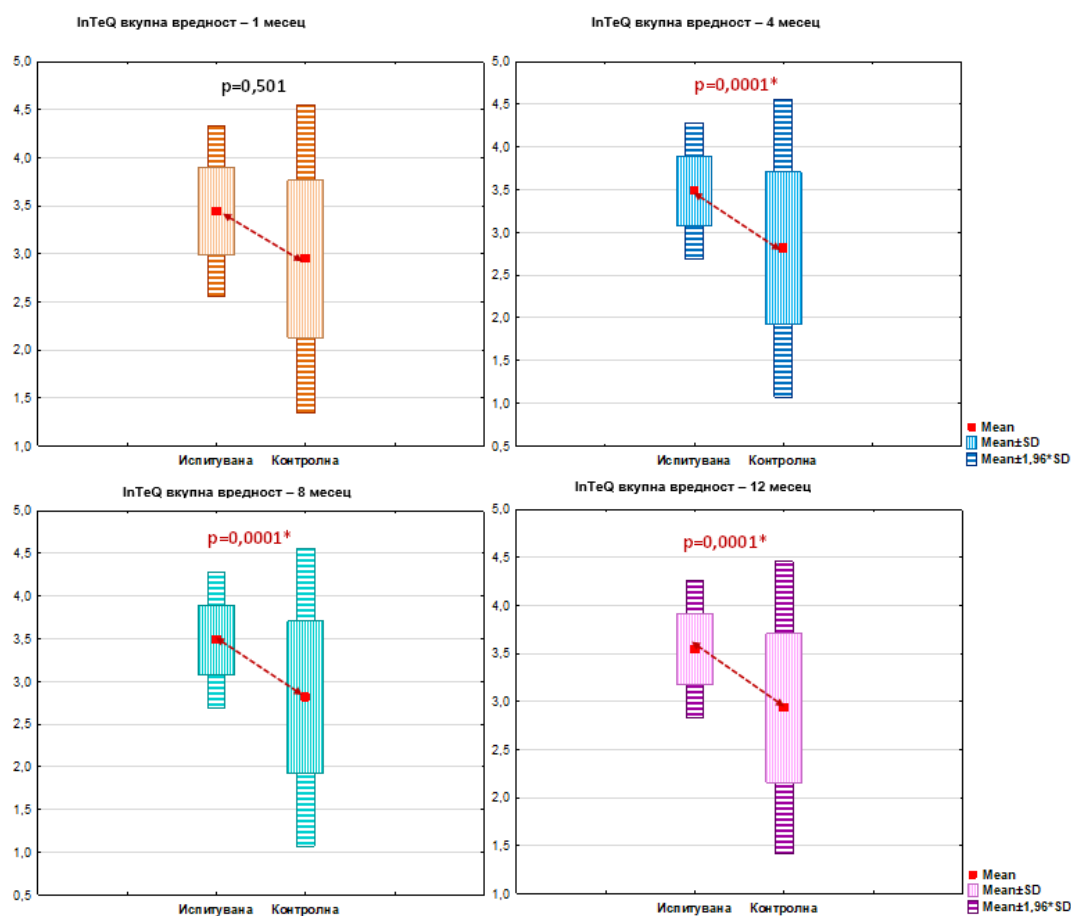
Споредба помеѓу испитуваните групи	Вкупна вредност на InTeQ				p
	Број (N)	Mean± SD	Мин/Макс (Min/Max)	Median (IQR)	
1 месец					
Испитувана	90	3,44±0,45	2,2/ 4,0	3,4 (3,1-4,0)	Z=-2,956; p=0,501
Контролна	97	2,95±0,82	1,2/ 4,0	3,0 (2,2-3,6)	
4 месеци					
Испитувана	90	3,48±0,40	2,4/ 5,0	3,5 (3,2-3,8)	Z=-5,119; p=0,0001*
Контролна	97	1,81±0,89	1,2/ 4,0	2,8 (2,4-3,6)	
8 месец					
Испитувана	90	3,48±0,40	2,4/ 4,0	3,5 (3,2-3,8)	Z=-5,119; p=0,0001*
Контролна	97	2,81±0,89	1,2/ 4,0	2,8 (2,4-3,6)	
12 месеци					
Испитувана	90	3,54±0,36	2,6/ 4,0	3,6 (3,2-3,8)	Z=-5,536; p=0,0001*
Контролна	97	2,93±0,78	1,2/ 4,0	3,0 (2,4-3,6)	
^ Повисока InTeQ вредност означува подобра инхалациона техника IQR = 25 th – 75 th перцентили Mann-Whitney U Test;					
*сигнификантна p<0,05					

На 4, 8 и 12 месеци после интервенцијата утврдена беше статистички значајна разлика помеѓу двете групи (испитувана/ контролна) во однос на добиената вкупна вредност на InTeQ (таб. 25 и сл. 27). Согледано беше дека на:

- **4 месеци после спроведената едукација, кај** испитуваната група каде беше направена едукација односно во контролната група без едукација просечната вкупна вредност на InTeQ изнесуваше $3,48 \pm 0,40$ со минимална/максимална 2,4 и 5,0 односно $1,81 \pm 0,89$ со минимална/максимална 1,2 и 4,0, соодветно. Во испитуваната односно во контролната група кај 50% пациенти просечната вкупна вредност на InTeQ беше $\geq 3,5$ односно $\geq 2,8$. Дополнително кај 75% од пациентите просечната вкупна вредност на InTeQ во испитуваната група беше повисока споредено со истата во контролната група за $>3,8$ односно $>3,6$. На 4 месеци од интервенцијата имаше сигнификантно поголема просечна вкупна вредност на InTeQ (подобра инхалациона техника) во испитуваната споредено со контролната група за Mann-Whitney U Test: $Z=-5,119$; $p=0,0001$;
- **8 месеци** – анализата укажа дека во испитуваната група со едукација односно во контролната група без едукација просечната вкупна вредност на InTeQ изнесуваше $3,48 \pm 0,40$ со минимална/максимална вредност 2,4 и 4,0 односно $2,81 \pm 0,89$ со минимална/максимална од 1,2 и 4,0. Кај 50% пациенти просечната вкупна вредност на InTeQ беше $\geq 3,5$ во испитуваната група и $\geq 2,8$ во контролната група. Просечната вкупна вредност на InTeQ кај 75% пациенти во испитуваната група беше повисока споредено со истата во контролната група за $>3,8$ односно $>3,6$. На 8 месеци од интервенцијата утврдена беше сигнификантно повисока просечна вкупна вредност на InTeQ (подобра инхалациона техника) во испитуваната споредено со контролната група за Mann-Whitney U Test: $Z=-5,119$; $p=0,0001$;
- **12 месеци** – анализата на 12 месеци после интервенцијата укажа дека просечната вкупна вредност на InTeQ во испитуваната односно во контролната група изнесуваше $3,54 \pm 0,36$ со минимална/максимална вредност 2,6 и 4,0 односно $2,93 \pm 0,78$ со минимална/максимална од $2,93 \pm 0,78$.

Кај 50% пациенти просечната вкупна вредност на InTeQ беше $\geq 3,6$ во испитуваната група и $\geq 3,0$ во контролната група. Кај 75% пациенти во испитуваната група просечната вкупна вредност на InTeQ беше $>3,8$ споредено со контролната група каде беше $>3,6$. Имаше сигнификантно поголема просечна вкупна вредност на InTeQ во испитуваната (подобра инхалациона техника) споредено со контролната група за Mann-Whitney U Test: $Z=-5,536$; $p=0,0001$.

На 4, 8 и 12 месеци после интервенцијата, кај пациентите од испитуваната група беше регистрирана сигнификантно поголема просечна вкупна вредност на InTeQ односно сигнификантно подобра инхалациона техника споредено со пациентите од контролната група (таб. 25 и сл. 27).



Слика 27 Споредба помеѓу испитуваните групи на вкупна вредност на InTeQ во четири периоди

Figure 27 Intergroup comparison of InTeQ overall score at four time point

5.7.5 Споредбена анализа на инхалационата техника со прашалникот InTeQ после 12 месеци

Споредбата на добиените одговори за спроведувањето на инхалационата техника беше направена по завршувањето на 12-месечниот период на следење, со цел да се процени ефектот од едукативната интервенција. Анализата ги опфати и двете групи на испитаници – испитуваната група, која доби структурирана едукација за правилна примена на инхалаторите, и контролната група, која ја продолжи вообичаената пракса без дополнителна едукација, што овозможи директна споредба на резултатите и процена на влијанието на едукацијата врз усвојувањето и одржувањето на правилната инхалациона техника (таб. 26 и сл. 28).

Табела 26 Споредба на инхалациона техника (InTeQ) според групи после 12 месеци

Table 26 Comparison of inhalation technique (InTeQ) by groups after 12 months

Параметри		InTeQ – инхалациона техника после 12 месеци				
		Секогаш	Често	Понекогаш	Ретко	Никогаш
Q1 - Издишувам потполно пред користење						
Испитувана	N = 90	40 (44,4%)	50 (55,6%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Контролна	N = 97	15 (15,5%)	59 (60,8%)	18 (18,6%)	5 (5,2%)	0 (0%)
Q2 - Ги затворам усните цврсто околу отворот на инхалаторот						
Испитувана	N = 90	62 (68,9%)	23 (25,6%)	4 (4,4%)	0 (0%)	1 (1,1%)
Контролна	N = 97	57 (58,8%)	10 (10,3%)	16 (16,5%)	14 (14,4%)	0 (0%)
Q3 - Вдишувам длабоко низ отворот на инхалаторот						
Испитувана	N = 90	55 (61,1%)	31 (34,4%)	4 (4,4%)	0 (0%)	0 (0%)
Контролна	N = 97	48 (49,5%)	18 (18,6%)	13 (13,4%)	9 (9,3%)	9 (9,3%)
Q4 - Го држам здивот најмалку 10 секунди после вдишување						
Испитувана	N = 90	49 (54,4%)	39 (43,3%)	2 (2,2%)	0 (0%)	0 (0%)
Контролна	N = 97	29 (29,9%)	29 (29,9%)	27 (27,8%)	12 (12,4%)	0 (0%)
Q5 - Издишувам многу бавно после употреба						
Испитувана	N = 90	55 (61,1%)	32 (35,6%)	3 (3,3%)	0 (0%)	0 (0%)
Контролна	N = 97	29 (29,9%)	45 (46,4%)	17 (17,5%)	6 (6,2%)	0 (0%)
InTeQ (Q1, Q2, Q3, Q4, Q5) → 5 димензии на инхалациона техника						



Слика 28 Споредба на инхалациона техника (InTeQ) според групи после 12 месеци

Figure 28 Comparison of inhalation technique (InTeQ) by groups after 12 months

Q1 - Издишувам потполно пред користење: одговорот „секогаш“ или „често“ го дале 40 и 50 пациенти од испитуваната група, додека во контролната група на истите одговори се изјасниле 15 и 59 пациенти. Само во контролната група беа евидентирани пациенти кои ја практикувале техниката „ретко“ – 5 пациенти и „понекогаш“ – 18 пациенти (таб. 26 и сл. 28).

Q2 - Ги затворам усните цврсто околу отворот на инхалаторот: одговорот „секогаш“ или „често“ го дале 62 и 23 пациенти од испитуваната група, односно 57 и 10 пациенти од контролната група (таб. 26 и сл. 28).

Q3 - Вдишувам длабоко низ отворот на инхалаторот: одговорот „секогаш“ или „често“ го дале 55 и 31 пациенти од испитуваната група, додека во контролната група на истите одговори се изјасниле 57 и 10 пациенти (таб. 26 и сл. 28).

Q4 - Го држам здивот најмалку 10 секунди после вдишување: одговорот „секогаш“ или „често“ го дале 49 и 39 пациенти од испитуваната група, додека во контролната група истиот одговор го дале 29 пациенти за секоја категорија. Во испитуваната група, ниту еден пациент не одговорил „ретко“ или „никогаш“. Во контролната група, 12 пациенти одговориле „ретко“, додека ниту еден пациент не избрал „никогаш“ (таб. 26 и сл. 28).

Q5 - Издишувам многу бавно после употреба: одговорот „секогаш“ или „често“ го дале 55 и 32 пациенти од испитуваната група, додека во контролната група истиот одговор го дале 29 и 45 пациенти. Во испитуваната група, ниту еден пациент не одговорил „ретко“ или „никогаш“. Во контролната група, 6 пациенти одговориле „ретко“, додека ниту еден пациент не избрал „никогаш“ (таб. 26 и сл. 28).

5.7.6 Евалуација на инхалационата техника врз основа на вредноста InTeQ

Начинот на имплементирањето на инхалационата техника беше градиран согласно бројот на добиените одговори „секогаш“ на 5 степената Ликертова скала (*анг. 5 point Likert scale*) со категории (0 – никогаш, 1 – ретко, 2 – понекогаш, 3 – често, 4 – секогаш). Градацијата на начинот на имплементирањето на инхалационата техника - InTeQ беше во три нивоа и тоа: а) слаб (0-2 „секогаш“); б) прифатлив (3 „секогаш“) и в) добар (4-5 „секогаш“). Анализата беше направена за 2 времиња (1 месец пред и 12 месеци после интервенцијата) и тоа за секоја од двете групи (испитувана/ контролна) (таб. 27 и сл. 29):

Табела 27 Градација на инхалациона техника според вредноста на InTeQ и групи во две времиња

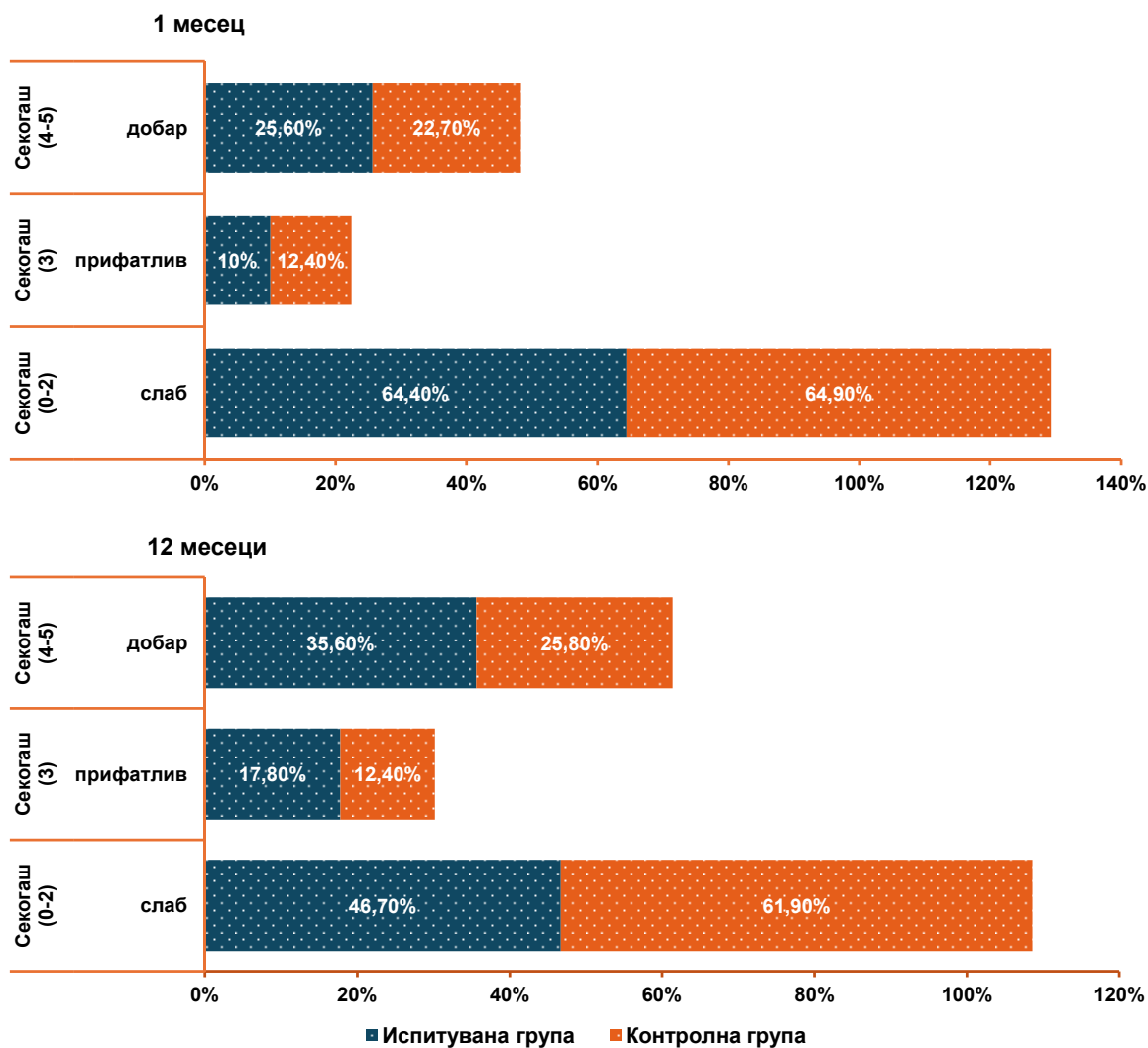
Table 27 Grading of inhalation technique according to InTeQ score and groups at two time points

Параметри		InTeQ вредност – инхалациона техника			
		Секогаш (0-2) <u>слаб</u>	Секогаш (3) <u>прифатлив</u>	Секогаш (4-5) <u>добар</u>	p
1 месец					
Испитувана	N = 90	58 (64,4%)	9 (10%)	23 (25,6%)	X ² =0,396; df=2; p=0,820
Контролна	N = 97	63 (64,9%)	12 (12,4%)	22 (22,7%)	
12 месеци					
Испитувана	N = 90	42 (46,7%)	16 (17,8%)	32 (35,6%)	X ² =4,352; df=2; p=0,114
Контролна	N = 97	60 (61,9%)	12 (12,4%)	25 (25,8%)	
InTeQ вредност → инхалациона техника Pearson Chi-square test; *сигнификантно за p<0,05					

Беше согледано дека на:

- **1 месец** – градацијата на начинот на имплементирање на инхалационата техника укажа дека кај слична пропорција на пациенти во испитуваната и контролната група тој бил: а) „слаб“ за 58 односно 63; б) „прифатлив“ кај 9 односно 12; и в) „добар“ кај 23 односно 22. На 1 месец не беше утврдена сигнификантна асоцијација на начинот на имплементација на инхалационата техника со групата на која ѝ припаѓаат пациентите за Pearson Chi-square test=0,396; df=2; p=0,820.

- **12 месеци** – во групите на студијата на 12 месеци после интервенцијата начинот на имплементирање на инхалационата техника беше: а) „слаб“ кај поголема пропорција од 60 пациенти од контролната група односно 42 од испитуваната група; б) „прифатлив“ кај поголема пропорција од 16 пациенти во испитуваната група односно 12 пациенти од контролната група; в) „добар“ кај поголема пропорција од 32 пациенти од испитуваната група односно 25 пациенти од контролната група. На 12 месеци после интервенцијата немаше сигнификантна асоцијација на начинот на имплементација на инхалационата техника со групата на која ѝ припаѓаат пациентите $\text{Pearson Chi-square test}=4,352$; $\text{df}=2$; $p=0,114$. Утврдена беше несигнификантна асоцираност на „добар“ начин на имплементација на инхалационата техника со пациентите од испитуваната група односно „слаб“ начин на имплементација на инхалационата техника со пациентите од контролната група.



Слика 29 Градација на инхалациона техника според вредност на InTeQ и групи во две времиња

Figure 29 Grading of inhalation technique according to InTeQ score and groups at two time points

5.8 Одредување на степенот на придржување кон пропишаната терапија со прашалникот за адхеренција – MIS A

Medication Intake Survey Asthma (MIS-A) претставува релативно нова алатка наменета за проценка на придржувањето кон пропишаната терапија со инхалациона терапија кај пациентите со астма базирано на нивните изјави. Прашалникот е конструиран од 6 прашања и тоа: (Q1) број на распрскувања претходниот ден; (Q2) број на денови без употреба на распрскувања во последните 7 дена; (Q3) број на денови со целосно придржување согласно пропишаното од лекарот во последните 7 дена; (Q4) број на денови без употреба на инхалатор во последните 4 недели; (Q5) број на недели без користење на инхалатор во последните 4 месеци; и (Q6) користење на инхалаторот повеќе од пропишаното во последните 4 месеци. На блокот од 6 прашања им претходеше прашање на називот на терапијата и пропишаната доза.

Во рамките на истражувањето, прашалникот MIS-A беше аплициран во три времиња и тоа на 1 месец пред интервенцијата и на 4 и 12 месеци после интервенцијата во секоја од двете групи поединечно (испитувана со едукација/ контролна без едукација). Прелиминарната анализа укажа на идентични одговорите на пациентите од двете групи на 4-ти и 12 месец согласно што прикажувањето на резултатите се однесува на две времиња (1 месец пред интервенцијата и 12 месец после интервенцијата).

5.8.1 Пропишана терапија на пациентите според MIS - A

Во рамките на истражувањето испитаниците од двете групи беа прашани за терапијата пропишана од лекарот за третирање на астмата во однос на фармаколошка група на лекот и количината односно пропишаната дневна доза (таб. 28).

Генерално во целиот примерок на истражувањето вкупно 176 (94,12%) од пациентите беа третирани со ICS+LABA, а само 11 (5,88%) беа третирани со ICS. Пропорцијата на пациенти третирани со ICS+LABA односно ICS во испитуваната група изнесуваше 90 (92,78%) односно 7 (7,22%), а во контролната група овој однос беше 86 (95,56%) односно 4 (4,44%) (таб. 28 и сл. 30).

Немаше сигнификантна асоцијација на видот на пропишаниот третман за астма (ICS+LABA/ ICS) со групата на која ѝ припаѓаат пациентите за Fisher exact test: $p=0,5397$ (таб. 28).

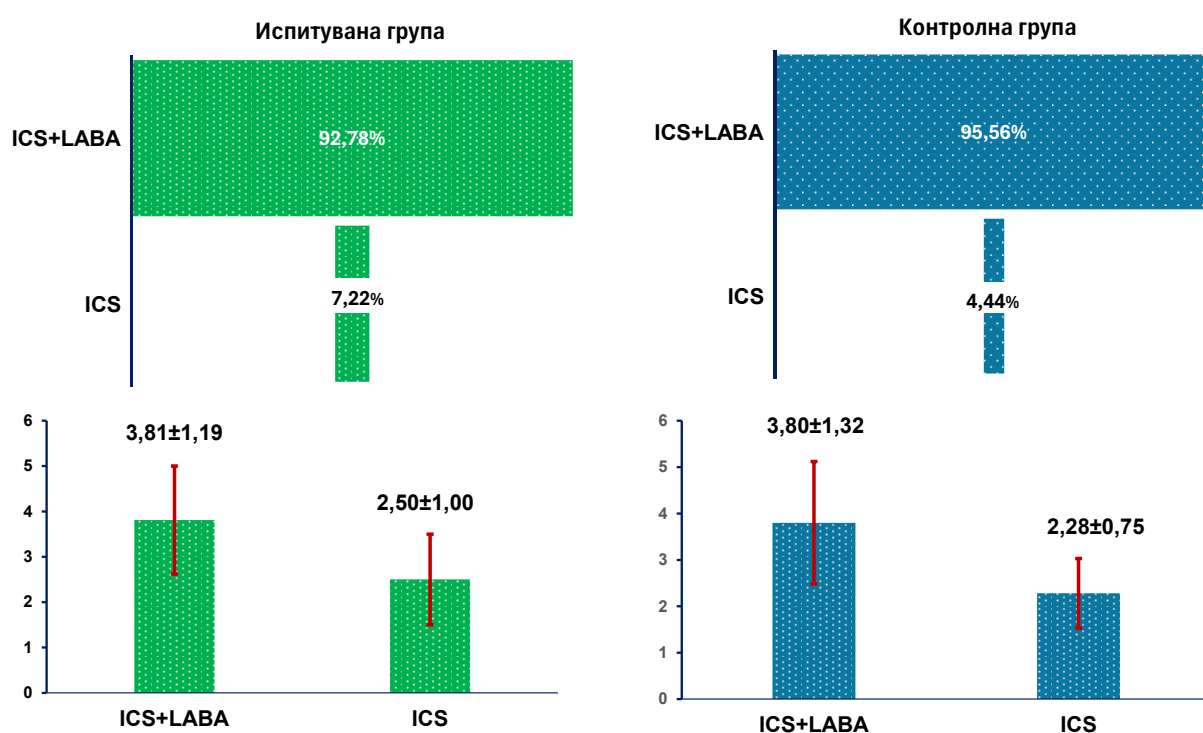
Табела 28 Анализа според групи и вид на пропишана терапија за астма и дневна доза

Table 28 Analysis by groups and type of prescribed asthma therapy and daily dose

Параметри		Групи			p
		Испитувана	Контролна	Вкупно	
Пропишана терапија					
ICS+LABA	N	90	86	176	p=0,5397
	%	92,78%	95,56%	94,12%	
ICS	N	7	4	11	
	%	7,22%	4,44%	5,88%	
Вкупно	N	97	90	187	
	%	51,87%	48,13%	100%	
Пропишана дневна доза					
ICS+LABA	N	90	86	Z=(-0,025; p=0,980)	
	Mean±SD	3,81±1,19	3,80±1,32		
	Median	4	4		
	IQR	4-4	4-4		
	Мин/Макс	1 / 6	1 / 6		
ICS	N	7	4	Z=(-0,423; p=0,788)	
	Mean±SD	2,50±1,00	2,28±0,75		
	Median	2	2		
	IQR	2 - 3,5	2 - 2		
	Мин/Макс	2 / 4	2 / 4		
IQR – Quartiles 25% - 75%					
Fisher exact test; Z=Mann-Whitney U Test; *сигнификантно за p<0,05					

ICS+LABA - Просечната пропишана дневна доза на ICS+LABA во испитуваната група изнесуваше 3,81 $\pm$ 1,19, а во контролната група таа изнесуваше 3,80 $\pm$ 1,32. Кај 50% од пациентите и во двете групи дневната доза на ICS+LABA беше ≥ 4 за Median IQR = 4 (4-4). Не беше утврдена сигнификантна разлика помеѓу двете групи (испитувана/ контролна) во однос на пропишаната дневна доза на ICS+LABA за Mann-Whitney U Test: $Z=(-0,025; p=0,980)$ (таб. 28 и сл. 30).

ICS - Во однос на третманот со ICS просечната пропишана дневна доза кај пациентите во испитуваната, односно контролната група изнесуваше $2,50 \pm 1,00$ и $2,28 \pm 0,75$ со минимална/максимална 2 и 4 во двете групи. Кај 50% од пациентите од испитуваната, односно контролната група дневна пропишана доза на ICS изнесуваше ≥ 2 за Median IQR=2 (2-3,5) наспроти Median IQR=2 (2-2), соодветно. Не беше утврдена сигнификантна разлика помеѓу двете групи во однос на пропишаната дневна доза на ICS за Mann-Whitney U Test: $Z=(-0,423; p=0,788)$ (таб. 28 и сл. 30).



Слика 30 Анализа според групи и вид на пропишана терапија за астма и дневна доза

Figure 30 Analysis by groups and type of prescribed asthma therapy and daily dose

5.8.2 Одредување на степенот на придржување со MIS – A во однос на секое прашање

Medication Intake Survey Asthma (MIS-A) е пресметувана за секое од 6-те прашања и тоа за двете групи (испитувана/ контролна) во две времиња на 1 месец и на 12 месеци (бидејќи не беше согледано отстапување во однос на состојбата на 4 месеци).

5.8.2.1 Внатрешна конзистентност на одговори на MIS-A прашалникот

Внатрешната конзистентност на блокот од 6 димензии на MIS-A беше утврдена со анализа на веродостојноста (Reliability analysis) на добиените одговори на 1 и 12 месеци преку пресметување на коефициентот Кронбахова алфа (*анг. Cronbach's alpha*) (таб. 29).

Табела 29 Внатрешна конзистентност за MIS-A вредност според димензии во две времиња

Table 29 Internal consistency of MIS-A score by dimensions at two time points

Блок		Cronbach's Alpha	Cronbach's Alpha врз основа на стандардизирани ставки	Вкупно прашања во блок
MIS-A	Q1	0,658	0,658	2
	Q2	0,773	0,774	2
	Q3	0,734	0,741	2
	Q4	0,733	0,733	2
	Q5	0,901	0,902	2
	Q6	0,985	0,985	2
Две времиња: 1 и 12 месеци				

За блокот на шест димензии на прашалникот MIS-A, анализата за две временски периоди (1 и 12 месец) покажува дека коефициентот Кронбахова алфа за Q5 и Q6 е највисок, 0,901 и 0,985, што укажува на висока конзистентност и веродостојност на добиените одговори од испитаниците во целиот примерок. Солидна внатрешна конзистентност веродостојност укажуваат и вредностите добиени за прашањата Q1→Q4 (таб. 29).

5.8.2.2 Вредност MIS - A во однос на еднодневна адхеренција (Q1)

Вредноста на MIS-A за првото прашање (Q1) укажува на еднодневна адхеренција, односно број на пропишани распрскувања користени претходниот ден. Вредноста е пресметувана за секоја од двете групи (испитувана/ контролна) поединечно во две времиња на 1 и на 12 месеци (таб. 30).

Табела 30 Операционализација и дескрипција на MIS-A вредност (Q1) во две времиња според групи

Table 30 Operationalization and description of MIS-A score (Q1) at two time points by groups

Параметри	MIS - A вредност (Q1)					
	Број (N)	Mean± SD	Max	Median	IQR	% адхеренција (100%)
Q1 – 1 месец (меѓугрупно)						
Испитувана	90	72,04±33,41	100	100	50-100	54,44%
Контролна	97	73,70±35,64	200	100	50-100	54,64%
P	Z=0,193; p=0,847					
Q1 – 12 месеци (меѓугрупно)						
Испитувана	90	103,52±35,86	400	100	100-100	88,89%
Контролна	97	73,45±30,63	100	100	50-100	52,58%
P	Z=-6,489; p=0,0001*					
Q1 – 1/12 месеци						
Испитувана (1 мес)	90	72,04±33,41	100	100	50-100	54,44%
Испитувана (12 мес)	90	103,52±35,86	400	100	100-100	88,89%
P	Z=-5,819; p=0,0001*					
Q1 – 1/12 месеци						
Контролна (1 мес)	90	73,70±35,64	200	100	50-100	54,64%
Контролна (12 мес)	97	73,45±30,63	100	100	50-100	52,58%
P	Z=-0,602; p=0,547					
IQR = 25 th – 75 th перцентили						
Q1 → пропорција на пропишана терапија користена претходниот ден						
Z=Mann-Whitney U Test; Wilcoxon Signed Ranks Test; *сигнификантна						
p<0,05						

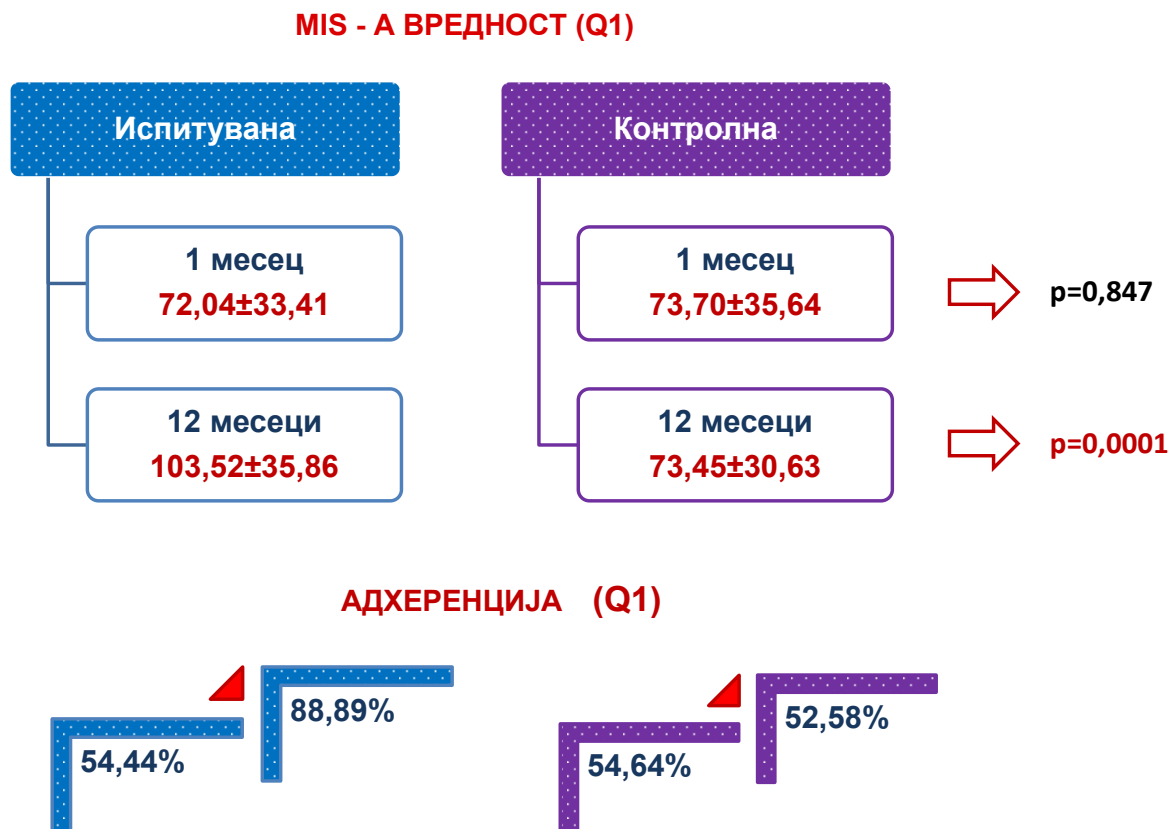
Q1: Еднодневна адхеренција – се дефинира како пропорцијата на пропишаната доза користена претходниот ден.

Дескриптивниот приказ на **првиот месец** на вредностите на MIS-A за Q1 укажа дека:

- терапија во претходниот ден беше користена повеќе од пропишаното само кај 1 од пациентите во контролната група, а кај ниеден од испитуваната група. Целосно почитување на пропишаната терапија беше утврдено кај 49 (54,44%) пациенти во испитуваната група и кај 53 (54,64%) пациенти во контролната група.

Помало користење на терапијата претходниот ден за ≥ 1 пропишан третман имаше кај 41 (45,55%) од пациентите во испитуваната и кај 53 (54,64%) од оние во контролната група. Во ниедна од двете групи немаше пациент кој во текот на претходниот ден воопшто не земал терапија.

Просечната MIS-A вредност за Q1 на 1 месец изнесуваше $72,04 \pm 33,41$ во испитуваната и $73,70 \pm 35,64$ во контролната група. Немаше сигнификантна разлика помеѓу двете групи во однос на просечната MIS-A вредност за Q1 на 1 месец за Mann-Whitney U Test: $Z=0,193$; $p=0,847$. Утврден беше процентот на адхеренција (100%) за Q1 на 1 месец од 54,44% во испитуваната група и 54,63% во контролната група на пациенти (таб. 30 и сл. 31).



Слика 31 MIS-A вредност Q1 во две времиња според групи – адхеренција
Figure 31 MIS-A score Q1 at two time points by groups – adherence

Дескриптивниот приказ на **дванаесеттиот месец** на MIS-A вредности за Q1 укажа дека:

- терапијата во текот на претходниот ден беше користена повеќе од пропишаното кај вкупно 5 (5,55%) од пациентите во испитуваната група и кај ниеден од контролната група. Целосно почитување на пропишаната терапија имаше кај 80 (88,89%) од пациентите во испитуваната односно 52 (52,58%) од оние во контролната група. Помало користење на терапијата претходниот ден за 1-2 пати од пропишиот третман имаше кај 7 (7,78%) од пациентите во испитуваната. Кај 46 (47,44%) од пациентите во контролната група беше регистрирано помало користење на терапија за 1-5 пати од пропишаниот третман (најмногу 2 пати кај 20,62% следено со 5 пати кај 15,46%). Во ниедна од двете групи немаше пациент кој во текот на претходниот ден воопшто не земал терапија.

Просечната MIS-A вредност за Q1 на 12 месеци изнесуваше $103,52 \pm 35,86$ во испитуваната и $73,45 \pm 30,63$ во контролната група. Утврдена беше сигнификантна разлика помеѓу двете групи во однос на просечната вредност на MIS-A за Q1 на 12 месеци за Mann-Whitney U Test: $Z = -6,489$; $p = 0,0001$ во прилог на испитуваната група. Утврден беше процентот на адхеренција (100%) за Q1 на 1 месец од 88,89% во испитуваната група и 52,58% во контролната група на пациенти (таб. 30 и сл. 31).

Направена беше дополнителна споредба за секоја од двете групи во однос на MIS-A вредност за Q1 на 1 и 12 месеци при што беше согледано дека (таб. 30):

- во испитуваната група има сигнификантно зголемување на MIS-A вредноста за Q1 на 12 месеци споредено со 1 месец за Wilcoxon signed rank test: $Z = -5,819$; $p = 0,0001$. Истовремено согледано беше и зголемување на процентот на адхеренција на 12 месеци споредено со 1 месец;
- во контролната група немаше сигнификантна промена на MIS-A вредноста за Q1 на 12 месеци споредено со 1 месец за Wilcoxon signed rank test: $Z = -0,602$; $p = 0,547$. Во оваа група согледано беше благо намалување на процентот на адхеренција на 12 месеци споредено со 1 месец.

5.8.2.3 Вредност MIS - A во однос на користена терапија претходна недела (Q2)

MIS-A вредноста (Q2) укажува на еднонеделно терапевско придржување односно пропорција на денови со користена терапија претходната недела при што пациентите одговараат на прашање колку од деновите во претходната недела не користеле терапија. Вредноста беше пресметувана за секоја од двете групи (испитувана/ контролна) во две времиња на следење и тоа на 1 и на 12 месеци (таб. 31).

Табела 31 Операционализација и дескрипција на MIS-A вредност (Q2) во две времиња според групи

Table 31 Operationalization and description of MIS-A score (Q2) at two time points by groups

Параметри	MIS - A вредност (Q2)					
	Број (N)	Mean± SD	Max	Median	IQR	% адхеренција (100%)
Q2 – 1 месец (меѓугрупно)						
Испитувана	68	63,02±22,52	100	64,28	42,8-85,7	45,88%
Контролна	77	62,53±22,83	100	71,43	42,8-85,7	45,19%
p	Z=-0,095; p=0,924					
Q2 – 12 месеци (меѓугрупно)						
Испитувана	89	84,91±11,47	100	85,7	85,7-85,7	62,47%
Контролна	83	65,40±24,45	100	71,4	42,8-85,7	53,25%
p	Z=-5,353; p=0,0001*					
Q2 – 1/12 месеци						
Испитувана (1 мес)	68	63,02±22,52	100	64,28	42,8-85,7	45,88%
Испитувана (12 мес)	89	84,91±11,47	100	85,7	85,7-85,7	62,47%
p	Z=-5,636; p=0,0001*					
Q2 – 1/12 месеци						
Контролна (1 мес)	77	62,53±22,83	100	71,43	42,8-85,7	45,19%
Контролна (12 мес)	83	65,40±24,45	100	71,4	42,8-85,7	53,25%
p	Z=-0,378; p=0,705					
IQR = 25 th – 75 th перцентилен						
Q2 → пропорција на еднонеделно тераписко покривање						
Z=Mann-Whitney U Test; Wilcoxon Signed Ranks Test; *сигнификантна						
p<0,05						

Q2: Еднонеделна адхеренција – се дефинира како пропорција на денови со користена терапија претходната недела.

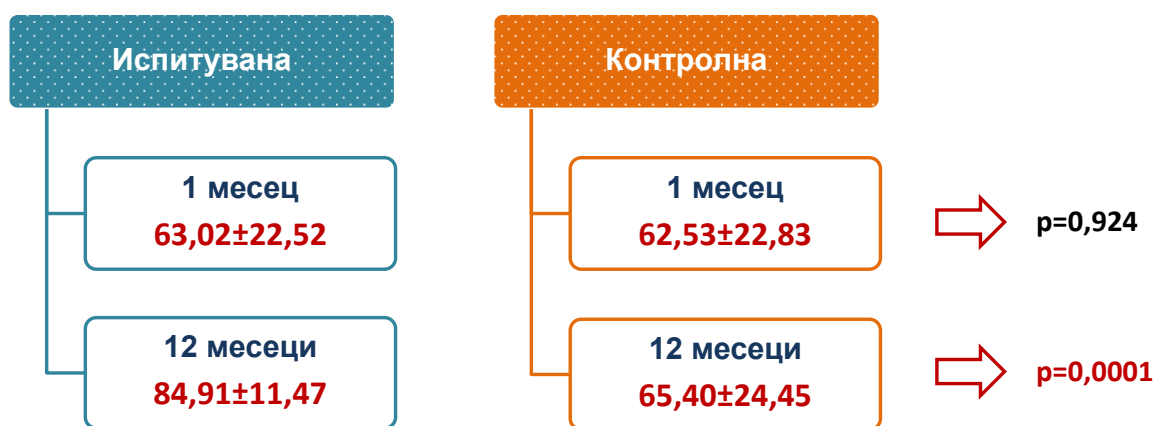
Дескриптивниот приказ на **првиот месец** на MIS-A вредностите за Q2 укажа дека:

- Во текот на претходната недела некористење на пропишаната терапија и тоа ≥ 1 и ≤ 2 дена имаше кај 30 (44,11%) од пациентите во испитуваната односно кај 36 (46,75%) од оние во контролната група. Некористење на терапијата ≥ 3 дена во испитуваната односно контролната група беше пријавено од 34 (50%) односно

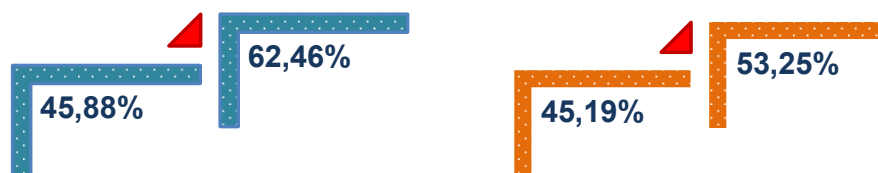
од 37 (48,05%) од пациентите, а ≥ 5 дена кај 13 (19,12%) пациенти во испитуваната група и кај 15 (19,48%) пациенти во контролната група. Само во контролната група беа регистрирани 2 (2,60) пациенти кои изјавиле дека во текот на претходната недела вкупно 6 дена не примале од терапијата која е пропишана.

Просечната MIS-A вредност за Q2 на 1 месец изнесуваше $63,02 \pm 22,52$ во испитуваната и $62,53 \pm 22,83$ во контролната група. Немаше сигнификантна разлика помеѓу двете групи во однос на просечната MIS-A вредност за Q2 на 1 месец за Mann-Whitney U Test: $Z = -0,095$; $p = 0,924$. Утврден беше процентот на адхеренција (100%) за Q2 на 1 месец од 45,88% во испитуваната група и 45,19% во контролната група на пациенти (таб. 31 и сл. 32).

MIS- A ВРЕДНОСТ (Q2)



АДХЕРЕНЦИЈА (Q2)



Слика 32 MIS-A вредност Q2 во две времиња според групи – адхеренција

Figure 32 MIS-A score Q2 at two time points by groups – adherence

Дескриптивниот приказ на **дванаесеттиот месец** на MIS-A вредностите за Q2 укажа дека:

- Некористење на пропишаната терапија од лекар во текот на претходната недела ≥ 1 ден имаше кај 69 (77,53%) од пациентите во испитуваната група односно кај 72 (86,75%) од оние во контролната група.

Во испитуваната група некористењето на пропишаната терапија во претходната недела се однесуваше на 1 и 2 дена за 47 (52,81%) 21 (23,60%) пациенти.

Просечната MIS-A вредност за Q2 на 12 месеци изнесуваше $84,91 \pm 11,47$ во испитуваната и $65,40 \pm 24,45$ во контролната група. Утврдена беше сигнификантна разлика помеѓу двете групи во однос на просечната MIS-A вредност за Q2 на 12 месеци за Mann-Whitney U Test: $Z = -5,353$; $p = 0,0001$ во прилог на испитуваната група. Утврден беше процентот на адхеренција (100%) за Q2 на 12 месеци од 62,47%% во испитуваната група и 53,25% во контролната група на пациенти (таб. 31 и сл. 32).

Дополнителна интрагрупна споредба за секоја од двете групи во однос на MIS-A вредност за Q2 на првиот и дванаесеттиот месеци укажа дека (таб. 31):

- во испитуваната група има сигнификантно зголемување на MIS-A вредност за Q2 на 12 месеци споредено со 1 месец за Wilcoxon signed rank test: $Z = -5,636$; $p = 0,0001$. Истовремено согледано беше и зголемување на процентот на адхеренција на 12 месеци споредено со 1 месец;
- во контролната група имаше несигнификантно зголемување на MIS-A вредност за Q2 на 12 месеци споредено со 1 месец за Wilcoxon signed rank test: $Z = -0,378$; $p = 0,705$. Во оваа група согледано беше зголемување на процентот на адхеренција на 12 месеци споредено со 1 месец.

5.8.2.4 Вредност MIS - A во однос еднонеделна адхеренција според пропишана доза од лекар (Q3)

MIS-A вредност (Q3) укажува на еднонеделно правилно тераписко третирање односно пропорција на денови во претходната недела со користена терапија согласно препораката од лекар. Вредноста за Q3 беше пресметувана за секоја од двете групи (испитувана/ контролна) во две времиња на 1 и на 12 месеци (таб. 32).

Табела 32 Операционализација и дескрипција на MIS-A вредност (Q3) во две времиња според групи

Table 32 Operationalization and description of MIS-A score (Q3) at two time points by groups

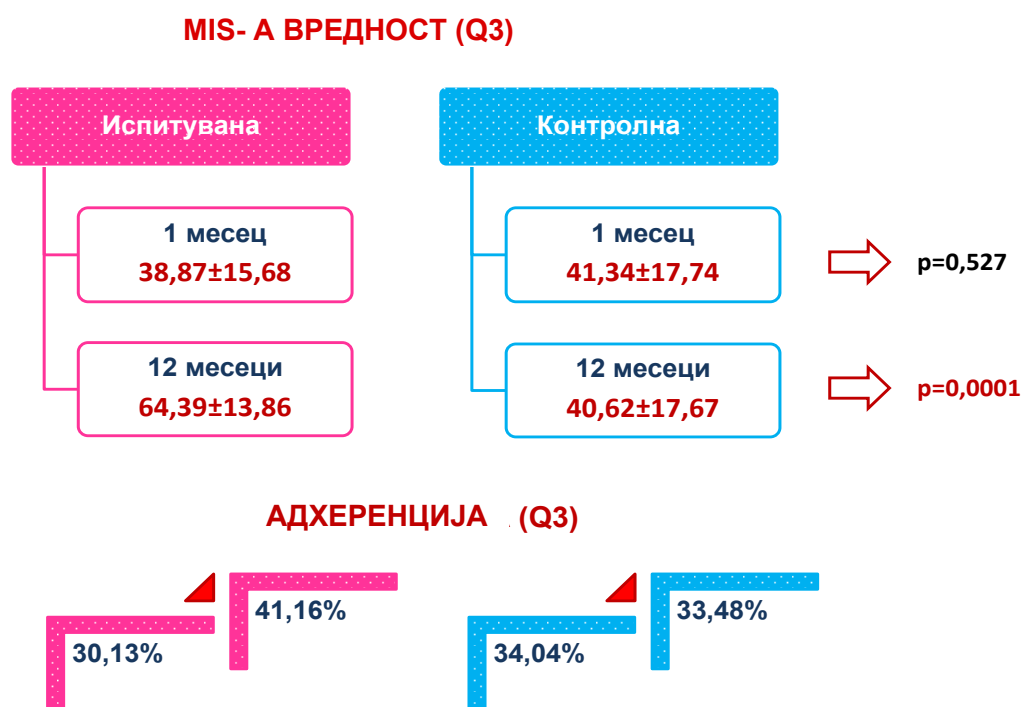
Параметри	MIS - A вредност (Q3)					
	Број (N)	Mean± SD	Max	Median	IQR	% адхеренција (100%)
Q3 – 1 месец (меѓугрупно)						
Испитувана	61	38,87±15,68	71,43	42,86	28,6-42,8	30,13%
Контролна	66	41,34±17,74	71,43	42,86	28,6-57,1	34,04%
p	Z=0,632; p=0,527					
Q3 – 12 месеци (меѓугрупно)						
Испитувана	66	64,39±13,86	71,43	71,43	57,1-71,4	41,16%
Контролна	64	40,62±17,67	71,43	42,86	28,6-57,1	33,48%
p	Z=-6,680; p=0,0001*					
Q3 – 1/12 месеци						
Испитувана (1 мес)	61	38,87±15,68	71,43	42,86	28,6-42,8	30,13%
Испитувана (12 мес)	66	64,39±13,86	71,43	71,43	57,1-71,4	41,16%
p	Z=-5,677; p=0,0001*					
Q3 – 1/12 месеци						
Контролна (1 мес)	66	41,34±17,74	71,43	42,86	28,6-57,1	34,04%
Контролна (12 мес)	64	40,62±17,67	71,43	42,86	28,6-57,1	33,48%
p	Z=-0,447; p=0,655					
IQR = 25 th – 75 th перцентилен						
Q3 → пропорција на едонеделна правилна терапија						
Z=Mann-Whitney U Test;			Wilcoxon Signed Ranks Test;			*сигнификантна
p<0,05						

Q3: Еднонеделна адхеренција според пропишаната доза – се дефинира како пропорција на денови во претходната недела со користена терапија како што е пропишана од лекар.

Дескриптивниот приказ на **првиот месец** на MIS-A вредностите за Q3 укажа дека:

- Пропорцијата за правилно користење на терапијата согласно пропишаното од лекар во текот на претходната недела била најголема кај изјавите за 2 дена и во двете групи за 22 (36,07%) и 24 (36,36%) пациенти, соодветно. Правилно користење терапија во претходната недела од ≥ 3 до ≤ 4 имале 28 (45,90%) од пациентите во испитуваната група и 26 (13,13%) од контролната група. Дури 5 дена во претходната недела правилно користење на терапијата пријавиле 4 (6,56%) од пациентите во испитуваната група и 9 (13,64%) од оние во контролната група. И во двете групи беа регистрирани по 7 пациенти и тоа 11,48% во испитуваната и 10,61% во контролната група кои само 1 ден во претходната недела правилно ја користеле пропишаната терапија. Некористење на терапијата според пропишаното од лекар во ниеден ден во текот на претходната недела немаше кај ниеден пациент од двете групи.

Просечната MIS-A вредност за Q3 на 1 месец изнесуваше $38,87 \pm 15,68$ во испитуваната и $41,34 \pm 17,74$ во контролната група. Немаше сигнификантна разлика помеѓу двете групи во однос на просечната MIS-A вредност за Q3 на 1 месец за Mann-Whitney U Test: $Z=0,632$; $p=0,527$. За Q3 на 1 месец, процентот на адхеренција (100%) изнесуваше 30,13% во испитуваната и 34,04% во контролната група на пациенти (таб. 32 и сл. 33).



Слика 33 MIS-A вредност Q3 во две времиња според групи – адхеренција
Figure 33 MIS-A score Q3 at two time points by groups – adherence

Дескриптивниот приказ на **дванаесеттиот месец** на MIS-A вредностите за Q3 укажа дека:

- Поединечната анализа во секоја од двете групи укажа дека на 12 месеци пропорцијата за правилно користење на терапијата согласно пропишаното од лекар во текот на претходната недела (Q3) била најголема кај испитуваната група за 5 дена за 49 (74,24%), а во контролната група за 2 дена за 24 пациенти (37,50%). Правилно користење терапија во претходната недела од ≥ 3 до ≤ 4 имале 12 (18,18%) од пациентите во испитуваната група и 24 (37,5%) од контролната група. Во испитуваната група еден пациент (1,52%), а во контролната група 7 пациенти (10,94%) ја користеле терапијата според пропишаното од лекар само еден ден во претходната недела. Ниту еден пациент од двете групи не пријави дека во текот на претходната недела воопшто не ја користел терапијата според пропишаното од лекар.

Просечната MIS-A вредност за Q3 на 12 месеци изнесуваше 64,39±13,86 во испитуваната и 40,62±17,67 во контролната група. Утврдена беше сигнификантна разлика помеѓу двете групи во однос на просечната MIS-A вредност за Q3 на 12 месеци за Mann-Whitney U Test: $Z=-6,680$; $p=0,0001$ во прилог на испитуваната

група. Утврден беше процентот на адхеренција (100%) за Q2 на 12 месеци од 41,16% во испитуваната група и 33,48% во контролната група на пациенти (таб. 32 и сл. 33).

Дополнителна споредба помеѓу групите во однос на MIS-A вредност за Q3 на 1 и 12 месеци укажа дека (таб. 32):

- во испитуваната група има сигнификантно зголемување на MIS-A вредност за Q3 на 12 месеци споредено со 1 месец за Wilcoxon signed rank test: $Z=-5,677$; $p=0,0001$. Истовремено согледано беше и зголемување на процентот на адхеренција на 12 месеци споредено со 1 месец;
- во контролната група имаше несигнификантно намалување на MIS-A вредност за Q3 на 12 месеци споредено со 1 месец за Wilcoxon signed rank test: $Z=-0,447$; $p=0,655$. Во оваа група согледано беше благо намалување на процентот на адхеренција на 12 месеци споредено со 1 месец.

5.8.2.5 Вредност MIS - A во однос едномесечна адхеренција (Q4)

За MIS-A вредноста (Q4), пациентите одговараа на прашањето за бројот на денови во претходниот месец кога не ја користеле пропишаната терапија. Со одговорот на Q4 се пресметува пропорција на денови во претходниот месец со користена терапија. Вредноста за прашањето Q4 беше пресметуван за секоја од двете групи (испитувана/ контролна) во две времиња на 1 и на 12 месеци (таб. 33).

Табела 33 Операционализација и дескрипција на MIS-A вредност (Q4) во две времиња според групи

Table 33 Operationalization and description of MIS-A score (Q4) at two time points by groups

Параметри	MIS - A адхеренција вредност (Q4)					
	Број (N)	Mean± SD	Max	Median	IQR	% адхеренција (100%)
Q4 – 1 месец (меѓугрупно)						
Испитувана	57	79,51±10,89	96,43	82,14	75,0-89,3	44,21%
Контролна	62	80,29±10,25	96,42	82,14	75,0-92,7	44,89%
p	Z=-0,385; p=0,700					
Q4 – 12 месеци (меѓугрупно)						
Испитувана	77	93,46±4,11	96,42	92,86	92,8-96,4	49,63%
Контролна	62	80,36±11,25	96,43	82,14	75,0-92,8	44,91%
p	Z=-7,294; p=0,0001*					
Q4 – 1/12 месеци						
Испитувана (1 мес)	57	79,51±10,89	96,43	82,14	75,0-89,3	44,21%
Испитувана (12 мес)	77	93,46±4,11	96,42	92,86	92,8-96,4	49,63%
p	Z=-5,760; p=0,0001*					
Q4 – 1/12 месеци						
Контролна (1 мес)	62	80,29±10,25	96,42	82,14	75,0-92,7	44,89%
Контролна (12 мес)	62	80,36±11,25	96,43	82,14	75,0-92,8	44,91%
p	Z=0,000-; p=1,000					
IQR = 25 th – 75 th перцентилен						
Q4 → пропорција денови на користење на терапија претходниот месец						
Z=Mann-Whitney U Test; Wilcoxon Signed Ranks Test; *сигнификантна						
p<0,05						

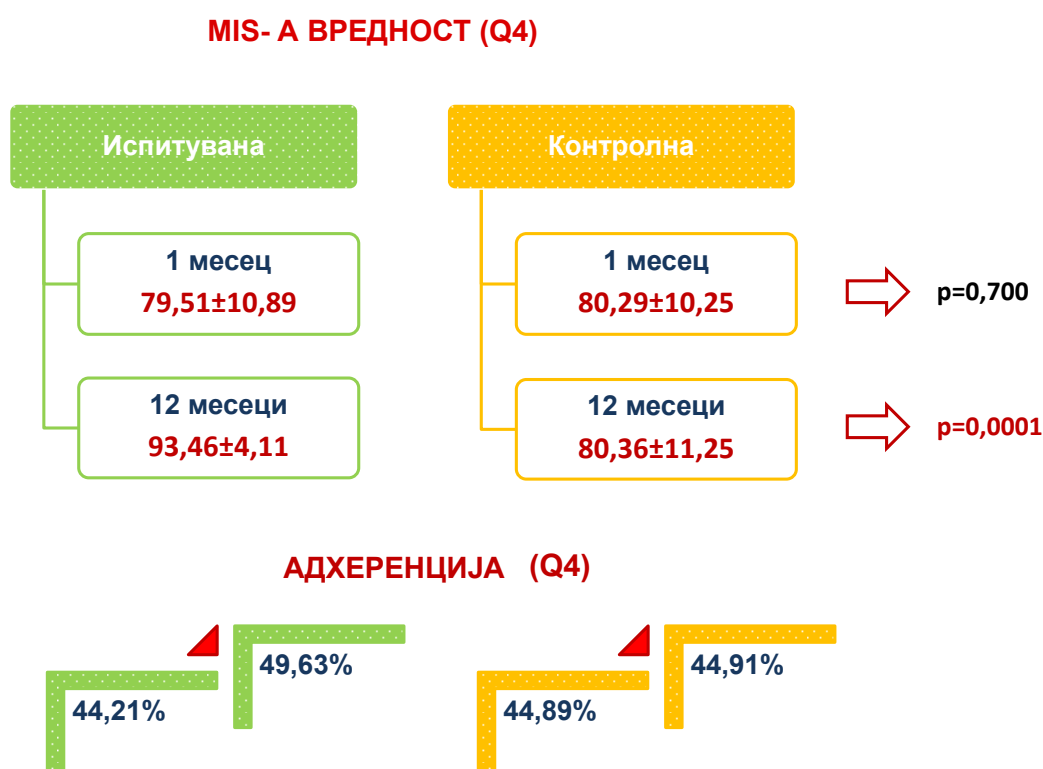
Q4: Едномесечна терапија – се дефинира како пропорција на денови со користење на терапијата претходниот месец.

Дескриптивниот приказ на **првиот месец 1** на MIS-A вредностите за Q4 укажа дека:

- Најголем број пациенти кои не ја користеле терапијата во текот на претходните 4 недели пријавиле 5 и 7 дена во испитуваната група (по 14 пациенти), односно 7 и 10 дена во контролната група (по 14 пациенти). Најмало некористење на терапијата од 3 дена во претходниот месец имало кај 3 (5,26%) пациенти во испитуваната група и кај 5 (8,06%) во контролната група.

Некористење терапија во претходниот месец ≥ 1 до ≤ 3 дена имало кај 13 (28,07%) од пациентите во испитуваната група и 22 (35,48%) од оние во контролната група. Користење на терапијата секој ден во текот на претходната недела немаше кај ниеден пациент од двете групи.

Просечната MIS-A вредност за Q4 (пропорција на денови во претходниот месец со користена терапија) на 1 месец изнесуваше $79,51 \pm 10,89$ во испитуваната и $80,29 \pm 10,25$ во контролната група. Немаше сигнификантна разлика помеѓу двете групи во однос на просечната MIS-A вредност за Q4 на 1 месец за Mann-Whitney U Test: $Z = -0,385$; $p = 0,700$. За Q4 на 1 месец, процентот на адхеренција (100%) изнесуваше 44,21% во испитуваната група и 44,89% во контролната група (таб. 33 и сл. 34).



Слика 34 MIS-A вредност Q4 во две времиња според групи – адхеренција
 Figure 34 MIS-A score Q4 at two time points by groups – adherence

Дескриптивниот приказ на **дванаесеттиот месец** на MIS-A вредностите за Q4 укажа дека:

- Пропорцијата на денови на некористење на терапијата во текот на претходните 4 недели беше најголема во: а) испитуваната група кај изјавите за 1 и 2 дена кај 37 (48,05%) и 28 (36,36%) пациенти; и б) контролната група за 7 и 10 дена кај по 14 (22,58%) пациенти. Во контролната група најмало некористење на терапијата од 1 ден во претходниот месец имало само кај 6 (9,68%) пациенти. Ниеден од пациентите во испитуваната група не пријавил некористење на терапијата претходниот месец ≥ 7 дена.

Просечната MIS-A вредност за Q4 (пропорција на денови во претходниот месец со користена терапија) на 12 месеци изнесуваше $93,46 \pm 4,11$ во испитуваната и $80,36 \pm 11,25$ во контролната група. Имаше сигнификантно повисока просечна MIS-A вредност за Q4 на 12 месеци во испитуваната група споредено со контролната за Mann-Whitney U Test: $Z = -7,294$; $p = 0,0001$. За Q4 на 12 месеци процентот на адхеренција (100%) изнесуваше 49,63% во испитуваната група и 44,89% во контролната група (таб. 33 и сл. 34).

Дополнителна споредба помеѓу групите во однос на MIS-A вредност за Q4 (пропорцијата на денови на користена терапија во последниот месец) на 1 и 12 месеци укажа дека (таб. 33):

- во испитуваната група има сигнификантно зголемување на MIS-A вредноста за Q4 на 12 месеци споредено со 1 месец за Wilcoxon signed rank test: $Z = -5,760$; $p = 0,0001$. Истовремено согледано беше и зголемување на процентот на адхеренција на 12 месеци споредено со 1 месец;
- во контролната група имаше несигнификантно зголемување на MIS-A вредноста за Q4 на 12 месеци споредено со 1 месец за Wilcoxon signed rank test: $Z = 0,000$; $p = 1,000$. Во оваа група согледано беше благо зголемување на процентот на адхеренција на 12 месеци споредено со 1 месец.

5.8.2.6 Вредност MIS - A во однос четиримесечна адхеренција (Q5)

Во рамките на истражувањето за MIS-A пред прашањето Q5 испитаниците беа прашани дали во текот на последните 4 месеци, во било кое време престанале да користат терапијата за недела или повеќе. На ова прашање имаше можност за одговор со да/не, а истото беше поставено во две времиња и тоа на 1 и на 12 месеци (таб. 34 и сл. 35).

Табела 34 Анализа според групи и некористење на терапија во последните 4 месеци

Table 34 Analysis by groups and non-use of therapy in the last 4 months

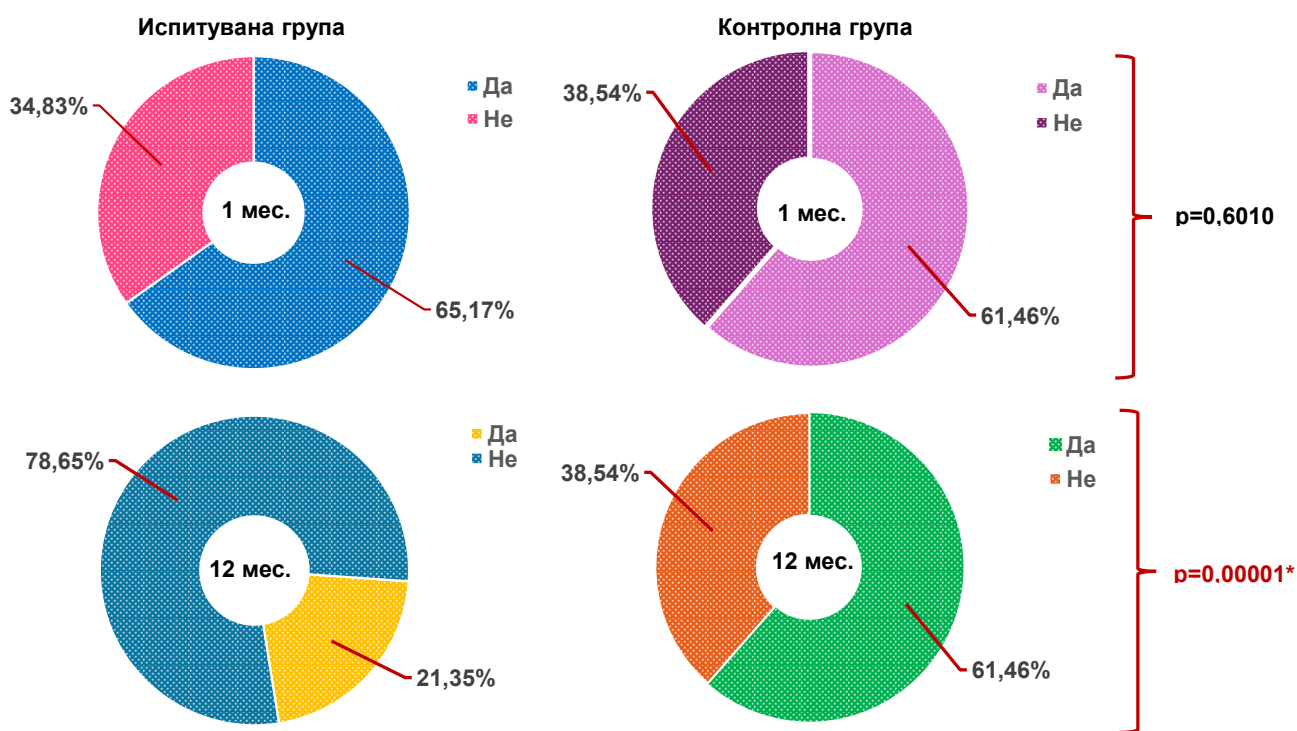
Параметри		Групи			p
		Испитувана	Контролна	Вкупно	
1 месец					
Да	N	58	59	117	X ² =0,273; df=1; p=0,6010
	%	65,17%	61,46%	63,24%	
Не	N	31	37	68	
	%	34,83%	38,54%	36,76%	
12 месеци					
Да	N	19	59	78	X ² =30,469; df=1; p=0,00001*
	%	21,35%	61,46%	42,16%	
Не	N	70	37	107	
	%	78,65%	38,54%	57,84%	
Pearson Chi-square test; *сигнификантно за p<0,05					

1 месец - Во целиот примерок на истражувањето, 117 пациенти (63,24%) од двете групи престанале да ја користат терапијата на една или повеќе недели во текот на последните 4 месеци. Во испитуваната група, 58 пациенти (65,17%) престанале, а 31 пациент (34,83%) не престанале со терапијата, додека во контролната група 59 пациенти (61,46%) престанале, а 37 пациенти (38,54%) не престанале со терапијата (таб. 34 и сл. 35).

На 1 месец од следењето не беше утврдена сигнификантна асоцијација помеѓу престанокот на терапија за една/повеќе недели во последните 4 месеци и групата на која и припаѓаат пациентите (испитувана/контролна) за Pearson Chi-square test=0,273; df=1; p=0,6010 (таб. 34 и сл. 35).

12 месеци - После 12 месеци, во целиот примерок 78 пациенти (42,16%) престанале да ја користат терапијата на една или повеќе недели во текот на последните 4 месеци. Во испитуваната група, 19 пациенти (21,35%) престанале, а 70 пациенти (78,65%) не престанале со терапијата, додека во контролната група, 59 пациенти (61,46%) престанале, а 37 пациенти (38,54%) не престанале со терапијата (таб. 34 и сл. 35).

На 12 месеци од следењето, беше утврдена статистички значајна асоцијација помеѓу престанокот на терапијата на една или повеќе недели и групата на која припаѓаат пациентите (испитувана/контролна), со поголема застапеност на престанок кај пациентите од контролната група за Pearson Chi-square test=30,469; df=1; p=0,00001 (таб. 34 и сл. 35).



Слика 35 Анализа според групи и некористење на терапија во последните 4 месеци

Figure 35 Analysis by groups and non-use of therapy in the last 4 month

За MIS-A вредност (Q5) пациентите одговараа на прашањето за бројот на недели на некористење на терапијата во последните 4 месеци. Одговорот на прашањето Q5 вредност укажува на пропорција на недели со користена терапија во последните 4 месеци. Вредноста за прашањето Q5 беше пресметуван за секоја од двете групи (испитувана/ контролна) поединечно во две времиња на 1 и на 12 месеци (таб. 35).

Табела 35 Операционализација и дескрипција на MIS-A вредност (Q5) во две времиња според групи

Table 35 Operationalization and description of MIS-A score (Q5) at two time points by groups

Параметри	MIS - A вредност (Q5)					
	Број (N)	Mean± SD	Max	Median	IQR	% адхеренција (100%)
Q5 – 1 месец (меѓугрупно)						
Испитувана	53	90,68±3,99	93,75	93,75	87,5-93,7	52,22%
Контролна	55	90,11±4,61	93,75	93,75	87,5-93,7	50,22%
p	Z=-0,495; p=0,621					
Q5 – 12 месеци (меѓугрупно)						
Испитувана	14	93,75±0,01	93,75	93,75	93,7-93,7	54,77%
Контролна	54	90,39±4,49	93,75	93,75	87,5-93,7	50,32%
p	Z=-2,835; p=0,005*					
Q5 – 1/12 месеци						
Испитувана (1 мес)	53	90,68±3,99	93,75	93,75	87,5-93,7	52,22%
Испитувана (12 мес)	14	93,75±0,01	93,75	93,75	93,7-93,7	54,77%
p	Z=-2,121; p=0,034*					
Q5 – 1/12 месеци						
Контролна (1 мес)	55	90,11±4,61	93,75	93,75	87,5-93,7	50,22%
Контролна (12 мес)	54	90,39±4,49	93,75	93,75	87,5-93,7	50,32%
p	Z=-1,342-; p=0,180					
IQR = 25 th – 75 th перцентили						
Q5 → пропорција на недели со користена терапија во последните 4 месеци						
Z=Mann-Whitney U Test; Wilcoxon Signed Ranks Test; *сигнификантна						
p<0,05						

Q5: 4 месечна (не) терапија – се дефинира како пропорција на недели со користена терапија во последните 4 месеци, а се пресметува преку изјавите за бројот на недели на некористена терапија во последните 4 месеци.

Дескриптивниот приказ на **првиот месец** на MIS-A вредностите за Q5 укажа дека:

- Од оние кои изјавиле дека престанале да користат терапија на една/ повеќе недели во последните 4 месеци беше утврдено дека и во двете групи изјави за еднеделен прекин имало кај 31 (58,49%) од пациентите во испитуваната група и 31 (56,36%) од оние во контролната група. Прекин од 2 недели имало кај 18 (33,96%) пациенти од испитуваната и кај 16 (29,09%) во контролната група. Во однос на изјавите за прекин од 3 недели пропорцијата во контролната група изнесуваше 8 (14,55%) и беше двојно поголема споредено со испитуваната група за 4 (7,55%). Изјава на некористење на терапија >3 недели немаше кај ниеден пациент од двете групи.

Просечната MIS-A вредност за Q5 (пропорција на недели со користена терапија во последните 4 месеци) на 1 месец изнесуваше $90,68 \pm 3,99$ во испитуваната и $90,11 \pm 4,61$ во контролната група. Немаше сигнификантна разлика помеѓу двете групи во однос на просечната MIS-A вредност за Q5 на 1 месец за Mann-Whitney U Test: $Z = -0,495$; $p = 0,621$. За Q5 на 1 месец, процентот на адхеренција (100%) изнесуваше 52,22% vs. 50,22% во испитуваната, односно контролната група (таб. 35 и сл. 36).

MIS- A ВРЕДНОСТ (Q5)



АДХЕРЕНЦИЈА (Q5)



Слика 36 MIS-A вредност Q5 во две времиња според групи – адхеренција

Figure 36 MIS-A score Q5 at two time points by groups – adherence

Дескриптивниот приказ на **дванаесеттиот месец** на MIS-A вредностите за Q5 укажа дека:

- Од оние кои изјавиле дека престанале да користат терапија на една/ повеќе недели во последните 4 месеци беше утврдено дека во испитуваната група само 14 пациенти дале податок за времето на прекин и кај сите 14 (100%) тоа изнесувало 1 недела. Во испитуваната група нема изјава за прекин поголем од 1 недела. Во контролната група најголема е пропорцијата на пациенти со прекин од 1 недела и тоа 32 (59,26%) следено со 2 недели кај 15 (27,78%) и 3 недели кај 7 (12,96%). Изјава за некористење на терапија >3 недели немаше кај ниеден пациент од контролната група.

Просечната MIS-A вредност за Q5 (пропорција на недели со користена терапија во последните 4 месеци) на 12 месец изнесуваше 93,75±0,01 во испитуваната и 90,39±4,49 во контролната група. Утврдена беше сигнификантна разлика помеѓу двете групи во однос на просечната MIS-A вредност за Q5 на 12 месеци за Mann-Whitney U Test: Z=-2,835; p=0,005*. За Q5 на 12 месеци, процентот на адхеренција

(100%) изнесуваше 54,77% vs. 50,32% во испитуваната односно контролната група (таб. 35 и сл. 36).

Направена беше дополнителна споредба помеѓу групите во однос на MIS-A вредност за Q5 на 1 и 12 месеци при што беше согледано дека (таб. 35):

- во испитуваната група има сигнификантно зголемување на MIS-A вредност за Q5 на 12 месеци споредено со 1 месец за Wilcoxon signed rank test: $Z=-2,121$; $p=0,034$. Истовремено согледано беше и зголемување на процентот на адхеренција на 12 месеци споредено со 1 месец;
- во контролната група немаше сигнификантна промена на MIS-A вредност за Q5 на 12 месеци споредено со 1 месец за Wilcoxon signed rank test: $Z=-1,342$; $p=0,180$. Во оваа група согледано беше благо зголемување на процентот на адхеренција на 12 месеци споредено со 1 месец.

5.8.2.7 Вредност MIS - A со однос на прекумерна адхеренција во четиримесечен период (Q6)

Во рамките на истражувањето за Medication Intake Survey Asthma (MIS-A) за прашањето Q6 испитаниците беа прашани дали во текот на последните 4 месеци, во било кое време користеле терапијата повеќе од пропишаното од лекар. На ова прашање имаше можност за одговор со да/не, а истото беше поставено во две времиња и тоа на 1 и на 12 месеци (таб. 36 и сл. 37).

Табела 36 Анализа според групи за прекумерна терапија во последните 4 месеци
Table 36 Analysis by groups for overuse of therapy in the last 4 months

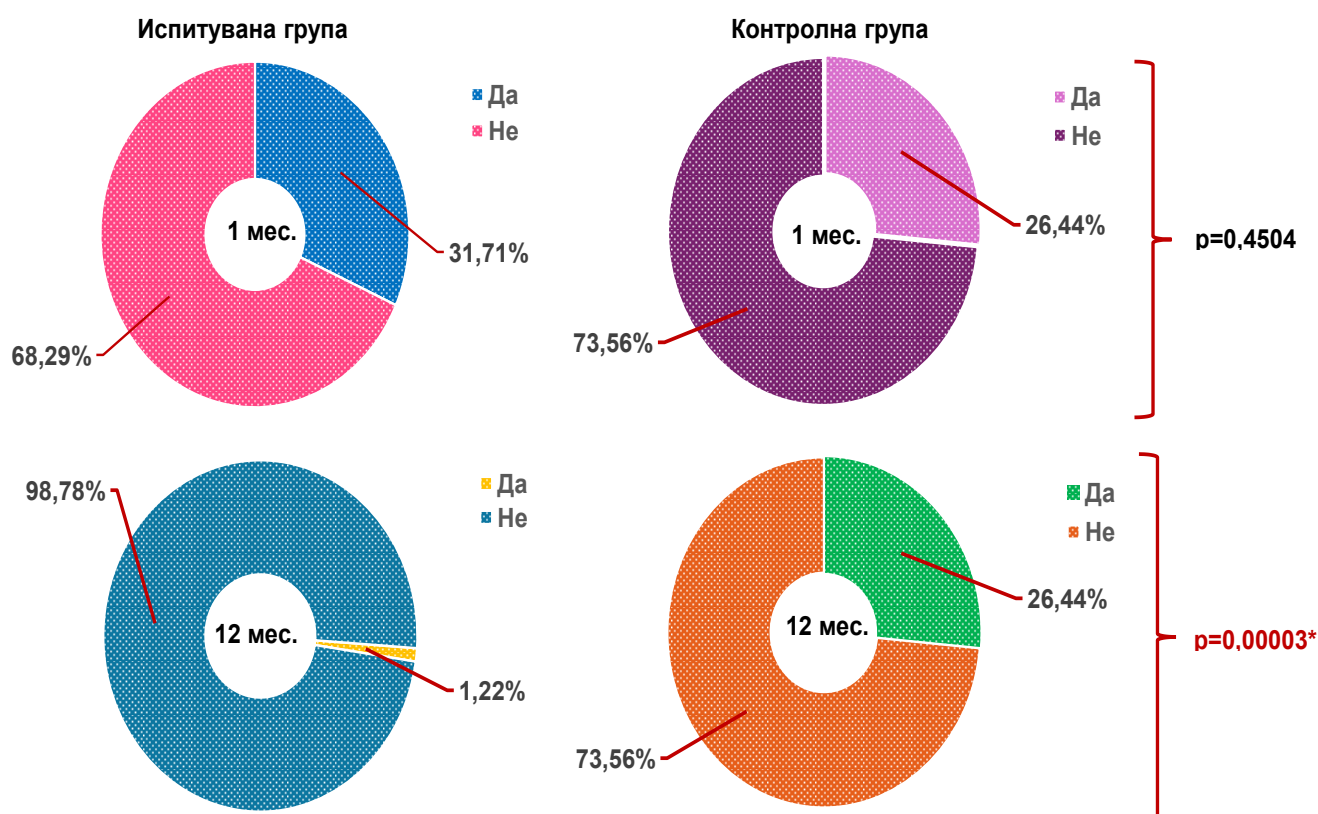
Параметри		Групи			p
		Испитувана	Контролна	Вкупно	
1 месец					
Да	N	29	25	54	X ² =0,569; df=1; p=0,4504
	%	31,71%	26,44%	28,99%	
Не	N	61	72	133	
	%	68,29%	73,56%	71,01%	
12 месеци					
Да	N	1	26	27	p=0,00003*
	%	1,22%	26,44%	14,44%	
Не	N	89	71	160	
	%	98,78%	73,56%	85,56%	
Pearson Chi-square test ; Fisher exact test; *сигнификантно за p<0,05					

1 месец - Во целиот примерок на истражувањето, 54 пациенти (28,99%) од двете групи ја користеле терапијата повеќе од пропишаното од лекар во последните 4 месеци. Во испитуваната група, 29 пациенти (31,71%) користеле прекумерна терапија, а 61 пациент (68,29%) не користеле, додека во контролната група 25 пациенти (26,44%) користеле, а 72 пациенти (73,56%) не користеле терапија надвор од пропишаната доза (таб. 36 и сл. 37).

На 1 месец од следењето не беше утврдена сигнификантна асоцијација помеѓу користење терапијата повеќе од пропишаното од лекар во последните 4 месеци и групата на која ѝ припаѓаат пациентите (испитувана/ контролна) за Pearson Chi-square test=0,569; df=1; p=0,4504 (таб. 36 и сл. 37).

12 месеци - После 12 месеци, во целиот примерок 27 пациенти (14,44%) користеле терапија повеќе од пропишаното од лекар во последните 4 месеци. Во испитуваната група, 1 пациент (1,22%) користел, а 89 пациенти (98,78%) не користеле терапија над пропишаната доза, додека во контролната група 26 пациенти (26,44%) користеле, а 71 пациенти (73,56%) не користеле (таб. 36 и сл. 37).

На 12 месеци од следењето утврдена беше сигнификантна асоцијација помеѓу користење/ некористење на терапијата повеќе од пропишаното во последните 4 месеци и групата на која ѝ припаѓаат пациентите (испитувана/ контролна) во прилог на некористење кај пациентите од испитуваната група за Fisher exact test: $p=0,00003$ (таб. 36 и сл. 37).



Слика 37 Анализа според групи и прекумерно терапија во последните 4 месеци
Figure 37 Analysis by groups and overuse of therapy in the last 4 months

За MIS-A вредноста (прашање Q6), пациентите одговараа на прашањето дали, во последните четири месеци, ја користеле терапијата почесто од пропишаното од нивниот лекар. Ова прашање има за цел да ја процени пропорцијата на прекумерна (над) употреба на терапијата споредено со пропишаната доза. Вредноста на Q6 беше пресметана поединечно за двете групи (испитувана и контролна) во два временски интервали на првиот месец и по 12 месеци (таб. 37). Ниска вредност или изостанок на прекумерна употреба според Q6 не значи

дека пациентите биле целосно адхерентни, туку само дека не ја надминувале пропишаната доза. За целосна проценка на адхеренцијата, потребно е комбинирање на податоците од сите прашања од прашалникот MIS-A.

Табела 37 Операционализација и дескрипција на MIS-A вредност (Q6) во две времиња според групи

Table 37 Operationalization and description of MIS-A score (Q6) at two time points by groups

Параметри	MIS - A вредност (Q6)					
	Број (N)	Mean± SD	Max	Median	IQR	% адхеренција (100%)
Q6– 1 месец (меѓугрупно)						
Испитувана	22	13,64±22,79	50	0	0,0-50,0	61,25%
Контролна	18	16,67±24,25	50	0	0,0-50,0	62,32%
p	Z=-0,411; p=0,681					
Q6 – 12 месеци (меѓугрупно)						
Испитувана	1	0,0±0,0	0	0	0	-
Контролна	18	15,28±22,91	50	0	0,0-50,0	62,02%
p	-					
Q6 – 1/12 месеци						
Испитувана (1 мес)	22	13,64±22,79	50	0	0,0-50,0	61,25%
Испитувана (12 мес)	1	0,0±0,0	0	0	0	-
p	-					
Q6 – 1/12 месеци						
Контролна (1 мес)	18	16,67±24,25	50	0	0,0-50,0	62,32%
Контролна (12 мес)	18	15,28±22,91	50	0	0,0-50,0	62,02%
p	Z=-1,000-; p=0,317					
IQR = 25 th – 75 th перцентили						
Q6 → пропорција на прекумерна терапија споредено со пропишаната во последните 4 месеци						
Z=Mann-Whitney U Test; Wilcoxon Signed Ranks Test; *сигнификантна p<0,05						

Q6: 4 месечна прекумерна терапија – се дефинира како пропорција на прекумерно користената терапија споредено со пропишаната доза во последните 4 месеци, а се пресметува преку изјавите во однос на тоа дали се работи за: а) зголемување на дневната доза; или б) го користев по потреба. Во однос на секој од одговорите дополнително е прашано колку пати.

Дескриптивниот приказ на **првиот месец** на MIS-A вредностите за Q6 укажа дека:

- Во испитувана група од оние кои изјавиле дека прекумерно користеле терапија споредено со пропишаната доза од лекар во последните 4 месеци од вкупно N=22 пациенти кои дале целосна изјава, 8 (36,36%) ја зголемиле дневната доза на ограничен период од кои 1 за неколку пати еднаш на ден и 7 за два пати на ден неколку пати. Останатите 14 (63,64%) изјавиле дека го користеле инхалаторот по потреба и тоа сите за една инхалација еднаш;

- Во контролната група од оние кои изјавиле дека прекумерно користеле терапија споредено со пропишаната доза од лекар во последните 4 месеци од вкупно N=18 пациенти кои дале целосна изјава, 9 (50%) ја зголемиле дневната доза на ограничен период од кои 2 за неколку пати еднаш на ден и 7 за два пати на ден неколку пати. Останатите 9 (50%) изјавиле дека го користеле инхалаторот по потреба и тоа сите за едно распрскување еднаш;

- Просечната MIS-A вредност за Q6 (пропорција на прекумерно користената терапија споредено со пропишаната доза во последните 4 месеци) на 1 месец изнесуваше $13,64 \pm 22,79$ во испитуваната и $16,67 \pm 24,25$ во контролната група. Немаше сигнификантна разлика помеѓу двете групи во однос на просечната MIS-A вредност за Q6 на 1 месец за Mann-Whitney U Test: $Z = -0,411$; $p = 0,681$. Во испитуваната односно контролната група за Q6 на 1 месец процентот на адхеренција (100%) изнесуваше 61,25% и 62,32%, соодветно.

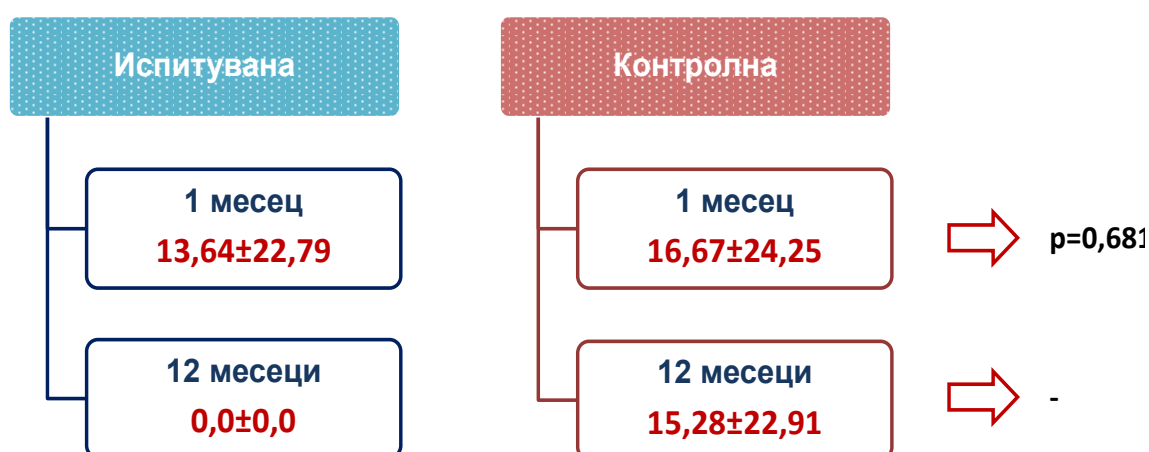
Дескриптивниот приказ на **дванаесеттиот месец** на MIS-A вредностите за Q6 укажа дека:

- Во испитувана група од оние кои изјавиле дека прекумерно користеле терапија споредено со пропишаната доза од лекар во последните 4 месеци од вкупно 1 пациент дал изјава дека го користел инхалаторот и тоа по потреба за едно распрскување еднаш;

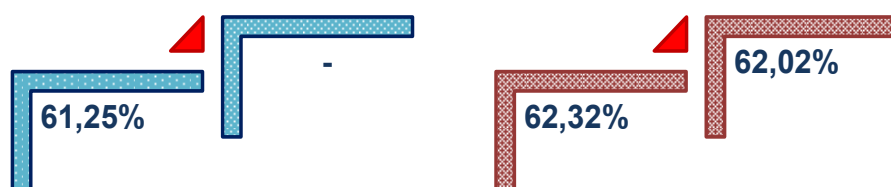
- Во контролната група од оние кои изјавиле дека прекумерно користеле терапија споредено со пропишаната доза од лекар во последните 4 месеци, од вкупно 18 пациенти кои дале целосна изјава, 8 (50%) ја зголемиле дневната доза на ограничен период од кои 2 за неколку пати еднаш на ден и 7 за два пати на ден неколку пати. Останатите 9 (50%) пациенти во оваа група изјавиле дека го користеле инхалаторот по потреба и тоа за едно распрскување еднаш;

- Просечната MIS-A вредност за Q6 (пропорција на прекумерно користената терапија споредено со пропишаната доза во последните 4 месеци) на 12 месеци изнесуваше во $15,28 \pm 22,91$ во контролната група, а во испитуваната група имаше само еден добиен одговор, што значи дека останатите пациенти не ја користеле терапијата над пропишаното;

MIS- A ВРЕДНОСТ (Q6)



АДХЕРЕНЦИЈА (Q6)



Слика 38 MIS-A вредност Q6 во две времиња според групи – адхеренција

Figure 38 MIS-A score Q6 at two time points by groups – adherence

Направена беше споредба помеѓу групите во однос на MIS-A вредност за Q6 на 1 и 12 месеци при што беше согледано дека (таб. 37):

- во контролната група нема сигнификантна промена на MIS-A вредност за Q6 на 12 споредено со 1 месец за Wilcoxon signed rank test: $Z=-1,000$; $p=0,317$. Во оваа група имаше благо намалување на процентот на прекумерна адхеренција на 12 месеци споредено со 1 месец;
- Интрагрупната споредба на вредностите за прашањето Q6 (MIS-A) во испитуваната група, на 1 и 12 месеци, не беше извршена поради недоволен број на пациенти кои пријавиле прекумерна употреба на терапијата (т.е. користење повеќе од пропишаното). Овој ограничен број одговори на 12 месец не овозможи статистички релевантна анализа.

5.8.2.8 Сумирана вредност за MIS - A адхеренција

После споредбата на двете групи во две времиња (1 месец и 12 месеци) даден е сумиран приказ на операционализацијата и дескрипцијата на MIS-A вредноста на адхеренција за секој од 6-те аспекти (таб. 38 и сл. 39): (Q1) еднодневна адхеренција; (Q2) еднонеделна тераписка адхеренција; (Q3) еднонеделна правилна терапија; (Q4) едномесечно тераписко покривање; (Q5) четиримесечно (не) тераписко покривање и (Q6) четиримесечно надминување на пропишана тераписка доза.

Утврдено беше дека со зголемувањето на временската дистанца за која се однесува прашањето како и со барањата за прецизирање на одговорите во смисол на посочување на точен број на терапии/ денови доаѓа до намалување на бројот на испитаници кои даваат одговори на соодветните прашања (таб. 38). Дополнително за секоја од двете групи (испитувана/контролна) беше пресметана просечната вкупна вредност на MIS-A за адхеренција (Q1-Q6). Согласно добиените вредности за испитуваната група тој изнесуваше $88,75 \pm 13,27$, а за контролната група неговата просечна вредност беше помала и изнесуваше $67,94 \pm 22,07$ (таб. 38).

Табела 38 Операционализација и дескрипција на MIS-A вредност во две времиња и вкупен просечен MIS-A адхеренција вредност на 12 месеци

Table 38 Operationalization and description of MIS-A adherence score at two time points and overall average MIS-A adherence score at 12 months

Интрагрупна споредба	MIS - A (Q1→Q6) на 1 и 12 месеци (%)					
	Број (N)	Mean± SD	Max	Median	IQR	% адхеренција (100%)

Q1 - еднодневна адхеренција

Испитувана (1 мес)	90	72,04±33,41	100	100	50-100	54,44%
Испитувана (12 мес)	90	103,52±35,86	400	100	100-100	88,89%
Контролна (1 мес)	90	73,70±35,64	200	100	50-100	54,64%
Контролна (12 мес)	97	73,45±30,63	100	100	50-100	52,58%

Q2 – еднонеделна тераписка адхеренција

Испитувана (1 мес)	68	63,02±22,52	100	64,28	42,8-85,7	45,88%
Испитувана (12 мес)	89	84,91±11,47	100	85,7	85,7-85,7	62,47%
Контролна (1 мес)	77	62,53±22,83	100	71,43	42,8-85,7	45,19%
Контролна (12 мес)	83	65,40±24,45	100	71,4	42,8-85,7	53,25%

Q3 – еднонеделна правилна терапија

Испитувана (1 мес)	61	38,87±15,68	71,43	42,86	28,6-42,8	30,13%
Испитувана (12 мес)	66	64,39±13,86	71,43	71,43	57,1-71,4	41,16%
Контролна (1 мес)	66	41,34±17,74	71,43	42,86	28,6-57,1	34,04%
Контролна (12 мес)	64	40,62±17,67	71,43	42,86	28,6-57,1	33,48%

Q4 – едномесечно тераписко покривање

Испитувана (1 мес)	57	79,51±10,89	96,43	82,14	75,0-89,3	44,21%
Испитувана (12 мес)	77	93,46±4,11	96,42	92,86	92,8-96,4	49,63%
Контролна (1 мес)	62	80,29±10,25	96,42	82,14	75,0-92,7	44,89%
Контролна (12 мес)	62	80,36±11,25	96,43	82,14	75,0-92,8	44,91%

Q5 – четиримесечно (не) тераписко покривање

Испитувана (1 мес)	53	90,68±3,99	93,75	93,75	87,5-93,7	52,22%
Испитувана (12 мес)	14	93,75±0,01	93,75	93,75	93,7-93,7	54,77%

Контролна (1 мес)	55	90,11±4,61	93,75	93,75	87,5-93,7	50,22%
Контролна (12 мес)	54	90,39±4,49	93,75	93,75	87,5-93,7	50,32%

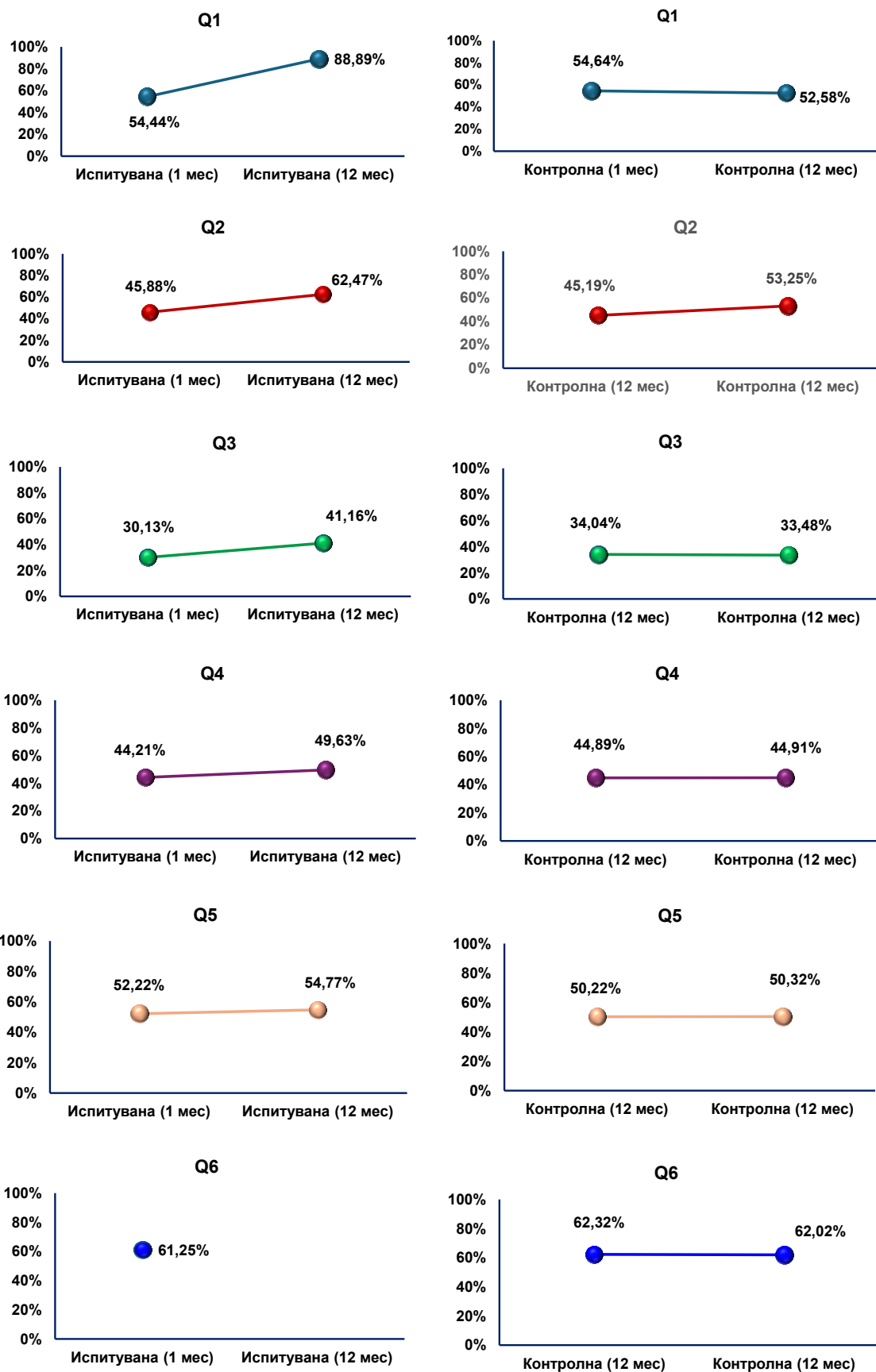
Q6 – четиримесечно надминување на пропишана терапевска доза

Испитувана (1 мес)	22	13,64±22,79	50	0	0,0-50,0	61,25%
Испитувана (12 мес)	1	0,0±0,0	0	0	0	-
Контролна (1 мес)	18	16,67±24,25	50	0	0,0-50,0	62,32%
Контролна (12 мес)	18	15,28±22,91	50	0	0,0-50,0	62,02%

Просечна вкупна вредност (Q1 → Q6)

Испитувана (12 мес)	90	88,75±13,27	168,08	87,77	83,9-92,8	-
Контролна (12 мес)	97	67,94±22,07	100,00	64,43	54,4-88,62	-

IQR = 25th – 75th перцентилен



Слика 39 MIS-A адхеренција вредност според групи во две времиња
 Figure 39 MIS-A adherence score by groups at two time points

5.9 Одредување на поврзаност на селектирани параметри

Со примена на непараметарска корелација (Spearman Rank Order Correlations, R) беше анализирана поврзаноста помеѓу десет различни параметри: пол, возраст, времетраење на болеста, пушачки статус, квалитет на живот, самопроцена на здравствената состојба, контрола на астмата проценета преку две градации на ACQ вредност ($ACQ < 0,75$ = добро контролирана астма; $ACQ \geq 0,75 - \leq 1,50$ = интермедиерна; $ACQ > 1,5$ = лошо контролирана астма) и ($ACQ < 1$ = добро контролирана астма; $ACQ \geq 1$ = лошо контролирана астма), инхалациона техника оценета на три нивоа (слаба, прифатлива, добра), како и адхеренцијата кон пропишаната терапија.

Корелацијата беше анализирана според различни комбинации од интерес за истражувањето.

5.9.1 Поврзаност на вкупната вредност на EQ-5D-5L со селектирани параметри

Направена беше анализа со непараметарска корелација - Spearman Rank order correlations (R) за утврдување на правецот и јачината на поврзаноста на десетте селектирани параметри со просечната EQ-5D-5L вкупна вредност на 12 месеци. Просечната EQ-5D-5L вкупна вредност укажува на квалитетот на животот на пациентите после 12 месеци.

Табела 39 Корелација помеѓу селектирани параметри и вредност на EQ-5D-5L

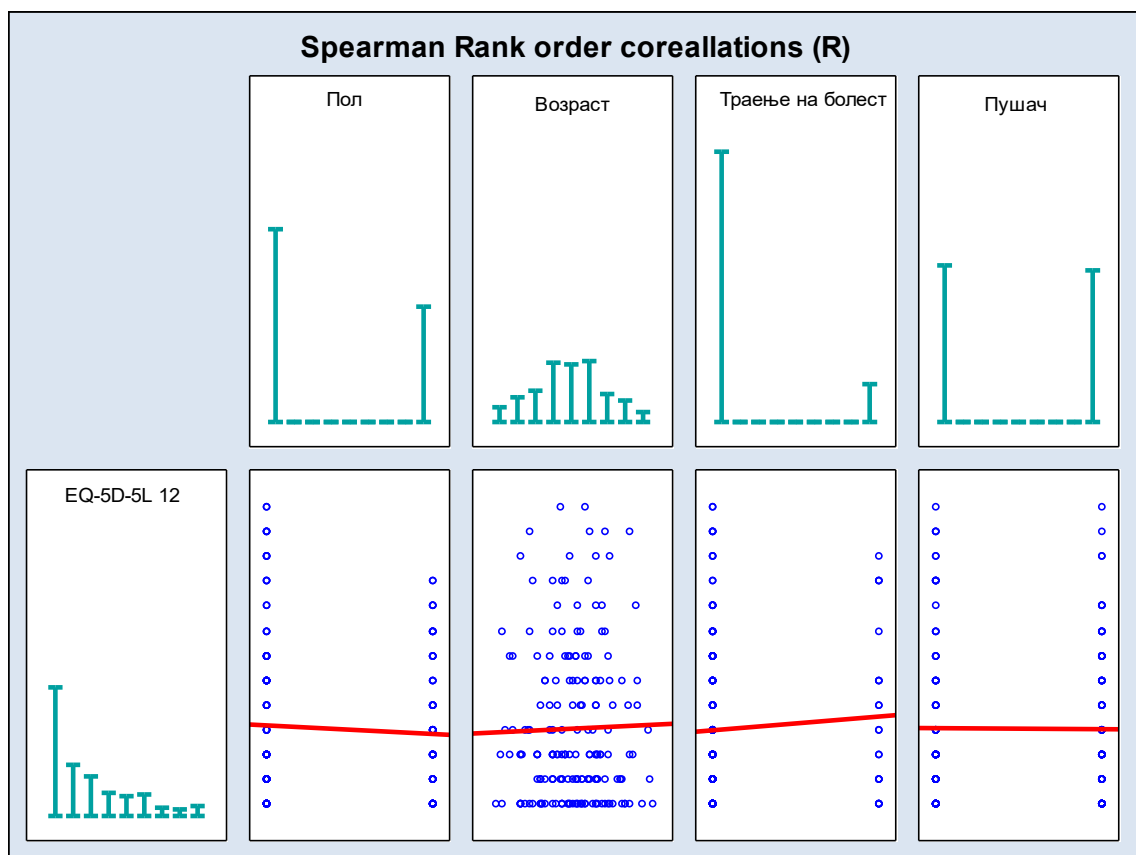
Table 39 Correlation between selected parameters and EQ-5D-5L score

Параметри	Spearman Rank order correlations (R)
	EQ-5D-5L
Пол (мажи/ жени)	$R_{(187)} = -0,009$; $p = 0,9013$
Возраст (години)	$R_{(187)} = 0,013$; $p = 0,8627$
Траење на болест	$R_{(187)} = 0,054$; $p = 0,4658$
Пушачки статус (да / не)	$R_{(187)} = 0,005$; $p = 0,9391$
EQ-5D-5L	-
EQ VAS (%)	$R_{(187)} = -0,029$; $p = 0,6892$
ACQ вредност $<0,75 / >1,50$	$R_{(187)} = 0,575$; $p = 0,00001^*$
ACQ вредност $<1 / \geq 1$	$R_{(187)} = 0,662$; $p = 0,00001^*$
InTeQ вредност	$R_{(187)} = -0,298$; $p = 0,00003^*$
MIS-A вредност	$R_{(187)} = -0,107$; $p = 0,1436$
Пол (мажи/ жени) Траење на болест (≤ 1 година, $>1 - \leq 5$ години, и $>5 - \leq 10$ години) ACQ вредност $<0,75 / >1,50$ = добро/ лошо контролирана астма и $\geq 0,75 - \leq 1,50$ = интермедиерно; ACQ вредност $<1 / \geq 1$ = добро/ лошо контролирана астма; InTeQ вредност = инхалациона техника (слаба/ прифатлива/ добра); MIS – A = терапевска адхеренција *сигнификантно за $p < 0,05$	

Повисоката EQ-5D-5L вредност укажува на полош квалитет на живот односно пониските вредности на EQ-5D-5L вредност укажуваат на подобар квалитет на живот.

Правецот и јачината на корелацијата на EQ-5D-5L вредноста со селектираните параметри е претставена графички (сл. 40-41).

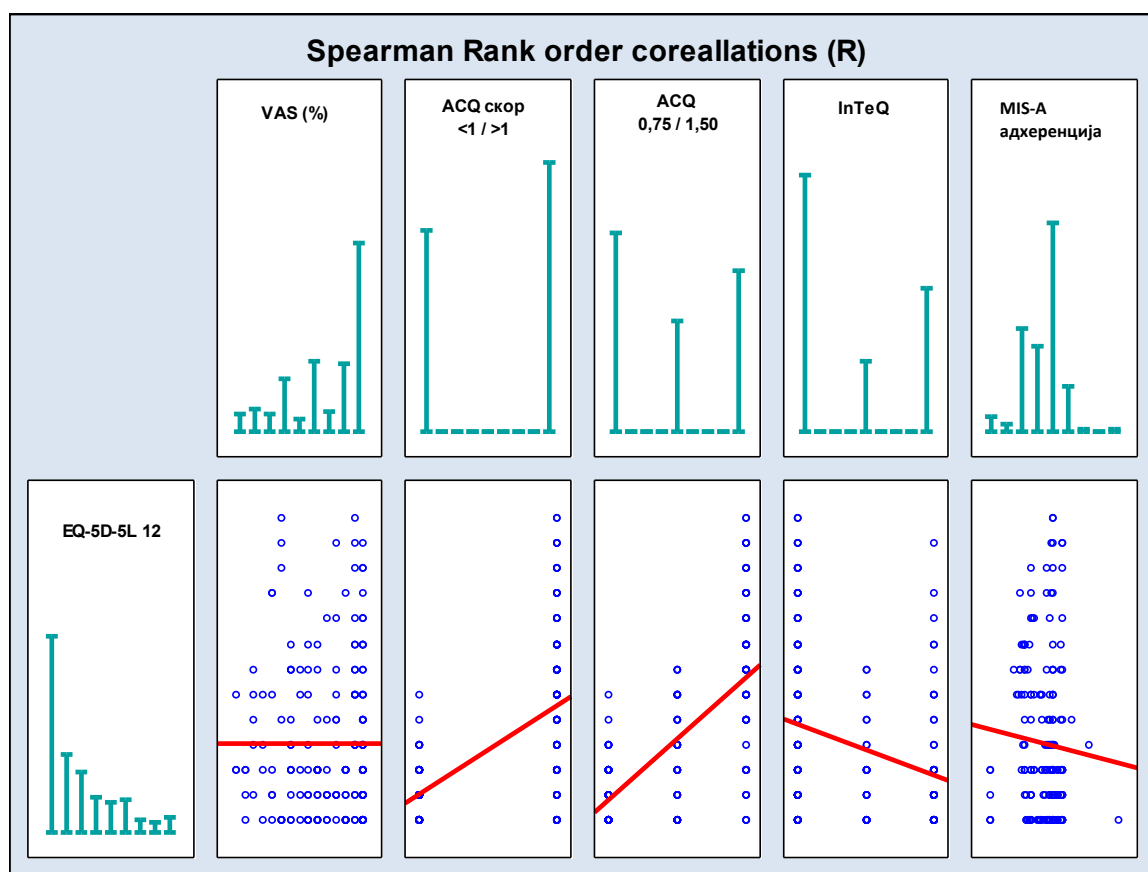
- **Корелација помеѓу вредноста на EQ-5D-5L и полот** – анализата укажа дека помеѓу полот на пациентите и висината на вредноста на EQ-5D-5L постоеше несигнификантна линеарна негативна корелација ($R_{(187)}=(-0,009; p=0,9013)$ – кај пациентите од машки пол вредноста на EQ-5D-5L несигнификантно се зголемуваше односно квалитетот на живот беше полош;
- **Корелација помеѓу вредноста на EQ-5D-5L и возраста** – анализата укажа дека помеѓу возраста на пациентите и висината на вредноста на EQ-5D-5L постоеше несигнификантна линеарна позитивна корелација ($R_{(187)}=0,013; p=0,8627$) - со растење на возраста на пациентите несигнификантно растеше и вредноста на EQ-5D-5L односно се влошуваше квалитетот на живот;



Слика 40 Корелација помеѓу селектирани параметри и вредноста на EQ-5D-5L на 12 месеци

Figure 40 Correlation between selected parameters and EQ-5D-5L score at 12 months

- **Корелација помеѓу вредноста на EQ-5D-5L и времетраење на болеста** – анализата укажа дека помеѓу времетраење на болеста и висината на EQ-5D-5L вредноста постоеше несигнификантна линеарна позитивна корелација ($R_{(187)}=0,054$; $p=0,4658$) – со зголемувањето на времетраењето на болеста несигнификантно растеше и EQ-5D-5L вредноста односно се влошуваше квалитетот на живот;
- **Корелација помеѓу вредноста на EQ-5D-5L и пушачкиот статус** – анализата укажа дека помеѓу пушачкиот статус и висината на вредноста на EQ-5D-5L постои несигнификантна линеарна позитивна корелација ($R_{(187)}=0,005$; $p=0,9391$) – кај пушачите вредноста на EQ-5D-5L несигнификантно се намалува, односно имаат подобар квалитетот на живот;



Слика 41 Корелација помеѓу селектирани параметри и вредноста на EQ-5D-5L на 12 месеци

Figure 41 Correlation between selected parameters and EQ-5D-5L score at 12 month

- **Корелација помеѓу вредноста на EQ-5D-5L и VAS (%)** – анализата укажа дека помеѓу VAS (%) и висината на вредноста на EQ-5D-5L постоеше несигнификантна линеарна негативна корелација ($R_{(187)}=(-0,029; p=0,6892)$) – со растење VAS (%) што означуваше подобра самопроценката на здравствената состојба несигнификантно се намалуваше вредноста на EQ-5D-5L на пациентите односно се подобруваше нивниот квалитет на живот;
- **Корелација помеѓу вредноста на EQ-5D-5L и вредноста на ACQ (<1/ >1)** – анализата укажа дека помеѓу висината на вредноста на ACQ (<1/ >1) и висината на вредноста на EQ-5D-5L постои сигнификантна линеарна позитивна умерена корелација ($R_{(187)}=0,575; p=0,00001$) – со растењето на вредноста на ACQ односно лошо контролираната астма сигнификантно растеше и вредноста на EQ-5D-5L односно се влошуваше квалитетот на животот на пациентите;
- **Корелација помеѓу вредноста на EQ-5D-5L и вредноста на ACQ (<0,75/ ≥0,75 - ≤1,50/ >1,50)** – анализата укажа дека помеѓу висината на вредноста на ACQ (<0,75/ ≥0,75 - ≤1,50/ >1,50) и висината на вредноста на EQ-5D-5L постоеше сигнификантна линеарна позитивна умерена корелација ($R_{(187)}=0,662; p=0,00001$) – со растењето на вредноста на ACQ односно лошо контролираната астма сигнификантно растеше и вредноста на EQ-5D-5L односно се влошуваше квалитетот на животот на пациентите;
- **Корелација помеѓу вредноста на EQ-5D-5L и вредноста на InTeQ** – анализата укажа дека помеѓу вредноста на InTeQ за проценка на инхалационата техника и висината на вредноста на EQ-5D-5L постои сигнификантна линеарна негативна слаба корелација ($R_{(187)}=(-0,298; p=0,00003)$) – со зголемување на вредноста на InTeQ односно со подобрување на инхалационата техника сигнификантно се намалуваше вредноста на EQ-5D-5L на пациентите односно се подобруваше нивниот квалитет на живот;
- **Корелација помеѓу вредноста на EQ-5D-5L и вредност на адхеренција MIS-A** – анализата укажа дека помеѓу вредноста на MIS-A на тераписката адхеренција и висината на вредноста на EQ-5D-5L постои несигнификантна линеарна негативна корелација ($R_{(187)}=(-0,107; p=0,1436)$) – со зголемување на вредноста на MIS-A адхеренција сигнификантно се намалуваше вредноста на EQ-5D-5L на пациентите односно се подобруваше нивниот квалитет на живот.

5.9.2 Предиктивна улога на селектирани параметри за EQ-5D-5L

Направена беше анализа на предиктивната улога на одредени селектирани параметри за висината на вредноста на EQ-5D-5L на 12 месеци. Со бинарна линеарна регресија утврдена беше предиктивната улога на 3-те параметри кои покажаа сигнификантност во претходните корелациони анализи односно: а) вредноста на ACQ (<0,75/ ≥0,75 - ≤1,50/ >1,50); б) вредноста на ACQ (<1/ ≥1) и в) вредноста на InTeQ (таб. 40).

Табела 40 Бинарна линеарна регресиона анализа на вредноста на EQ-5D-5L и селектирани параметри

Table 40 Binary linear regression analysis of EQ-5D-5L score and selected parameters

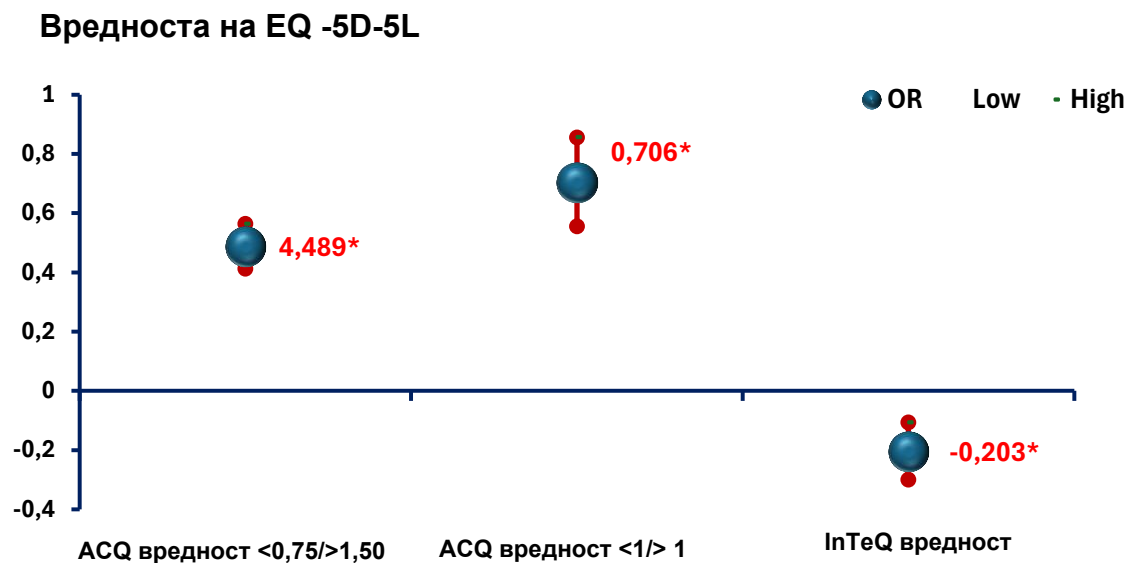
Model Enter	Нестандардизирани коефициенти		Стандардизирани коефициенти	t	Sig.	95% интервал на доверба за B		
	B	Std. Error	Beta			Долна граница	Горна граница	
Вредност на EQ-5D-5L на 12 месеци								
R=0,686 R ² =0,470 F=164,320 df=1 p=0,00001*								
ACQ вредност <0,75/ >1,50	0,489	0,038	0,686	12,819	0,000	0,413	0,564	
R=0,563 R ² =0,317 F=85,802 df=1 p=0,00001*								
ACQ вредност <1/ >1	0,706	0,076	0,563	9,263	0,000	0,556	0,856	
R=0,292 R ² =0,085 F=17,185 df=1 p=0,00001*								
InTeQ вредност	-0,203	0,049	-0,292	-4,146	0,000	-0,300	-0,107	
Зависна варијабла: вредност на EQ-5D-5L на 12 месеци вредност на ACQ <0,75/ >1,50 = добро/ лошо контролирана астма и ≥0,75 - ≤1,50 = интермедиерно; вредност на ACQ <1/ ≥1 = добро/ лошо контролирана астма; вредност на InTeQ = инхалациона техника (слаба/ прифатлива/ добра); * сигнификантно за p<0,05								

Предиктори на вредноста на EQ-5D-5L - Бинарната линеарна регресиона анализа за предиктивната улога на селектирани параметри за висината на вредноста на EQ-5D-5L за квалитет на животот како сигнификантни независни предиктори ги посочи сите три анализирани параметри (таб. 40 и сл. 42).

Вредноста на ACQ (<0,75/ ≥0,75 - ≤1,50/ >1,50) како независен предиктор сигнификантно делува на варијабилитетот на вредноста на EQ-5D-5L за квалитетот на животот и тоа во 47% ($R^2=0,470$; $p=0,00001$). Зголемувањето на оваа класификација на ACQ за една вредност (влошување на контролата на астма) просечно ја зголемува вредноста на EQ-5D-5L (го намалува квалитетот на животот) за 0,489 (таб. 40 и сл. 42).

Вредноста на ACQ (<1/ ≥1) како независен предиктор сигнификантно делува на варијабилитетот на вредноста на EQ-5D-5L за квалитетот на животот и тоа во 31,7% ($R^2=0,317$; $p=0,00001$). Зголемувањето на оваа класификација на ACQ за една вредност просечно (влошување на контролата на астма) ја зголемува вредноста на EQ-5D-5L (го намалува квалитетот на животот) за 0,706 (таб. 40 и сл. 42).

Вредноста на InTeQ за инхалациона техника како независен предиктор сигнификантно делува на варијабилитетот на вредноста на EQ-5D-5L за квалитетот на животот и тоа во 8,5% ($R^2=0,085$; $p=0,00001$). Зголемувањето на InTeQ за една вредност (подобрување на инхалационата техника) просечно ја намалува вредноста на EQ-5D-5L (го подобрува квалитетот на животот) за 0,203 (таб. 40 и сл. 42).



Слика 42 Бинарна линеарна регресиона анализа – вредноста на EQ-5D-5L- и селектирани параметри

Figure 42 Binary linear regression analysis – EQ-5D-5L- score and selected parameters

5.9.3 Поврзаност на вредноста на MIS-A со селектирани параметри

Аплицирана беше анализа со непараметарска корелација - Spearman Rank order correlations (R) за утврдување на правецот и јачината на поврзаноста на десетте селектирани параметри со просечната вкупна вредност MIS-A на адхеренција. Просечната MIS-A вкупна вредност за адхеренција укажува на тераписката адхеренција на пациентите после 12 месеци.

Табела 41 Корелација помеѓу селектирани параметри и вредноста за MIS-A адхеренција

Table 41 Correlation between selected parameters and MIS-A adherence score

Параметри	Spearman Rank order correlations (R)
	Вредност на MIS-A
Пол (мажи/ жени)	$R_{(187)} = -0,007$; $p = 0,9235$
Возраст (години)	$R_{(187)} = -0,033$; $p = 0,6534$
Траење на болест	$R_{(187)} = 0,073$; $p = 0,3203$
Пушачки статус (да / не)	$R_{(187)} = -0,032$; $p = 0,6585$
EQ-5D-5L	$R_{(187)} = -0,107$; $p = 0,1434$
EQ VAS (%)	$R_{(187)} = 0,089$; $p = 0,2211$
ACQ вредност $<0,75/ >1,50$	$R_{(187)} = -0,336$; $p = 0,00003^*$
ACQ вредност $<1/ \geq 1$	$R_{(187)} = -0,359$; $p = 0,00001^*$
InTeQ вредност	$R_{(187)} = 0,171$; $p = 0,0192^*$
MIS-A вредност	-
Пол (мажи/ жени) Траење на болест (≤ 1 година, $>1- \leq 5$ години, и $>5 - \leq 10$ години) Вредност на ACQ $<0,75/ >1,50$ = добро/ лошо контролирана астма и $\geq 0,75 - \leq 1,50$ = интермедиерно; Вредност на ACQ $<1/ \geq 1$ = добро/ лошо контролирана астма; Вредност на InTeQ = инхалациона техника (слаба/ прифатлива/ добра); MIS – A = терапевска адхеренција *сигнификантно за $p < 0,05$	

Повисоката вредност за MIS-A адхеренција укажува на подобар терапевски третман (терапевската адхеренција) односно пониските вредности укажуваат на полош терапевски третман (полоша терапевска адхеренција).

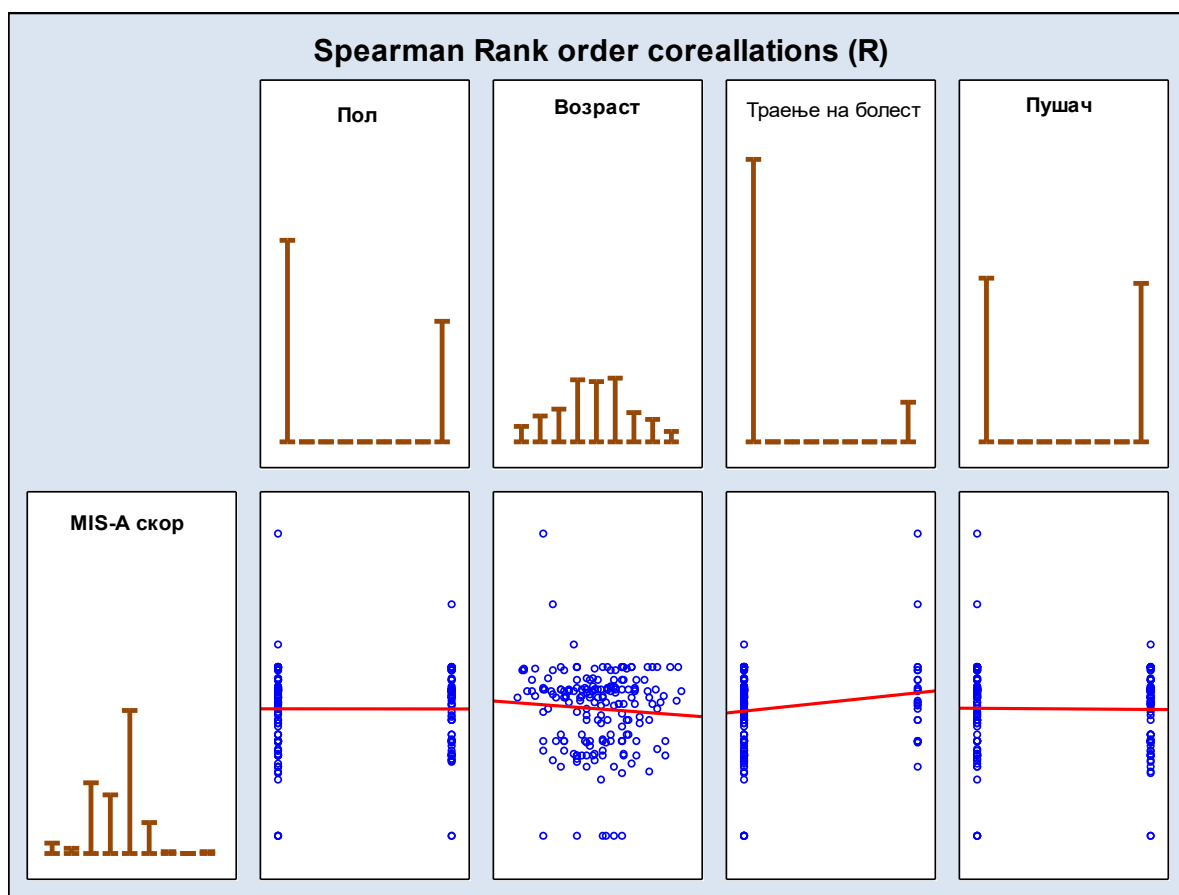
Правецот и јачината на корелацијата на вкупната просечна MIS-A адхеренција вредност со селектираните параметри е претставена графички (сл. 43-44).

- **Корелација помеѓу вредноста на MIS-A и полот** – анализата укажа дека помеѓу полот на пациентите и висината на вредноста на MIS-A адхеренција постои несигнификантна линеарна негативна корелација ($R_{(187)}=(-0,007$; $p=0,9235$) – кај пациентите од машки пол вредностите на MIS-A адхеренција несигнификантно се зголемуваа односно адхеренцијата кон терапијата беше поголема;

- **Корелација помеѓу вредноста на MIS-A и возраста** – анализата укажа дека помеѓу возраста на пациентите и висината на MIS-A адхеренција вредноста постои несигнификантна линеарна негативна корелација ($R_{(187)}=(-0,033$; $p=0,6534$) – со растење на возраста несигнификантно се намалуваше вредноста на MIS-A адхеренција односно се намалуваше терапевската адхеренција (полош терапевски третман);

- **Корелација помеѓу вредноста на MIS-A и времетраење на болеста** – анализата укажа дека помеѓу времетраење на болеста и висината на вредноста на MIS-A адхеренција постои несигнификантна линеарна позитивна корелација ($R_{(187)}=0,073$; $p=0,3203$) – со зголемување на времетраењето на болеста несигнификантно расте и вредноста на MIS-A адхеренција односно се подобрува терапевската адхеренција односно терапевскиот третман;

- **Корелација помеѓу вредноста на MIS-A и пушачки статус** – анализата укажа дека помеѓу пушачкиот статус и висината на вредноста на MIS-A адхеренција постои несигнификантна линеарна негативна корелација ($R_{(187)}=(-0,032$; $p=0,6585$) – кај пушачите вредноста на MIS-A адхеренција несигнификантно се намалува односно се намалува терапевската адхеренција (полош терапевски третман);



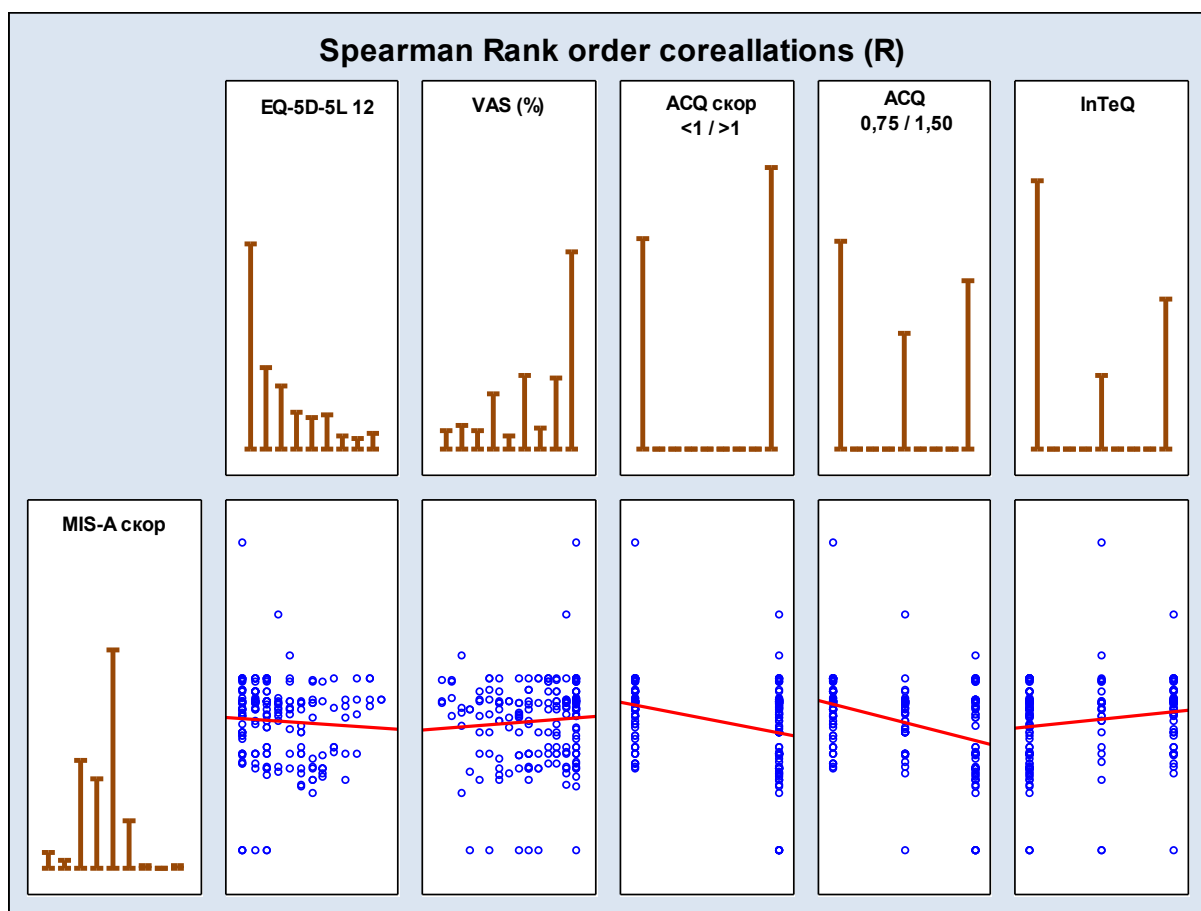
Слика 43 Корелација помеѓу селектирани параметри и вредноста на MIS-A адхеренција

Figure 43 Correlation between selected parameters and MIS-A adherence score

- **Корелација помеѓу вредноста на MIS-A и вредноста на EQ-5D-5L** – анализата укажа дека помеѓу висината на вредноста на EQ-5D-5L и вредноста на MIS-A на тераписката адхеренција постои несигнификантна линеарна негативна корелација ($R_{(187)}=(-0,107; p=0,1436)$) – со зголемување на вредноста на MIS-A за адхеренција несигнификантно се намалуваше вредноста на EQ-5D-5L односно со подобрување на тераписката адхеренција се подобруваше квалитетот на живот на пациентите;
- **Корелација помеѓу вредноста на MIS-A и VAS (%)** – анализата укажа дека помеѓу VAS (%) и висината на вредноста на MIS-A на тераписката адхеренција постои несигнификантна линеарна позитивна корелација ($R_{(187)}=0,089; p=0,2211$) – со растење на VAS (%) што означуваше подобра самопроценката на здравствената состојба несигнификантно се зголемуваше и вредноста на

MIS-A на тераписката адхеренција на пациентите, односно се подобруваше терапискиот третман;

- **Корелација помеѓу вредноста на MIS-A и вредноста на ACQ** – анализата укажа дека помеѓу висината на ACQ вредноста ($<1/ >1$) и висината на MIS-A вредноста на адхеренција постои сигнификантна линеарна негативна слаба корелација ($R_{(187)}=(-0,336; p=0,00003)$) – со растењето на ACQ вредноста, односно лошо контролираната астма сигнификантно се намалува и MIS-A вредноста на адхеренција односно се влошува терапискиот третман на пациентите;
- **Корелација помеѓу вредноста на MIS-A и вредноста на ACQ** – анализата укажа дека помеѓу висината на ACQ вредноста ($<0,75/ \geq 0,75 - \leq 1,50/ >1,50$) и висината на MIS-A вредноста на адхеренција постои сигнификантна линеарна негативна слаба корелација ($R_{(187)}=(-0,359; p=0,00001)$) – со растењето на ACQ вредноста односно лошо контролираната астма сигнификантно се намалува и MIS-A вредноста на адхеренција односно се влошува терапискиот третман на пациентите;
- **Корелација помеѓу вредноста на MIS-A и вредноста на InTeQ** – анализата укажа дека помеѓу вредноста на InTeQ за проценка на инхалационата техника и висината на вредноста на MIS-A на адхеренција постои сигнификантна линеарна позитивна слаба корелација ($R_{(187)}=0,171; p=0,0192$) – со зголемување на вредноста на InTeQ односно со подобрување на инхалационата техника сигнификантно се зголемуваше и вредноста на MIS-A за адхеренција односно се подобруваше терапискиот третман на пациентите;



Слика 44 Корелација попомеѓу селектирани параметри и вредност на MIS-A адхеренција

Figure 44 Correlation between selected parameters and MIS-A adherence score

5.9.4 Предиктивна улога на селектирани параметри за MIS-A

Направена беше анализа на предиктивната улога на одредени селектирани параметри за висината на вредноста на MIS-A адхеренција. Со бинарна линеарна регресија утврдена беше предиктивната улога на 3-те параметри кои покажаа сигнификантност во претходните корелациони анализи односно: а) вредност на ACQ ($<0,75/ \geq 0,75 - \leq 1,50/ >1,50$); б) вредност на ACQ ($<1/ \geq 1$) и в) вредност на InTeQ (таб. 42).

Табела 42 Бинарна линеарна регресиона анализа на вредност на MIS-A и селектирани параметри

Table 42 Binary linear regression analysis of MIS-A score and selected parameters

Model Enter	Нестандардизирани коефициенти		Стандардизирани коефициенти	t	Sig.	95% интервал на доверба за B		
	B	Std. Error	Beta			Долна граница	Горна граница	
MIS-A просечна вкупна вредност								
R=0,383 R ² =0,147 F=31,874 df=1 p=0,0001*								
ACQ вредност <0,75/ >1,50	-9,256	1,640	-0,383	-5,646	0,000	-12,491	-6,022	
R=0,334 R ² =0,112 F=23,232 df=1 p=0,0001*								
ACQ вредност <1/ >1	-14,194	2,945	-0,334	-4,820	0,000	-20,004	-8,384	
R=0,161 R ² =0,026 F=4,892 df=1 p=0,028*								
InTeQ вредност	71,285	3,380		21,093	0,000	64,618	77,953	
Зависна варијабла: MIS-A просечна вкупна вредност Вредност на ACQ <0,75/ >1,50 = добро/ лошо контролирана астма и ≥0,75 - ≤1,50 = интермедиерно; Вредност на ACQ <1/ ≥1 = добро/ лошо контролирана астма; Вредност на InTeQ = инхалациона техника (слаба/ прифатлива/ добра); * сигнификантно за p<0,05								

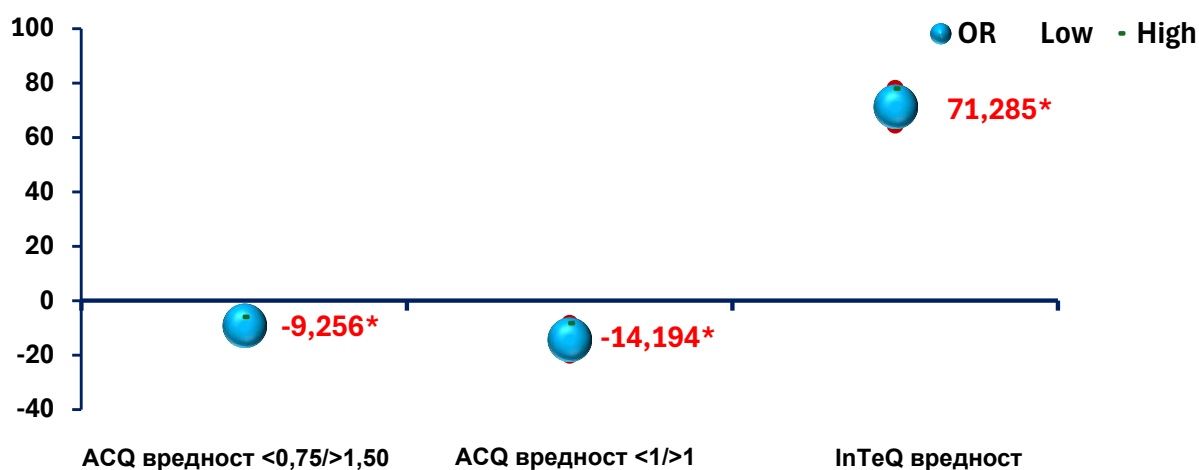
Предиктори на вредноста на MIS-A - Бинарната линеарна регресиона анализа за предиктивната улога на селектирани параметри за висината на вредноста на MIS-A адхеренција како сигнификантни независени предиктори ги посочи сите три анализирани параметри (таб. 42 и сл. 45).

Вредност на ACQ (<0,75/ ≥0,75 - ≤1,50/ >1,50) како независен предиктор сигнификантно делува на варијабилитетот на вредноста на MIS-A за терапевска адхеренција и тоа во 14,7% ($R^2=0,147$; $p=0,0001$). Зголемувањето на оваа класификација на ACQ за една вредност (влошување на контролата на астма) просечно ја намалува MIS-A адхеренција вредноста (ја намалува терапевската адхеренција) за 9,254 (таб. 42 и сл. 45).

Вредност на ACQ (<1/ ≥1) како независен предиктор сигнификантно делува на варијабилитетот на вредноста на MIS-A и тоа во 11,2% ($R^2=0,112$; $p=0,0001$). Зголемувањето на оваа класификација на ACQ за една вредност (влошување на контролата на астма) просечно ја намалува вредноста на MIS-A за адхеренција (ја намалува терапевската адхеренција) за 14,194 (Табела 42 и График 39).

Вредност на InTeQ за инхалациона техника како независен предиктор сигнификантно делува на варијабилитетот на вредноста на MIS-A и тоа во 2,6% ($R^2=0,026$; $p=0,0001$). Зголемувањето на InTeQ за една вредност (подобрување на инхалационата техника) просечно ја зголемува вредноста на MIS-A за адхеренција (ја зголемува терапевската адхеренција) за 71,285 (таб. 42 и сл. 45).

Вредност на MIS-A



Слика 45 Бинарна линеарна регресиона анализа - вредност на MIS-A и селектирани параметри

Figure 45 Binary linear regression analysis – MIS-A score and selected parameters

6. ДИСКУСИЈА

Резултатите од нашето истражување ја потврдуваат важноста на културолошката адаптација и валидација на прашалници, како што се InTeQ и MIS-A, кои беа успешно прилагодени и имплементирани во клиничката пракса на пациенти со перзистентна астма во Република Северна Македонија. Нашата студија докажува дека користењето на валидирани и културолошки релевантни алатки, во комбинација со фармацевтска едукација, значително придонесува кон подобрување на инхалационата техника и придржувањето кон пропишаната терапија. Овие фактори, пак, се клучни за подобра контрола на астмата и подобар квалитет на живот.

Според студија спроведена од Khoiry и соработници, од 32 прашалници за придржување кон пропишаната терапија кои се користеле во 181 истражување во LMICs, само 14 биле развиени локално. Останатите 18 прашалници биле креирани од институции од HICs, и само биле адаптирани. Инаку, 91,7% од тие истражувања користеле прашалници развиени во HICs, а речиси половина (46,4%) немале адекватна крос-културна валидација, додека во 70% од студиите се наплаќала лиценца за користење на прашалниците.

Ова укажува дека во LMICs често се користат прашалници развиени во HICs без соодветно прилагодување на локалниот јазик и контекст, а недоволната крос-културна валидација го доведува во прашање нивниот методолошки квалитет. Наплатата на лиценци за користење на прашалници ја ограничува достапноста во рурални и земји со ограничени ресурси (Khoiry et al., 2023). Прегледот од Quirke-McFarlane и соработници открива дека повеќето прашалници за проценка на согласноста пријавена од пациентите за астма првенствено се достапни на англиски јазик, што ја ограничува нивната достапност за популации кои не зборуваат англиски (Quirke et al., 2003). Нашата студија ги адресира овие предизвици преку целосна културолошка адаптација на InTeQ и MIS-A прашалниците на македонски јазик, согласно меѓународно прифатени стандарди (Cruchinho et al., 2024).

По потврдувањето на веродостојноста и релевантноста на културолошки адаптираните прашалници во претходните фази од истражувањето, се премина кон следната клучна фаза – спроведување на рандомизирана контролирана студија со цел да се испита ефектот од фармацевтска едукација врз

инхалационата техника, придржувањето кон пропишаната терапија, контролата на астмата и квалитетот на животот кај пациенти со перзистентна астма. Оваа студија претставува значаен чекор во потврдата на применливоста на адаптираните прашалници како валидни и практични алатки за мерење и следење на интервенции во реална клиничка средина. Фокусот на втората фаза беше проценката на влијанието од правилната употреба на инхалаторот и доследното придржување кон терапијата врз контролата на болеста и квалитетот на живот. Пациентите беа рандомизирани во две групи, од кои едната доби кратка, структурирана едукација за важноста на редовното земање на терапијата и правилната инхалациона техника. Следењето на пациентите се одвиваше во текот на 12 месеци, со мерења направени на четири временски периоди: на почетокот (пред интервенцијата), како и по 4, 8 и 12 месеци од интервенцијата. Истражувањето е дизајнирано како методолошки ригорозна, проспективна и рандомизирана контролирана студија, со високо ниво на интерна валидност. Во студијата се користени четири меѓународно прифатени и валидирани прашалници, кои обезбедуваат сеопфатна проценка на сите релевантни аспекти: EQ-5D-5L - за проценка на квалитетот на живот, ACQ - за контрола на болеста, InTeQ - за проценка на инхалационата техника, MIS-A за мерење на придржувањето кон инхалациона терапија.

Во однос на првата и втората работна хипотеза, нашите резултати ја потврдуваат високата внатрешна конзистентност на македонските верзии на прашалниците InTeQ и MIS - A. Коефициентот Кронбахова алфа (*анг. Cronbach's alpha*) за прашалникот MIS- A беше исклучително висок, со вредности од 0,901 во интервентната до 0,985 во контролната група. Овие резултати укажуваат на висока внатрешна конзистентност на инструментот, односно висок степен на согласност меѓу прашањата кои ја мерат истата концептуална димензија - терапевтската адхеренција кај пациенти со астма. Според општо прифатените психометриски критериуми, вредности на Кронбахова алфа (*анг. Cronbach's alpha*) над 0,70 се сметаат за прифатливи, додека вредности над 0,90 укажуваат на многу висока сигурност и стабилност на прашалникот (Boscuti et al., 1996; Chen et al., 2002). Со тоа, резултатите од оваа студија ја потврдуваат македонската верзија на MIS-A како сигурен и валиден инструмент за проценка на терапевтската адхеренција во испитаната популација. Исто така, резултатите за прашалникот InTeQ покажуваат висока внатрешна конзистентност, при што

вредностите на Кронбахова алфа (*анг. Cronbach's alpha*) изнесуваат 0,983 во интервентната и 0,988 во контролната група. Овие наоди потврдуваат стабилност и веродостојност на инструментот. Овие резултати се во согласност со претходни студии кои укажуваат дека високите вредности на Кронбахова алфа се индикатор за стабилност и конзистентност на прашалниците во различни клинички популации (Taber, 2018; Kennedy, 2022). Дополнително, англиската верзија на InTeQ е призната како валидна и сигурна алатка за самоевалуација на правилната техника при употреба на инхалатор, бидејќи ги опфаќа петте клучни чекори во процесот на аплицирање на дозата, кои се заеднички за различни видови инхалаторни уреди. Четири од овие чекори, вклучени во InTeQ, се идентификувани како дел од петте најчести грешки при користење инхалатори, според систематска анализа (Sanchis et al., 2016). Понатаму, постои силна научна основа (Giraud & Roche, 2002; Uerden & Price, 2001; Lavorini et al., 2008) која потврдува дека токму овие пет чекори најчесто се изведуваат неправилно од страна на пациентите. Ова го прави InTeQ корисна алатка за прецизна идентификација на специфичните чекори што пациентите реално ги применуваат при инхалација.

Со овие валидирани прашалници се овозможува ефективно следење и подобрување на терапевтското придржување, како и правилната техника на инхалација, што е клучно за управување со астмата и подобрување на квалитетот на живот на пациентите.

Во согласност со поставените хипотези, откривме дека повисокото придржување кон терапијата е поврзано со подобра контрола на симптомите на астма во подоцнежните мерења. Иако нашите наоди ја поддржуваат оваа врска, треба да се напомене дека постојат и неусогласени резултати во литературата, особено во систематски прегледи (Gillette et al., 2016; Vazquez-Ortiz et al., 2020) кои најчесто вклучуваат пресечни студии, како и во некои понови лонгитудинални истражувања (Dima et al., 2019; Vervloet et al., 2020; Vervloet et al., 2022). Нашите резултати покажуваат дека пациентите кои одржуваат високо ниво на придржување кон терапијата со ICS со текот на времето постигнуваат подобра контрола на астмата. Овие наоди се усогласени со лонгитудинални студии спроведени во Франција и Англија (Dima et al., 2019), како и со податоци од примарната здравствена заштита во Холандија кои укажуваат на значајна поврзаност меѓу ниското придржување и неконтролираната астма (Pari et al.,

2018). Од друга страна, студија од Обединетото Кралство покажа дека некои пациенти ја прилагодуваат употребата на ICS според тековните симптоми, без тоа да резултира со зголемена фреквенција на хоспитализации или други компликации (Vervloet et al., 2020). Исто така, лонгитудинална студија во 27 земји покажува дека многу пациенти ги користат лековите само кога се чувствуваат загрозувани (Sousa-Pinto et al., 2023).

Со оглед на препознаеното значење на техниката на инхалација и придржувањето во однос на реалната изложеност на лекот (GINA, 2023), поставивме хипотеза дека ќе се утврди поврзаност со подобрување на квалитетот на живот кога двата фактори ќе се анализираат заедно. Анализата покажа постоење на сигнификантна, иако слаба, негативна линеарна корелација помеѓу вредностите на InTeQ, кои ја мерат правилноста на инхалационата техника, и EQ-5D-5L, како индикатор за квалитетот на живот ($R(187) = -0,298$; $p = 0,00003$). Овие резултати укажуваат дека подобрувањето на техниката на инхалација е поврзано со подобрување на квалитетот на живот. Слична поврзаност се доби и при анализата на контролата на болеста во однос на квалитетот на живот.

Анализата покажа несигнификантна, но тенденциозна негативна корелација помеѓу вредностите на MIS-A, кои ја мерат терапевтската адхеренција, и EQ-5D-5L како показател за квалитетот на живот ($R(187) = -0,107$; $p = 0,1436$). Ова укажува дека со зголемување на адхеренцијата се забележува тенденција кон подобрување на квалитетот на живот, иако статистички незначајна. Нашата студија дополнително ја нагласува важноста на комбинираните ефекти од подобрена техника на инхалација и зголемена терапевтска адхеренција, кои заедно доведуваат до изразени позитивни ефекти врз квалитетот на живот на пациентите со перзистентна астма. Овие наоди се усогласени со модели од Lizano Barrantes и соработниците, кои укажуваат дека техниката на инхалација и придржувањето треба да се разгледуваат како меѓусебно засилувачки фактори (Lizano-Barrantes et al., 2024). Кога двата аспекти се оптимизираат паралелно, ефектите врз контрола на симптомите и квалитетот на живот се значително изразени, што ја потенцира потребата од пошироки интервенции кои истовремено ги адресираат двете димензии на самоуправување со астмата.

Дванаесет месеци по едукацијата, испитуваната група имаше значително подобра контрола на астмата, со пониска просечна вредност на ACQ ($0,87 \pm 0,69$)

во споредба со контролната група ($1,63 \pm 1,21$; $p = 0,0001$). Помала вредност на ACQ укажува на подобра контрола на астмата. Исто така, инхалационата техника беше значително подобрена во испитуваната група, со повисоки просечни вредности на InTeQ ($3,54 \pm 0,36$) во споредба со контролата ($2,93 \pm 0,78$; $p = 0,0001$), при што повисоките InTeQ резултати покажуваат подобра техника. Квалитетот на живот, измерен преку EQ-5D-5L, беше подобар во испитуваната група ($0,43 \pm 0,42$) споредено со контролата ($0,77 \pm 0,73$; $p = 0,007$), каде што помала вредност укажува на повисок квалитет на живот. Овие резултати го потврдуваат долгорочниот позитивен ефект од едукацијата кај пациентите со астма.

Дополнително, вредностите на ACQ и InTeQ се покажаа како значајни предиктори за терапевска адхеренција измерена со MIS-A. Влошувањето на контролата на астмата (поголема вредност на ACQ) значајно ја намалуваше адхеренцијата – кај ACQ класифициран во три нивоа ($<0,75$ / $\geq 0,75-1,50$ / $>1,50$), се објаснуваа 14,7% од варијабилноста на MIS-A ($R^2 = 0,147$; $p = 0,0001$), со просечно намалување на MIS-A за 9,254 поени по секое ниво на влошување. Слично, кај класификацијата <1 / ≥ 1 , ефектот беше 11,2% ($R^2 = 0,112$), со уште поголемо просечно намалување од 14,194 поени. Во однос на InTeQ, секое подобрување на техниката (зголемување за една вредност) доведуваше до просечно зголемување на терапевската адхеренција за 71,29 поени ($R^2 = 0,026$; $p = 0,0001$).

Анализата на корелациите дополнително ја нагласува поврзаноста меѓу контролата на болеста, техниката и квалитетот на живот. Имено, постоеше умерена позитивна корелација меѓу ACQ и EQ-5D-5L ($R = 0,662$; $p = 0,00001$), што значи дека послаба контрола на астмата (поголем ACQ) е поврзана со полош квалитет на живот (поголема EQ-5D-5L вредност). Од друга страна, слаба негативна корелација беше утврдена меѓу InTeQ и EQ-5D-5L ($R = -0,298$; $p = 0,00003$), што укажува дека подобрата инхалациона техника е поврзана со подобар квалитет на живот. Корелацијата меѓу терапевската адхеренција (MIS-A) и EQ-5D-5L беше негативна но несигнификантна ($R = -0,107$; $p = 0,1436$), што може да се објасни со мултифакторската природа на квалитетот на живот кај хронични заболувања како астма. Во нашето истражување беше пронајдена значајна врска помеѓу зголеменото терапевтско придржување и подобрувањето на контрола на астмата, што индиректно влијае врз подобрување на квалитетот

на живот со текот на времето. Оваа врска е во согласност со нашите хипотези и укажува на општата посветеност на пациентите кон одржување на своето здравје преку ефективно управување со астмата.

За проценка на квалитетот на живот користевме EQ-5D-5L, генеричка алатка која, иако не е специфична за астма, покажала способност да детектира значајни ефекти од терапевтските интервенции. Слично, литературата го препознава и специфичниот алат за астма кај деца и адолесценти, Pediatric Asthma Impact Scale (PROMIS-PAIS), кој покажал висока чувствителност во мерењето на влијанието на астмата врз секојдневното функционирање (Wiebe et al., 2003). Нашите наоди ја потврдуваат поврзаноста меѓу контрола на болеста и квалитет на живот, што укажува дека и општите инструменти како EQ-5D-5L можат да обезбедат релевантни податоци во оваа област.

Поддршка за нашите резултати даваат и други истражувања, вклучувајќи систематски преглед кај адолесценти (Usmani et al., 2018) и мултицентарна проспективна студија кај возрасни пациенти во Грција (Exarchos et al., 2022). Лонгитудинална студија во Холандија (Tiggelman et al., 2015) исто така покажа дека повисокиот квалитет на живот на почетокот е поврзан со зголемено терапевтско придржување, иако само придржувањето не претскажува подобрување на квалитетот на живот со текот на времето. Овие резултати го поддржуваат нашиот заклучок дека квалитетот на живот најчесто е последица, а не прогностички фактор за терапевтско придржување.

Нашите наоди за позитивната долгорочна врска помеѓу подобрата контрола на астма и квалитетот на живот се усогласени со американска лонгитудинална студија која утврди дека слабо контролирана астма е поврзана со намален квалитет на живот (Li et al., 2017). Исто така, систематскиот преглед на адолесценти (Vazquez-Ortiz et al., 2020) ги истакнува слабата контрола, егзацербациите и тежината на астмата како главни фактори кои го нарушуваат квалитетот на живот. Наспроти тоа, холандската студија не потврди дека почетниот квалитет на живот го предвидува текот на контролата на астмата.

Што се однесува до демографските фактори, во нашата студија не се утврди статистички значајна поврзаност помеѓу полот, возраста и пушачкиот статус со терапевтското придржување измерено преку MIS-A. Сепак, забележавме некои трендови вредни за понатамошно разгледување. Полот не покажа значајно влијание, иако кај мажите се забележа тенденција за повисока адхеренција, што

не е целосно во согласност со некои интернационални студии кои укажуваат на полови разлики во контрола на симптомите и квалитетот на живот (Vazquez-Ortiz et al., 2020). Овие разлики можат да бидат поврзани со хормонални и психосоцијални фактори, но се потребни дополнителни истражувања за да се потврдат.

Во однос на возраста, се забележа слаб тренд на намалување на терапевтското придржување со зголемување на возраста. Литературните податоци покажуваат подобра психолошка адаптација кај повозрасните, но и потешкотии кај младите, особено адолесцентите, во одржување на редовна терапија (Ramsahai et al., 2019; Tiggeleman et al., 2015). Пушачкиот статус, иако не беше значаен во нашата анализа, останува важен фактор бидејќи пушењето негативно влијае на одговорот кон терапијата и го влошува клиничкиот тек на болеста.

Главната придобивка од ова истражување е јасната потврда дека фармацевтската едукативна интервенција значајно го подобрува терапевтското придржување кај пациенти со астма. Структурираната, мултидимензионална и пациент-ориентирана едукација резултираше со значително зголемување на адхеренцијата, како и подобрување на инхалационата техника.

Просечните MIS-A вредности во испитуваната група ($88,75 \pm 13,27$) беа значително повисоки од оние во контролната група ($67,94 \pm 22,07$), што јасно го илустрира позитивниот ефект на фармацевтската интервенција. Исто така, на 4, 8 и 12 месеци, InTeQ вредностите беа значително повисоки во испитуваната група, што укажува на подобра инхалациона техника и со тоа поголема ефикасност на терапијата.

Сличен позитивен тренд беше забележан и кај параметрите за квалитет на живот и контрола на болеста, каде испитуваната група постигна значително подобри резултати во текот на целиот период на следење. Овие наоди ја потврдуваат важноста на фармацевтската едукација како клучна стратегија за подобрување на терапевтската адхеренција, техниката на инхалација и клиничките исходи. Нашите резултати се усогласени со бројни меѓународни студии кои потврдуваат дека фармацевтските интервенции значајно ја подобруваат здравствената пракса и однесување кај пациентите (García-Cárdenas et al., 2013; Nguyen et al., 2023). Една неодамнешна мета-анализа, која опфаќа 11 рандомизирани студии, покажува дека фармацевтските интервенции го подобруваат придржувањето и клиничките исходи (Lavorini et al., 2008). Нашата студија го потенцира квалитетот

на интервенцијата преку напредната обука на фармацевтите и користењето на интернационално признати протоколи. Користењето на валидирани и објективни алатки како MIS-A и InTeQ, кои се временски ефективни и лесни за примена, го обезбеди квалитетот и доверливоста на податоците. Овие инструменти добиваат сè поголема примена во клиничката пракса (Lizano-Barrantes et al., 2024).

Нашата студија потврди дека фармацевтската грижа значително го подобрува и квалитетот на живот, што беше оценето преку EQ-5D-5L и EQ VAS, како и контрола на астмата.

Заклучно, нашето истражување го потенцира значењето на фармацевтската грижа како составен дел од мултидисциплинарниот пристап во управувањето со астма. Континуираната едукација и следење, предводени од фармацевти, претставуваат клучен фактор за одржливо подобрување на терапевтската адхеренција, контролата на болеста и квалитетот на живот кај пациентите.

Ограничувања на студијата

При толкувањето на добиените резултати, треба да се имаат предвид неколку ограничувања. Прво, во нашето истражување не беше земено предвид влијанието и интеракцијата на други значајни фактори како коморбидитети (ринитис, дебелина, анксиозност и други) и фактори од животната средина кои може да влијаат врз адхеренцијата и контролата на астмата. Второ, учеството во студијата само по себе можеше да предизвика подобрување на придржувањето кон терапијата и техниката на инхалација што би можело да влијае врз резултатите и врската помеѓу адхеренцијата и клиничките исходи.

MIS-A прашалникот користи релативно долг период на потсетување (до 4 месеци), што ја воведува можноста за пристрасност во сеќавањето. Мерењето на адхеренцијата и техниката на инхалација беше базирано на прашалници пополнети од пациентите или нивни застапници, што ја ограничува објективноста на податоците. Како дополнување за идните истражувања би се земале во предвид и објективни извори на податоци, како што се податоци од фармацевтски регистри и паметни инхалатори за подлабоко разбирање на овие комплексни врски.

Конечно, нашата анализа не ги разграничуваше специфичните LABA лекови во фиксните комбинации со ICS (според препораките на GINA, 2023) ниту типовите на инхалаторни уреди. Поради несразмерноста во големината на подгрупите на лекови не беше извршена подгрупна анализа за истражување на разликите. Затоа, влијанието на различните типови инхалатори врз врската помеѓу техниката на инхалација и клиничките исходи ќе биде детално разработено во иднина во следните планирани истражувања.

7. ЗАКЛУЧОК

Резултатите од оваа студија укажуваат дека едукативните интервенции насочени кон пациентите со перзистентна астма, особено кога се спроведени од страна на стручно обучени фармацевти, претставуваат ефикасна стратегија за подобрување на повеќе клинички и бихејвиорални аспекти на управување со болеста. Пациентите кои учествуваа во интервентната група покажаа значајно подобрување во техниката на употреба на инхалатори (следено преку InTeQ), зголемено придржување кон терапијата (следено со MIS-A), како и подобра контрола на астмата (следено со ACQ), во споредба со оние во контролната група. Дополнително, значително подобрување беше забележано и во здравствено-релативниот квалитет на живот, што се согледа преку резултатите од EQ-5D-5L.

Особено важно е тоа што фармацевтската грижа и едукација даде стабилен ефект низ целосниот 12-месечен период на следење, што укажува на одржливоста и долгорочната корист од ваквиот тип на едукација. Ова укажува дека една единствена, добро структурирана и персонализирана фармацевтска интервенција има потенцијал да предизвика значајни позитивни промени кај хроничните пациенти. Регресиони и корелациони анализи дополнително го потврдија меѓусебното влијание помеѓу техниката на вдишување, придржувањето и клиничката контрола, што го валидира холистичкиот пристап во управувањето со астмата.

Истовремено, студијата направи важен методолошки придонес преку културолошка адаптација и психометриска валидација на двата прашалника – InTeQ и MIS-A – на македонски јазик. Добиените вредности за внатрешна конзистентност (Cronbach's alpha >0,90 за двата инструменти), заедно со нивната практична применливост, потврдуваат дека овие алатки можат успешно да се користат во локалниот контекст за следење на инхалациона техника и терапевтска адхеренција, како и за планирање и евалуација на интервенции. Во LMICs, како што е Република Северна Македонија, каде пристапот до современи дигитални технологии, специјализирани клинички програми и мултидисциплинарни тимови може да биде ограничен, ваквите едноставни, економични и ефективни практики се посебно значајни. Интегрирањето на фармацевтите во првата линија на грижата за хронични заболувања, преку

активна едукација, следење и континуирана проценка, треба да биде приоритет во здравствените стратегии за менаџмент на астма.

Иако нашето истражување има свои ограничувања – вклучувајќи го користењето на прашалници за самооценување, ограничениот географски обем и отсуството на објективни биомаркери – добиените наоди претставуваат значајна основа за идни практики и истражувања. Потребно е натамошно проширување, вклучувајќи поголеми и популациски поразновидни групи, како и дополнување со објективни индикатори (електронски мониторинг, податоци од здравствени системи и биомедицински мерења) за да се добие покомплетна слика за влијанието на применетите пристапи.

На крај, оваа студија не само што го потврди позитивното влијание на фармацевтските едукативни пристапи врз контролата на астмата и квалитетот на живот, туку и понуди проверен, културолошки релевантен модел кој може да се имплементира во клиничката пракса. Валидираните алатки InTeQ и MIS-A се подготвени за поширока употреба, а добиените резултати ја поддржуваат стратешката цел за подобрување на здравствените исходи преку зајакнување на улогата на фармацевтите, имплементација на персонализирани пристапи и систематско следење на пациенти со хронични заболувања. Во делот на глобалните здравствени предизвици и сè поизразената потреба за одржливи решенија, оваа студија претставува значаен придонес во насока на интегриран, мултидисциплинарен пристап со фокус на пациентот кон управување со астма.

8. ПРИЛОЗИ

8.1 Прилог 1



Elizabeth Juniper, MCSP, MSc.

20 Marcuse Fields, Bosham, West Sussex, PO18 8NA, England

Phone: +44 (0) 1243 572124 Fax: +44 (0) 1243 573680

E-mail: juniper@qoltech.co.uk www.qoltech.co.uk

26th August 2025

Diujana Miceva
Cvetan Dimov 68
2000 Sthip
North Macedonia

By e mail to : dijana.miceva@ugd.edu.mk

Dear Diujana Miceva

**ASTHMA QUALITY OF LIFE (AQLQ) & ASTHMA CONTROL (ACQ)
QUESTIONNAIRES MACEDONIAN FOR MACEDONIA TRANSLATION**

We are delighted that you are using both the Asthma Quality of Life and the Asthma Control Questionnaires in the Macedonian for Macedonia translation for your academic/doctoral research purposes. We can confirm our permission for you to use the paper versions of the validated and unmodified questionnaires that you have.

We also give you permission to copy and to make paper versions of our questionnaires and instruction sheets if required. You will be aware that all the questionnaires are protected by copyright and must not be altered, sold, translated or adapted for another medium without our permission.

With all good wishes,

Professor Elizabeth Juniper
QOL Technologies Ltd
Tel: + 44 (0) 1243 572124
Fax: + 44 (0) 1243 573680
e:mail: jill@qoltech.co.uk

QOL Technologies Ltd. Registered in the UK Registration Number 3767640
Registered Office: 19 Marcuse Fields, Bosham, West Sussex. PO18 8NA.

8.2 Прилог 2

 **EQ-5D**
EuroQol Customer Portal

Home

Registrations

My Profile

Change Password

Support History

Manuals

Help

Contact Support

UNIVERSITY GOCE DELCHEV STIP | 59736

Delivered

Study Code/Title:
Phd studies

Access End Date:
25 October 2024

Manual Links

Invite

+ COLLEAGUE

+ VENDOR

Search

Download All Questionnaires

Download All Certificate

THE REQUESTED VERSIONS ARE LISTED BELOW

CLICK HERE IF THE LIST OF REQUESTED VERSIONS IS INCORRECT

North Macedonia (Macedonian) EQ-5D-5L Paper Self-Complete

Questionnaire

Version No. 1.2

Download

← Back

8.3 Прилог 3

Прашалник за когнитивно интервју

Би сакале да ви поставиме неколку прашања за претходниот прашалник.

1. Колку време ви требаше да го пополните прашалникот?

_____ минути

2. Дали некој ви помогна да го пополните прашалникот?

- ☐ Не
- ☐ Да - зошто? _____

3. Дали ви беше лесно разбирлив воведот на почетокот на прашалникот?

- ☐ Многу лесно
- ☐ Лесно
- ☐ Ниту лесно, ниту тешко
- ☐ Тешко
- ☐ Многу тешко

4. Дали имаше некои прашања кои ви било тешко да ги разберете?

- ☐ Не
- ☐ Да - кој? (ве молиме напишете броеви) _____

5. Дали имало прашања што ви се збунувачки?

- ☐ Не
- ☐ Да - кој? (ве молиме напишете броеви) _____

6. Дали имало предмети за кои сте нашле дека се наметливи?

- ☐ Не
- ☐ Да - кој? (ве молиме напишете броеви) _____

7. Ве молиме искористете го просторот подолу ако имате други коментари за прашањата:

8.4 Прилог 4

InTeQ – Inhaler technique Questionnaire – Прашалник за инхалациона техника

Учесник: _____

Дата: ____ден/____месец/____година

Овие прашања се однесуваат на тоа како до неодамна сте го користеле инхалаторот. Со цел да го разбереме Вашето искуство со терапијата, Ве молам да ги одговорите сите прашања. Нема точен и неточен одговор; ние сме заинтересирани за Вашето лично гледиште и искуство. Вашите одговори се доверливи, што значи дека тие што ќе ги прегледуваат нема да знаат дека одговорите се Ваши.

Луѓето може да ги користат инхалаторите на различни начини, зависно од нивните навики или како се чувствуваат во моментот. Во текот на последните 4 месеци, колку често ги имате направено следниве акции кога го користите Вашиот инхалатор?

		Секогаш	Често	Понекогаш	Ретко	Никогаш	Не се сеќавам
1	Издишувам потполно пред користење						
2	Ги затворам усните цврсто околу отворот на инхалаторот						
3	Вдишувам длабоко низ отворот на инхалаторот						
4	Го држам здивот најмалку 10 секунди после вдишување						
5	Издишувам многу бавно после употреба						

Во текот на последните 4 месеци, дали го користевте Вашиот инхалатор(и) со разделник?

Секогаш	Често	Понекогаш	Ретко	Никогаш

Ви благодарам за одговорите!

8.5 Прилог 5

Финален извештај за процесот на културна и јазична адаптација на InTeQ на македонски јазик

(документот е на англиски, како таков се прати на главните истражувачи)

Report of the process and results of the linguistic and cultural adaptation of the Inhaler Technique Questionnaire into Macedonian

For the linguistic and cultural adaptation of the Inhaler Technique Questionnaire from English to Macedonian we followed standardized methods. We considered the fact that the questionnaire will be administered to adults and adolescents through interviews.

1. Forward Translations:

Two professional bilingual translators independently conducted two forward translations (from English to Macedonian) with the goal of achieving conceptual equivalence rather than literal translation. Subsequently, an interdisciplinary team of researchers reached a consensus on a single, consolidated pre-final Macedonian version of Inhaler Technique Questionnaire without encountering significant issues (Table 1).

2. Cognitive Debriefing Patient Interviews:

Following this, cognitive debriefing interviews were conducted with 15 patients, each aged between 18-57 years. These patients independently self-administered and completed the Inhaler Technique Questionnaire. Subsequently, they participated in a semi-structured interview designed around the Inhaler Technique Questionnaire items and response choices. At the conclusion of the discussion, a general inquiry was posed regarding the instrument's comprehensiveness, completeness, and adequacy. The patients expressed their satisfaction with the Macedonian version of the Inhaler Technique Questionnaire, finding it to be both comprehensive and suitable in terms of its overall content, questions, and response options.

3. Backward Translation:

One backward translation (Macedonian to English) was conducted by a professional Native English translator. This more literal translation was then compared to the original English version and rated as following:

Rating A: identical content.

Rating B: minor differences caused by grammatical issues or cultural context.

Rating C: differences that should be corrected

The majority of items could be seamlessly back-translated and were confirmed to be content-identical. Meanwhile, a few items underwent cultural and linguistic adaptations to enhance their meaningfulness and ensure they sounded more idiomatic in the Macedonian language. Notably, none of the items received a "C" designation (Table 2).

DOCUMENT ATTACHMENTS:

- Table 1_Foward Translations and consensus_InTeQ
- Table 2_Comparison Forward_Backward_Original_ InTeQ
- Macedonian InTeQ, actual version

8.6 Прилог 6

MIS - A – Medication Intake Survey Asthma – Прашалник за внес на лекови

Тема	Прашања	Одговори
Рецепт	Кое е името на Вашата терапија?	Наведете ги лековите кои ги користите во терапијата (класа на лек, количина, дозирање при една инхалација во µg)
	Кога започнавте со земање на [напишете име на лек]?	Пред повеќе од 4 месеца / Во последните 4 месеца
	Ако трае последните 4 месеца: Кога точно?	Ако одговорот е да: пред недели/денови
	За терапии кои се анкетирани во претходна анкета ?	пред недели/денови
	Кога докторот Ви додал/ прекинал, во терапијата? За [напишете име на лек], колку инхалирања, колку пати на ден Ви препорача докторот да го земате?	пати/ не знам При секое користење по: инхалации при n (одредениот број) пати
Адхеренција	Вовед: Сега ќе Ви поставам прашања за тоа како до неодамна го имате користено Вашиот инхалатор (наведете име на лек _____). Разбирам дека некои луѓе, од различни причини, може некогаш да го користат инхалаторот повеќе или помалку. Затоа слободно може да ми кажете ако понекогаш не го користите Вашиот инхалатор, или го користите повеќе пати. Само Ве молам да ми ја кажете вистината, во ред?	
	Да започнеме со вчерашниот ден: Колку пати го користевте Вашиот [име на лек _____] инхалатор?	пати/ не знам
	Ако е ≥ 1: Колку инхалации превевте при секое користење?	При секое користење: инхалации при n (одредениот број) пати
	Во последните 7 дена (седмица), колку денови воопшто не го користевте [име на лек _____] инхалаторот, на пример бидејќи сте заборавиле или не сте сакале да го користите?	пати/ не знам

Ако е < 7 дена: Во деновите кога сте го користеле Вашиот [име на лекот] инхалатор последната недела колку денови го имате земано лекот точно како што е препишано од Вашиот лекар [како што е напишано во медицинската рецепта]?	пати/ не знам
Во текот на минатите 4 недели (минатиот месец), колку денови не го користевте вашиот [име на лек] инхалатор воопшто, на пример бидејќи сте заборавиле или не сте сакале да го користите?	денови/не знам
Во текот на последните 4 месеци, дали во било кое време престанавте да го користете [име на лек _____] инхалатор за недела дена или повеќе? На пример, Вашиот инхалатор завршил пред да добиете нова медицинска рецепта, или сте отишле на патување, или едноставно сте одлучиле да престанете да го користите на некое време?	Да/Не
Ако одговорот е да: Колку недели не го користевте? (заокружете)	Околу 1 недела → Околу 2 недели → Околу 3 недели → 3-4 недели → 1-2 месеци → 2-3 месеци → 3-4 месеци → не знам.
Во последните 4 месеци, дали имаше периоди кога сте го користеле Вашиот [име на лек _____] инхалатор повеќе од тоа што Ви има препишано Вашиот доктор?	Да/Не
Ако одговорот е да: Дали ја зголемивте дневната доза, или го користевте кога чувствувавте дека имате потреба, или двете? (итн.)	• Ја зголемив дневната доза (на ограничен временски период) Ако одговорот е да: Приближно колку пати? инхалации пати во тек на ден за денови/недели/месеци. • Го користив по потреба (повремено) Ако одговорот е да: Колку инхалации и колку пати? инхалации пати • Не знам

8.7 Прилог 7

Финален извештај за процесот на културна и јазична адаптација на MIS - A на македонски јазик

(документот е на англиски, како таков се прати на главните истражувачи)

Report of the process and results of the linguistic and cultural adaptation of the Medication Intake Survey-Asthma into Macedonian

For the linguistic and cultural adaptation of the Medication Intake Survey-Asthma from English to Macedonian we followed standardized methods. We considered the fact that the questionnaire will be administered to adults and adolescents through interviews.

1. Forward Translations:

Two professional bilingual translators independently conducted two forward translations (from English to Macedonian) with the goal of achieving conceptual equivalence rather than literal translation. Subsequently, an interdisciplinary team of researchers reached a consensus on a single, consolidated pre-final Macedonian version of MIS-A without encountering significant issues. (Table 1).

2. Cognitive Debriefing Patient Interviews:

Following this, cognitive debriefing interviews were conducted with 13 patients, each aged between 18-57 years. These patients independently self-administered and completed the MIS-A. Subsequently, they participated in a semi-structured interview designed around the MIS-A items and response choices. At the conclusion of the discussion, a general inquiry was posed regarding the instrument's comprehensiveness, completeness, and adequacy. The patients expressed their satisfaction with the Macedonian version of the MIS-A, finding it to be both comprehensive and suitable in terms of its overall content, questions, and response options.

3. Backward Translation:

One backward translation (Macedonian to English) was conducted by a professional Native English translator. This more literal translation was then compared to the original English version and rated as following:

Rating A: identical content.

Rating B: minor differences caused by grammatical issues or cultural context.

Rating C: differences that should be corrected

Most items could be seamlessly back-translated and were confirmed to be content-identical. Meanwhile, a few items underwent cultural and linguistic adaptations to enhance their meaningfulness and ensure they sounded more idiomatic in the Macedonian language. Notably, none of the items received a "C" designation. (Table 2.)

DOCUMENT ATTACHMENTS:

- Table 1_Foward Translations and consensus_MIS-A
- Table 2_Comparison Forward_Backward_Original_MIS-A
- Macedonian MIS-A, actual version

8.8 Прилог 8

Прашалник за квалитет на живот - EQ-5D-5L



Здравствен прашалник

**Верзија на македонски јазик за Република Северна
Македонија**

(Macedonian version for North Macedonia)

Под секое заглавие, со штиклирање означете ЕДНО квадратче за изјава која најдобро го опишува Вашето здравје ДЕНЕС.

ПОДВИЖНОСТ

- Немам проблеми со движењето ☐
- Имам мали проблеми со движењето ☐
- Имам умерени проблеми со движењето ☐
- Имам сериозни проблеми со движењето ☐
- Не можам да се движам ☐

ГРИЖА ЗА СЕБЕ

- Немам проблеми кога сам(а) се мијам или облекувам ☐
- Имам мали проблеми кога сам(а) се мијам или облекувам ☐
- Имам умерени проблеми кога сам(а) се мијам или облекувам ☐
- Имам сериозни проблеми кога сам(а) се мијам или облекувам ☐
- Не можам сам(а) да се мијам или облекувам ☐

ВООБИЧАЕНИ АКТИВНОСТИ *(пр. работење, учење, домашни обврски, семејни активности или активности во слободно време)*

- Немам проблеми при вршење на вообичаените активности ☐
- Имам мали проблеми при вршење на вообичаените активности ☐
- Имам умерени проблеми при вршење на вообичаените активности ☐
- Имам сериозни проблеми при вршење на вообичаените активности ☐
- Не можам да ги вршам вообичаените активности ☐

БОЛКА / ТЕГОБА

- Не чувствувам болка или тегоба ☐
- Чувствувам мала болка или тегоба ☐
- Чувствувам умерена болка или тегоба ☐
- Чувствувам јака болка или тегоба ☐
- Чувствувам многу силна болка или тегоба ☐

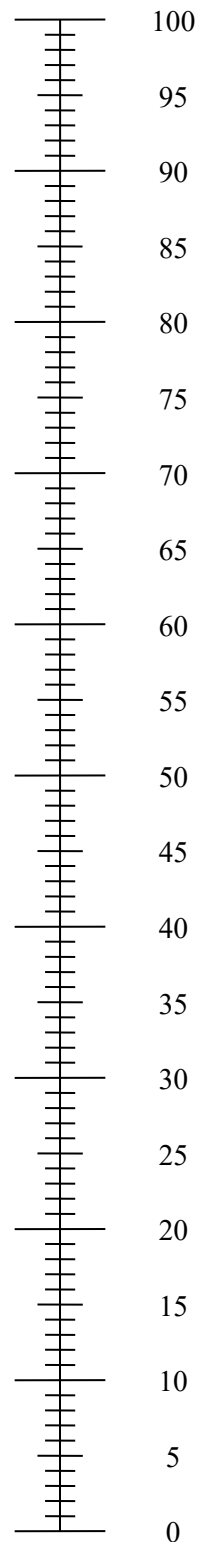
ВОЗНЕМИРЕНОСТ / ДЕПРЕСИЈА

- Не сум вознемирен(а) или депресивен(на) ☐
- Малку сум вознемирен(а) или депресивен(на) ☐
- Умерено сум вознемирен(а) или депресивен(на) ☐
- Сериозно сум вознемирен(а) или депресивен(на) ☐
- Многу сум вознемирен(а) или депресивен(на) ☐

- Би сакале да знаеме колку е добро или лошо Вашето здравје ДЕНЕС.
- Оваа скала е нумерирана од 0 до 100.
- 100 значи најдобро здравје што може да го замислите.
0 значи најлошо здравје што може да го замислите.
- Означете со X на скалата за да посочите каква е Вашата здравствена состојба ДЕНЕС.
- Сега, Ве молиме запишете го бројот што го означивте на скалата во квадратчето подолу.

ВАШЕТО ЗДРАВЈЕ ДЕНЕС =

Најдоброто здравје што
може да го замислите



Најлошото здравје што
може да го замислите

ПРАШАЛНИК ЗА КОНТРОЛА НА АСТМА (ACQ)

MACEDONIAN VERSION FOR MACEDONIA

© 2011
QOL TECHNOLOGIES LTD.



За понатамошни информации:

Elizabeth Jurziper, MCSP, MScProfessor
20 Marcuse Fields
Bosham, West Sussex PO18 8NA, England
Telephone: +441243 572124
Fax: +44 1243 573B8C
E-mail: juniper@qoltech.co.uk
Web: <http://www.qoltech.co.uk>

This translation has been made possible
through a grant from GLAXOSMITHKLINE
Translated By MAPI RESEARCH INSTITUTE
Senior Translator: Larisa Taseuska
(COMAC Medical Ltd.)

©Прашалникот за контрола на астма (ACQ) е заштитен со авторско право и сите права се задржани. Ниту еден дел од овој прашалник не може да биде продаден, изменет или умножен во било каква форма бездозвола на Elizabeth Jurziper во согласност со QOL Technologies Limited.

ACQ – Macedonia/ Macedonian – Version 20 Dec 11- Mapi institute

ПРАШАЛНИК ЗА КОНТРОЛА НА АСТМА (MACEDONIAN VERSION FOR
MACEDONIA)

Ве молиме одговорете на прашањата од 1 до 6.

Заокружете го бројот на одговорот кој најдобро го опишува начинот на кој се чувствувавте во текот на изминатите 7 дена.

1. Во текот на изминатите 7 дена, просечно, колку често во текот на ноќта се будевте поради вашата астма?

- 0 Никогаш
- 1 Речиси никогаш
- 2 Неколку пати
- 3 Повеќе пати
- 4 Многу пати
- 5 Голем број пати
- 6 Не можев да спијам поради астмата

2. Во текот на изминатите 7 дена, просечно, какви беа вашите симптоми на астма кога ќе се разбудевте наутро?

- 0 Немав симптоми
- 1 Многу благи симптоми
- 2 Благи симптоми
- 3 Умерени симптоми
- 4 Прилично сериозни симптоми
- 5 Сериози симптоми
- 6 Многу сериозни симптоми

3. Во текот на изминатите 7 дена, генерално, колку бевте ограничени во извршувањето на вашите активности Поради вашата астма?

- 0 Воопшто неограничени
- 1 Многу малку ограничени
- 2 Малку ограничени
- 3 Умерено ограничени
- 4 Многу ограничени
- 5 Екстремно ограничени
- 6 Тотално ограничени

4. Во текот на изминатите 7 дена, генерално, дали почувствувавте недостиг на воздух поради вашата астма?

- 0 Воопшто не
- 1 Многу малку
- 2 Малку
- 3 Умерено
- 4 Во добар дел
- 5 Во голем дел
- 6 Во многу голем дел

ИДЕНТИФИКАЦИЈА НА
ПАЦИЕНТОТ: _____

ДАТУМ: _____

5. Во текот на изминатите 7 дена, генерално, колкав дел од времето имавте свирење во градите?

- 0 Никогаш
- 1 Многу малку од времето
- 2 Малку од времето
- 3 Добар дел од времето
- 4 Голем дел од времето
- 5 Најголем дел од времето
- 6 цело време

6. Во текот на изминатите 7 дена, генерално, колку вдишувања/инхалации од кратко-делувачки бронходилататори (на пр. Ventolin) земавте секој ден вкупно? *(ако не сте сигурни како да го одговорите ова прашање ве молам побарајте помош)*

- 0 Николку
- 1 1-2 вдишувања/ инхалации повеќето денови
- 2 3-4 вдишувања/ инхалации повеќето денови
- 3 5-8 вдишувања/ инхалации повеќето денови
- 4 9-12 вдишувања/ инхалации повеќето денови
- 5 13-16 вдишувања/ инхалации повеќето денови
- 6 повеќе од 16 вдишувања / инхалации повеќето денови

Да го пополни член на медицинскиот персонал

пред бронходилататорен FEV1:0
1
Предвиден FEV1:2
3
Предвиден FEV1%:4
(Запишете ги актуелните вредности на линиите и заокружете го предвидениот FEV₁ % во следната колона) 5
6

95% Предвиден
95 – 90%
89 - 80%
79 – 70%
69 – 60%
59 – 50 %
< 50% предвиден

9. КОРИСТЕНА ЛИТЕРАТУРА (References)

- Aitken, M.L., & Gorokhovich, L. (2012). Advancing the Responsible Use of Medicines: Applying Levers for Change. *Health & the Economy eJournal*.
- Allemann, S. S., Nieuwlaat, R., van den Bemt, B. J., Hersberger, K. E., & Arnet, I. (2016). Matching Adherence Interventions to Patient Determinants Using the Theoretical Domains Framework. *Frontiers in pharmacology*, 7, 429.
- Anghel, L. A., Farcas, A. M., & Oprean, R. N. (2019). An overview of the common methods used to measure treatment adherence. *Medicine and pharmacy reports*, 92(2), 117–122.
- Asher, I., & Pearce, N. (2014). Global burden of asthma among children. *The international journal of tuberculosis and lung disease : the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease*, 18(11), 1269–1278.
- Asthma Society of Ireland. (2019a). *Over 300,000 people with asthma in Ireland are not using their*. Retrieved from <https://www.asthma.ie/news/over-300000-people-with-asthma-ireland-are-not-usingtheir->
- Azzi, E., Srour, P., Armour, C., Rand, C., & Bosnic-Anticevich, S. (2017). Practice makes perfect: self-reported adherence a positive marker of inhaler technique maintenance. *NPJ primary care respiratory medicine*, 27(1), 29.
- Babar, Z. U., Lessing, C., Mace, C., & Bissell, K. (2013). The availability, pricing and affordability of three essential asthma medicines in 52 low- and middle-income countries. *PharmacoEconomics*, 31(11), 1063–1082
- Bacon, S. L., Bouchard, A., Loucks, E. B., & Lavoie, K. L. (2009). Individual-level socioeconomic status is associated with worse asthma morbidity in patients with asthma. *Respiratory research*, 10(1), 125.
- Bae, S. G., Kam, S., Park, K. S., Kim, K. Y., Hong, N. S., Kim, K. S., Lee, Y. M., Lee, W. K., & Choe, M. S. (2016). Factors related to intentional and unintentional medication nonadherence in elderly patients with hypertension in rural community. *Patient preference and adherence*, 10, 1979–1989.
- Bahadori, K., Doyle-Waters, M. M., Marra, C., Lynd, L., Alasaly, K., Swiston, J., & FitzGerald, J. M. (2009). Economic burden of asthma: a systematic review. *BMC pulmonary medicine*, 9, 24.
- Baldacci, S., Simoni, M., Maio, S., Angino, A., Martini, F., Sarno, G., Cerrai, S., Silvi, P., Pala, A. P., Bresciani, M., Paggiaro, P., Viegi, G., & ARGA Collaborative Group (2019). Prescriptive adherence to GINA guidelines and asthma control: An Italian cross sectional study in general practice. *Respiratory medicine*, 146, 10–17.

- Banning M. (2008). A review of clinical decision making: models and current research. *Journal of clinical nursing*, 17(2), 187–195.
- Barnes P. J. (2010). Inhaled Corticosteroids. *Pharmaceuticals (Basel, Switzerland)*, 3(3), 514–540.
- Barnes, P. J., Szefler, S. J., Reddel, H. K., & Chipps, B. E. (2019). Symptoms and perception of airway obstruction in asthmatic patients: Clinical implications for use of reliever medications. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 144(5), 1180–1186.
- Basu, S., Garg, S., Sharma, N., & Singh, M. M. (2019). Improving the assessment of medication adherence: Challenges and considerations with a focus on low-resource settings. *Tzu chi medical journal*, 31(2), 73–80.
- Bateman, E. D., Harrison, T. W., Quirce, S., Reddel, H. K., Buhl, R., Humbert, M., Jenkins, C. R., Peterson, S., Ostlund, O., O'Byrne, P. M., Sears, M. R., & Eriksson, G. S. (2011). Overall asthma control achieved with budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy for patients on different treatment steps. *Respiratory research*, 12(1), 38.
- Bateman, E. D., Reddel, H. K., O'Byrne, P. M., Barnes, P. J., Zhong, N., Keen, C., Jorup, C., Lamarca, R., Siwek-Posluszna, A., & FitzGerald, J. M. (2018). As-Needed Budesonide-Formoterol versus Maintenance Budesonide in Mild Asthma. *The New England journal of medicine*, 378(20), 1877–1887.
- Beasley, R., Holliday, M., Reddel, H. K., Braithwaite, I., Ebmeier, S., Hancox, R. J., Harrison, T., Houghton, C., Oldfield, K., Papi, A., Pavord, I. D., Williams, M., Weatherall, M., & Novel START Study Team (2019). Controlled Trial of Budesonide-Formoterol as Needed for Mild Asthma. *The New England journal of medicine*, 380(21), 2020–2030.
- Benjamin R. M. (2012). Medication adherence: helping patients take their medicines as directed. *Public health reports (Washington, D.C. : 1974)*, 127(1), 2–3.
- Bhattarai, A., Shakya, R., & Bista, D. (2024). Impact of Pharmacist-Led Intervention on Adherence to Inhalers, Inhalation Technique, and Disease Control Among Asthma/COPD Patients in a Resource Limited Center: An Interventional Study. *Patient Preference and Adherence*, 18, 1395–1408.
- Bhattacharya, D., Brown, T. J., Clark, A. B., Dima, A. L., Easthall, C., Taylor, N., & Li, Z. (2023). Validation of the Identification of Medication Adherence Barriers Questionnaire (IMAB-Q); a Behavioural Science-Underpinned Tool for Identifying Non-Adherence and Diagnosing an Individual's Barriers to Adherence. *Patient preference and adherence*, 17, 2991–3000.
- Boccuti, L., Celano, M., Geller, R. J., & Phillips, K. M. (1996). Development of a scale to measure children's metered-dose inhaler and spacer technique. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 77(3), 217–221.

- Bosnic-Anticevich, S. Z., Cvetkovski, B., Azzi, E. A., Srouf, P., Tan, R., & Kritikos, V. (2018). Identifying Critical Errors: Addressing Inhaler Technique in the Context of Asthma Management. *Pulmonary therapy*, 4(1), 1–12.
- Bosnic-Anticevich, S. Z., Sinha, H., So, S., & Reddel, H. K. (2010). Metered-dose inhaler technique: the effect of two educational interventions delivered in community pharmacy over time. *The Journal of asthma : official journal of the Association for the Care of Asthma*, 47(3), 251–256.
- Brady, A. M. (2016). An evaluation of asthma education project targeting the Traveller and Roma community. *Health Education Journal*, 75(4), 396–408.
- Braido F. (2013). Failure in asthma control: reasons and consequences. *Scientifica*, 2013, 549252.
- Braido, F. C.-A. (2016). “Trying, but failing”—the role of inhaler technique and mode of delivery in respiratory medication adherence. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 4(5), 823–832.
- British Thoracic Society. (2019). BTS/SIGN British Guideline on the Management of Asthma. Retrieved from <https://www.brit-thoracic.org.uk/quality-improvement/guidelines/asthma/>
- Brown, M. T., & Bussell, J. K. (2011). Medication adherence: WHO cares?. *Mayo Clinic proceedings*, 86(4), 304–314.
- Buelo, A., McLean, S., Julious, S., Flores-Kim, J., Bush, A., Henderson, J., Paton, J. Y., Sheikh, A., Shields, M., Pinnock, H., & ARC Group (2018). At-risk children with asthma (ARC): a systematic review. *Thorax*, 73(9), 813–824.
- Burkhart, P. V., & Sabaté, E. (2003). Adherence to long-term therapies: evidence for action. *Journal of nursing scholarship : an official publication of Sigma Theta Tau International Honor Society of Nursing*, 35(3), 207.
- Canino, G., McQuaid, E. L., & Rand, C. S. (2009). Addressing asthma health disparities: a multilevel challenge. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 123(6), 1209–1219.
- Cates, C. J., & Karner, C. (2013). Combination formoterol and budesonide as maintenance and reliever therapy versus current best practice (including inhaled steroid maintenance), for chronic asthma in adults and children. *The Cochrane database of systematic reviews*, 2013(4), CD007313.
- Chan, A. H. Y., Cooper, V., Lycett, H., & Horne, R. (2020). Practical Barriers to Medication Adherence: What Do Current Self- or Observer-Reported Instruments Assess?. *Frontiers in pharmacology*, 11, 572.
- Chapman, K. R., An, L., Bosnic-Anticevich, S., Campomanes, C. M., Espinosa, J., Jain, P., Lavoie, K. L., Li, J., & Butta, A. K. (2021). Asthma patients' and physicians' perspectives on the burden and management of asthma. *Respiratory medicine*, 186, 106524.

- Chen, S.-H., Yin, T. J. C., & Huang, J.-L. (2002). An exploration of the skills needed for inhalation therapy in schoolchildren with asthma in Taiwan. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 89(3), 311–315.
- Chhabra S. K. (2015). Clinical application of spirometry in asthma: Why, when and how often?. *Lung India : official organ of Indian Chest Society*, 32(6), 635–637.
- Chrystyn, H., van der Palen, J., Sharma, R., Barnes, N., Delafont, B., Mahajan, A., & Thomas, M. (2017). Device errors in asthma and COPD: systematic literature review and meta-analysis. *NPJ primary care respiratory medicine*, 27(1), 22.
- Clifford, S., Barber, N., & Horne, R. (2008). Understanding different beliefs held by adherers, unintentional nonadherers, and intentional nonadherers: application of the Necessity-Concerns Framework. *Journal of psychosomatic research*, 64(1), 41–46.
- Cloutier, M. M., Salo, P. M., Akinbami, L. J., Cohn, R. D., Wilkerson, J. C., Diette, G. B., Williams, S., Elward, K. S., Mazurek, J. M., Spinner, J. R., Mitchell, T. A., & Zeldin, D. C. (2018). Clinician Agreement, Self-Efficacy, and Adherence with the Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. *The journal of allergy and clinical immunology. In practice*, 6(3), 886–894.e4.
- Crompton G. (2006). A brief history of inhaled asthma therapy over the last fifty years. *Primary care respiratory journal : journal of the General Practice Airways Group*, 15(6), 326–331.
- Cruchinho, P., López-Franco, M. D., Capelas, M. L., Almeida, S., Bennett, P. M., Miranda da Silva, M., Teixeira, G., Nunes, E., Lucas, P., Gaspar, F., & Handovers4SafeCare (2024). Translation, Cross-Cultural Adaptation, and Validation of Measurement Instruments: A Practical Guideline for Novice Researchers. *Journal of multidisciplinary healthcare*, 17, 2701–2728.
- Cruz, Á. A., Stelmach, R., & Ponte, E. V. (2017). Asthma prevalence and severity in low-resource communities. *Current opinion in allergy and clinical immunology*, 17(3), 188–193.
- Cruz, Á. A., Barile, S., Nudo, E., Brogelli, L., Guller, P., & Papi, A. (2021). ICS/formoterol in the management of asthma in the clinical practice of pulmonologists: an international survey on GINA strategy. *Asthma research and practice*, 7(1), 1.
- Cutler, R. L., Fernandez-Llimos, F., Frommer, M., Benrimoj, C., & Garcia-Cardenas, V. (2018). Economic impact of medication non-adherence by disease groups: a systematic review. *BMJ open*, 8(1), e016982.
- De las Cuevas C. (2011). Towards a clarification of terminology in medicine taking behavior: compliance, adherence and concordance are related although different terms with different uses. *Current clinical pharmacology*, 6(2), 74–77.
- de Achaval, S., & Suarez-Almazor, M. E. (2010). Treatment adherence to disease-modifying antirheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis and systemic

- lupus erythematosus. *International journal of clinical rheumatology*, 5(3), 313–326.
- Dekhuijzen, P. N., Vincken, W., Virchow, J. C., Roche, N., Agusti, A., Lavorini, F., van Aalderen, W. M., & Price, D. (2013). Prescription of inhalers in asthma and COPD: towards a rational, rapid and effective approach. *Respiratory medicine*, 107(12), 1817–1821.
- Demonceau, J., Ruppard, T., Kristanto, P., Hughes, D. A., Fargher, E., Kardas, P., De Geest, S., Dobbels, F., Lewek, P., Urquhart, J., Vrijens, B., & ABC project team (2013). Identification and assessment of adherence-enhancing interventions in studies assessing medication adherence through electronically compiled drug dosing histories: a systematic literature review and meta-analysis. *Drugs*, 73(6), 545–562.
- Dharmage, S. C., Perret, J. L., & Custovic, A. (2019). Epidemiology of Asthma in Children and Adults. *Frontiers in pediatrics*, 7, 246.
- DiMatteo, M. R., Giordani, P. J., Lepper, H. S., & Croghan, T. W. (2002). Patient adherence and medical treatment outcomes: a meta-analysis. *Medical care*, 40(9), 794–811.
- Dima, A. L., van Ganse, E., Laforest, L., Texier, N., de Bruin, M., & The Astro-Lab Group (2017). Measuring medication adherence in asthma: Development of a novel self-report tool. *Psychology & health*, 32(10), 1288–1307.
- Dima, A. L., van Ganse, E., Stadler, G., & de Bruin, M. (2019). Does adherence to inhaled corticosteroids predict asthma-related outcomes over time? A cohort study. *European Respiratory Journal*, 54(6), 1900901.
- Dolce, J. M., Spitzer, W. O., & Papsdorf, W. (1991). Compliance with medical regimens: A review of the literature. *Medical Care*, 29(12), 1123–1145.
- Dunbar-Jacob, J., & Mortimer-Stephens, M. K. (2001). Treatment adherence in chronic disease. *Journal of clinical epidemiology*, 54 Suppl 1, S57–S60.
- Eakin, M. N., & Rand, C. S. (2012). Improving patient adherence with asthma self-management practices: what works?. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*, 109(2), 90–92.
- Elbeddini, A., Wen, C. X., Tayefehchamani, Y., & To, A. (2020). Mental health issues impacting pharmacists during COVID-19. *Journal of Pharmaceutical Policy and Practice*, 13, 46.
- Enilari, O., & Sinha, S. (2019). The Global Impact of Asthma in Adult Populations. *Annals of global health*, 85(1), 2.
- EuroQol Group (1990). EuroQol--a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health policy (Amsterdam, Netherlands)*, 16(3), 199–208.

- Ernst, P., Spitzer, W. O., Suissa, S., Cockcroft, D., Habbick, B., Horwitz, R. I., Boivin, J. F., McNutt, M., & Buist, A. S. (1992). Risk of fatal and near-fatal asthma in relation to inhaled corticosteroid use. *JAMA*, 268(24), 3462–3464.
- Exarchos, K. P., Rovina, N., Krommidas, G., Latsios, D., Gogali, A., & Kostikas, K. (2022). Adherence and quality of life assessment in patients with asthma treatment with budesonide/formoterol via the Elpenhaler device: the COMPLETE study. *BMC pulmonary medicine*, 22(1), 254.
- Farmer K. C. (1999). Methods for measuring and monitoring medication regimen adherence in clinical trials and clinical practice. *Clinical therapeutics*, 21(6), 1074–1073.
- Ferner, R. E. (2013). Laughter and MIRTH (Methodical Investigation of Risibility, Therapeutic and Harmful): Narrative synthesis. *BMJ: British Medical Journal*, 347.
- Ferrante, G., & La Grutta, S. (2018). The Burden of Pediatric Asthma. *Frontiers in pediatrics*, 6, 186.
- Fischer, M. A., Choudhry, N. K., Brill, G., Avorn, J., Schneeweiss, S., Hutchins, D., Liberman, J. N., Brennan, T. A., & Shrank, W. H. (2011). Trouble getting started: predictors of primary medication nonadherence. *The American journal of medicine*, 124(11), 1081.e9–1081.e1.081E22.
- Forbes, C. A., Deshpande, S., Sorio-Vilela, F., Kutikova, L., Duffy, S., Gouni-Berthold, I., & Hagström, E. (2018). A systematic literature review comparing methods for the measurement of patient persistence and adherence. *Current medical research and opinion*, 34(9), 1613–1625.
- Frey, U., Brodbeck, T., Majumdar, A., Taylor, D. R., Town, G. I., Silverman, M., & Suki, B. (2005). Risk of severe asthma episodes predicted from fluctuation analysis of airway function. *Nature*, 438(7068), 667–670.
- Fuseini, H., & Newcomb, D. C. (2017). Mechanisms Driving Gender Differences in Asthma. *Current allergy and asthma reports*, 17(3), 19.
- Gagnier, J. J., Lai, J., Mokkink, L. B., & Terwee, C. B. (2021). COSMIN reporting guideline for studies on measurement properties of patient-reported outcome measures. *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*, 30(8), 2197–2218.
- Garfield, S., Clifford, S., Eliasson, L., Barber, N., & Willson, A. (2011). Suitability of measures of self-reported medication adherence for routine clinical use: a systematic review. *BMC medical research methodology*, 11, 149.
- García-Cárdenas, V., Sabater-Hernández, D., Kenny, P., Martínez-Martínez, F., Faus, M. J., & Benrimoj, S. I. (2013). Effect of a pharmacist intervention on asthma control. A cluster randomised trial. *Respiratory medicine*, 107(9), 1346–1355.

- Gesinde, B., & Harry, S. (2018). The use of motivational interviewing in improving medication adherence for individuals with asthma: a systematic review. *Perspectives in public health*, 138(6), 329–335.
- Global Asthma Report. (2018). *The Global Asthma Report 2018*. Retrieved from <https://www.globalasthmareport.org/2018/index.html>
- Global Initiative for Asthma (GINA). (2019). *Global Strategy for Asthma Management and Prevention*. Retrieved from <https://ginasthma.org/>
- Global Initiative for Asthma (GINA). (2020). *Global Strategy for Asthma Management and Prevention*. Retrieved from <https://ginasthma.org/>
- Global Initiative for Asthma (GINA). (2021). *Global Strategy for Asthma Management and Prevention*. Retrieved from <https://ginasthma.org/>
- Global Initiative for Asthma (GINA). (2023). *Global Strategy for Asthma Management and Prevention*. Retrieved from https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2023/07/GINA-2023-Full-report-23_07_06-WMS.pdf
- Global Initiative for Asthma (GINA). (2024). *Global strategy for Asthma Management and Prevention*. Retrieved from <https://ginasthma.org/>
- Global Initiative for Asthma (GINA). (2025). *Global strategy for Asthma Management and Prevention*. Retrieved from <https://ginasthma.org/>
- Giraud, V., & Roche, N. (2002). Misuse of corticosteroid metered-dose inhaler is associated with decreased asthma stability. *The European respiratory journal*, 19(2), 246–251.
- Gillette, C., Rockich-Winston, N., Kuhn, J. A., Flesher, S., & Shepherd, M. (2016). *Inhaler technique in children with asthma: A systematic review*. *Academic Pediatrics*, 16(7), 605–615.
- Gruffydd-Jones, K., Thomas, M., Roman-Rodríguez, M., Infantino, A., FitzGerald, J. M., Pavord, I., Haddon, J. M., Elsasser, U., & Vogelberg, C. (2019). Asthma impacts on workplace productivity in employed patients who are symptomatic despite background therapy: a multinational survey. *Journal of asthma and allergy*, 12, 183–194.
- Gullach, A. J., Risgaard, B., Lynge, T. H., Jabbari, R., Glinge, C., Haunsø, S., Backer, V., Winkel, B. G., & Tfelt-Hansen, J. (2015). Sudden death in young persons with uncontrolled asthma--a nationwide cohort study in Denmark. *BMC pulmonary medicine*, 15, 35.
- Hansen, R. A., Kim, M. M., Song, L., Tu, W., Wu, J., & Murray, M. D. (2009). Comparison of methods to assess medication adherence and classify nonadherence. *The Annals of pharmacotherapy*, 43(3), 413–422.
- Hardy, J., Baggott, C., Fingleton, J., Reddel, H. K., Hancox, R. J., Harwood, M., Corin, A., Sparks, J., Hall, D., Sabbagh, D., Mane, S., Vohlidkova, A., Martindale, J., Williams, M., Shirtcliffe, P., Holliday, M., Weatherall, M., Beasley, R., &

- PRACTICAL study team (2019). Budesonide-formoterol reliever therapy versus maintenance budesonide plus terbutaline reliever therapy in adults with mild to moderate asthma (PRACTICAL): a 52-week, open-label, multicentre, superiority, randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*, 394(10202), 919–928.
- Hayden, J. C., & Parkin, R. (2020). The challenges of COVID-19 for community pharmacists and opportunities for the future. *Irish journal of psychological medicine*, 37(3), 198–203.
- Haynes, R. B., Ackloo, E., Sahota, N., McDonald, H. P., & Yao, X. (2008). Interventions for enhancing medication adherence. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (2), CD000011.
- Hekking, P. W., Wener, R. R., Amelink, M., Zwinderman, A. H., Bouvy, M. L., & Bel, E. H. (2015). The prevalence of severe refractory asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 135(4), 896–902.
- Horne, R., & Weinman, J. (2005). *Concordance, adherence and compliance in medicine taking*. UK: National Co-ordinating Centre for NHS Service Delivery and Organisation R&D, 1–309.
- Jia, X., Zhou, S., Luo, D., Zhao, X., Zhou, Y., & Cui, Y. M. (2020). Effect of pharmacist-led interventions on medication adherence and inhalation technique in adult patients with asthma or COPD: A systematic review and meta-analysis. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*, 45(5), 904–917.
- Jorup, C., Lythgoe, D., & Bisgaard, H. (2018). Budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy in adolescent patients with asthma. *The European respiratory journal*, 51(1), 1701688.
- Juniper, E. F., O'Byrne, P. M., Guyatt, G. H., Ferrie, P. J., & King, D. R. (1999). Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. *The European respiratory journal*, 14(4), 902–907.
- Kang, J. S., & Lee, M. H. (2009). Overview of therapeutic drug monitoring. *The Korean journal of internal medicine*, 24(1), 1–10.
- Kaplan, A., Szeffler, S. J., & Halpin, D. M. G. (2020). Impact of comorbid conditions on asthmatic adults and children. *NPJ primary care respiratory medicine*, 30(1), 36.
- Karve, S., Cleves, M. A., Helm, M., Hudson, T. J., West, D. S., & Martin, B. C. (2009). Good and poor adherence: optimal cut-point for adherence measures using administrative claims data. *Current medical research and opinion*, 25(9), 2303–2310.
- Kearns, N., Maijers, I., Harper, J., Beasley, R., & Weatherall, M. (2020). Inhaled Corticosteroids in Acute Asthma: A Systemic Review and Meta-Analysis. *The journal of allergy and clinical immunology. In practice*, 8(2), 605–617.e6.

- Kennedy, I. (2022). Sample Size Determination in Test-Retest and Cronbach Alpha Reliability Estimates. *Br. J. Contem. Educ.* , 2, 17–29.
- Kew, K. M., Karner, C., Mindus, S. M., & Ferrara, G. (2013). Combination formoterol and budesonide as maintenance and reliever therapy versus combination inhaler maintenance for chronic asthma in adults and children. *The Cochrane database of systematic reviews*, 2013(12), CD009019.
- Knittle, K., Nurmi, J., Crutzen, R., Hankonen, N., Beattie, M., & Dombrowski, S. U. (2018). How can interventions increase motivation for physical activity? A systematic review and meta-analysis. *Health psychology review*, 12(3), 211–230.
- Krueger, P. M., & Chang, V. W. (2005). Being poor and coping with health problems: health behaviors and health care utilization among the economically disadvantaged. *Journal of Health Care for the Poor and Underserved*, 16(3), 539–555.
- Khoiry, Q. A., Alfian, S. D., van Boven, J. F. M., & Abdulah, R. (2023). Self-reported medication adherence instruments and their applicability in low-middle income countries: a scoping review. *Frontiers in public health*, 11, 1104510.
- Kocks, J. W. H., Chrystyn, H., van der Palen, J., Thomas, M., Yates, L., Landis, S. H., Driessen, M. T., Gokhale, M., Sharma, R., & Molimard, M. (2018). Systematic review of association between critical errors in inhalation and health outcomes in asthma and COPD. *NPJ primary care respiratory medicine*, 28(1), 43.
- Kwan, Y. H., Weng, S. D., Loh, D. H. F., Phang, J. K., Oo, L. J. Y., Blalock, D. V., Chew, E. H., Yap, K. Z., Tan, C. Y. K., Yoon, S., Fong, W., Østbye, T., Low, L. L., Bosworth, H. B., & Thumboo, J. (2020). Measurement Properties of Existing Patient-Reported Outcome Measures on Medication Adherence: Systematic Review. *Journal of medical Internet research*, 22(10), e19179.
- Kynnyk, J. A., Mastronarde, J. G., & McCallister, J. W. (2011). Asthma, the sex difference. *Current opinion in pulmonary medicine*, 17(1), 6–11.
- Lam, W. Y., & Fresco, P. (2015). Medication Adherence Measures: An Overview. *BioMed research international*, 2015, 217047
- Larsson, K., Ställberg, B., Lisspers, K., Telg, G., Johansson, G., Thuresson, M., & Janson, C. (2018). Prevalence and management of severe asthma in primary care: an observational cohort study in Sweden (PACEHR). *Respiratory research*, 19(1), 12.
- Lavorini, F., Magnan, A., Dubus, J. C., Voshaar, T., Corbetta, L., Broeders, M., Dekhuijzen, R., Sanchis, J., Viejo, J. L., Barnes, P., Corrigan, C., Levy, M., & Crompton, G. K. (2008). Effect of incorrect use of dry powder inhalers on management of patients with asthma and COPD. *Respiratory medicine*, 102(4), 593–604.

- Lehane, E., & McCarthy, G. (2007). Intentional and unintentional medication non-adherence: a comprehensive framework for clinical research and practice? A discussion paper. *International journal of nursing studies*, 44(8), 1468–1477.
- Levy, M. L., Dekhuijzen, P. N., Barnes, P. J., Broeders, M., Corrigan, C. J., Chawes, B. L., Corbetta, L., Dubus, J. C., Hausen, T., Lavorini, F., Roche, N., Sanchis, J., Usmani, O. S., Viejo, J., Vincken, W., Voshaar, T., Crompton, G. K., & Pedersen, S. (2016). Inhaler technique: facts and fantasies. A view from the Aerosol Drug Management Improvement Team (ADMIT). *NPJ primary care respiratory medicine*, 26, 16017.
- Li, Z., Leite, W. L., Thompson, L. A., Gross, H. E., Shenkman, E. A., Reeve, B. B., DeWalt, D. A., & Huang, I. C. (2017). Determinants of longitudinal health-related quality-of-life change in children with asthma from low-income families: a report from the PROMIS® Pediatric Asthma Study. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*, 47(3), 383–394.
- Liang, T. Z., & Chao, J. H. (2025). *Inhaled corticosteroids*. In StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. Updated 2023 May 8. Available from:
- Lizano-Barrantes, C., Garin, O., Dima, A. L., van Ganse, E., de Bruin, M., Belhassen, M., Mayoral, K., Pont, À., & Ferrer, M. (2022). The Inhaler Technique Questionnaire (InTeQ): Development and Validation of a Brief Patient-Reported Measure. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(5), 2591.
- Lizano-Barrantes, C., Garin, O., Mayoral, K., Dima, A. L., Pont, A., Caballero-Rabasco, M. A., Praena-Crespo, M., Valdesoiro-Navarrete, L., Guerra, M. T., Bercedo-Sanz, A., & Ferrer, M. (2024). Impact of treatment adherence and inhalation technique on asthma outcomes of pediatric patients: A longitudinal study. *Frontiers in Pharmacology*, 15, 1340255.
- Lötsch, F., Auer-Hackenberg, L., Groger, M., Rehman, K., Morrison, V., Holmes, E., Parveen, S., Plumpton, C., Clyne, W., de Geest, S., Dobbels, F., Vrijens, B., Kardas, P., Hughes, D., & Ramharter, M. (2015). Adherence of patients to long-term medication: a cross-sectional study of antihypertensive regimens in Austria. *Wiener klinische Wochenschrift*, 127(9-10), 379–384.
- Lougheed M. D. (2007). Variability in asthma: symptom perception, care, and outcomes. *Canadian journal of physiology and pharmacology*, 85(1), 149–154.
- Malhotra, S., Karan, R. S., Pandhi, P., & Jain, S. (2001). Drug related medical emergencies in the elderly: role of adverse drug reactions and non-compliance. *Postgraduate medical journal*, 77(913), 703–707.
- Masoli, M., Fabian, D., Holt, S., Beasley, R., & Global Initiative for Asthma (GINA) Program (2004). The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. *Allergy*, 59(5), 469–478.

- Mes, M. A., Katzer, C. B., Chan, A. H. Y., Wileman, V., Taylor, S. J. C., & Horne, R. (2018). Pharmacists and medication adherence in asthma: A systematic review and meta-analysis. *European Respiratory Journal*, 52(2), 1800485.
- McCarthy R. (1998). The price you pay for the drug not taken. *Business and health*, 16(10), 27–33.
- McIvor, A., & Kaplan, A. (2020). A call to action for improving clinical outcomes in patients with asthma. *NPJ primary care respiratory medicine*, 30(1), 54.
- Melani, A. S., Bonavia, M., Cilenti, V., Cinti, C., Lodi, M., Martucci, P., Serra, M., Scichilone, N., Sestini, P., Aliani, M., Neri, M., & Gruppo Educazionale Associazione Italiana Pneumologi Ospedalieri (2011). Inhaler mishandling remains common in real life and is associated with reduced disease control. *Respiratory medicine*, 105(6), 930–938.
- Michie, S., Abraham, C., Whittington, C., McAteer, J., & Gupta, S. (2009). Effective techniques in healthy eating and physical activity interventions: a meta-regression. *Health psychology : official journal of the Division of Health Psychology, American Psychological Association*, 28(6), 690–701.
- Miles, C., Arden-Close, E., Thomas, M., Bruton, A., Yardley, L., Hankins, M., & Kirby, S. E. (2017). Barriers and facilitators of effective self-management in asthma: systematic review and thematic synthesis of patient and healthcare professional views. *NPJ primary care respiratory medicine*, 27(1), 57.
- Miller, M. K., Lee, J. H., Miller, D. P., Wenzel, S. E., & TENOR Study Group (2007). Recent asthma exacerbations: a key predictor of future exacerbations. *Respiratory medicine*, 101(3), 481–489.
- Milligan, K. L., Matsui, E., & Sharma, H. (2016). Asthma in Urban Children: Epidemiology, Environmental Risk Factors, and the Public Health Domain. *Current allergy and asthma reports*, 16(4), 33.
- Mogre, V., Johnson, N. A., Tzelepis, F., Shaw, J. E., & Paul, C. (2019). A systematic review of adherence to diabetes self-care behaviours: Evidence from low- and middle-income countries. *Journal of advanced nursing*, 75(12), 3374–3389.
- Moraes, T. J., Sears, M. R., & Subbarao, P. (2018). Epidemiology of Asthma and Influence of Ethnicity. *Seminars in respiratory and critical care medicine*, 39(1), 3–11.
- Morrissey, E. C., Durand, H., Nieuwlaat, R., Navarro, T., Haynes, R. B., Walsh, J. C., & Molloy, G. J. (2017). Effectiveness and content analysis of interventions to enhance medication adherence and blood pressure control in hypertension: A systematic review and meta-analysis. *Psychology & health*, 32(10), 1195–1232.
- Moullec, G., Gour-Provencal, G., Bacon, S. L., Campbell, T. S., & Lavoie, K. L. (2012). Efficacy of interventions to improve adherence to inhaled corticosteroids in

- adult asthmatics: impact of using components of the chronic care model. *Respiratory medicine*, 106(9), 1211–1225.
- Müller, S., Kohlmann, T., & Wilke, T. (2015). Validation of the Adherence Barriers Questionnaire - an instrument for identifying potential risk factors associated with medication-related non-adherence. *BMC Health Services Research*, 15, 153.
- Nathan, R. A., Sorkness, C. A., Kosinski, M., Schatz, M., Li, J. T., Marcus, P., Murray, J. J., & Pendergraft, T. B. (2004). Development of the asthma control test: a survey for assessing asthma control. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 113(1), 59–65.
- Nguyen, T. T., Truong, M. T. X., Lam, D. N., Le, T. T. T., Vi, M. T., Tran, T. M., Vo, T. P. M., Pham, S. T., Tran, B. L. T., Nguyen, T., & Nguyen, L. V. (2023). Effect of pharmacist-led interventions on medication adherence among Vietnamese patients with asthma: A randomized controlled trial. *Advances in Respiratory Medicine*, 91(3), 254–267.
- Nielsen, J. Ø., Shrestha, A. D., Neupane, D., & Kallestrup, P. (2017). Non-adherence to anti-hypertensive medication in low- and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis of 92443 subjects. *Journal of human hypertension*, 31(1), 14–21.
- Nieuwlaat, R., Wilczynski, N., Navarro, T., Hobson, N., Jeffery, R., Keenanasseril, A., Agoritsas, T., Mistry, N., Iorio, A., Jack, S., Sivaramalingam, B., Iserman, E., Mustafa, R. A., Jedraszewski, D., Cotoi, C., & Haynes, R. B. (2014). Interventions for enhancing medication adherence. *The Cochrane database of systematic reviews*, 2014(11), CD000011.
- Normansell, R., Kew, K. M., & Stovold, E. (2017). Interventions to improve adherence to inhaled steroids for asthma. *The Cochrane database of systematic reviews*, 4(4), CD012226.
- Nunes, C., Pereira, A. M., & Morais-Almeida, M. (2017). Asthma costs and social impact. *Asthma research and practice*, 3, 1
- Nwaru, B. I., Ekström, M., Hasvold, P., Wiklund, F., Telg, G., & Janson, C. (2020). Overuse of short-acting β_2 -agonists in asthma is associated with increased risk of exacerbation and mortality: a nationwide cohort study of the global SABINA programme. *The European respiratory journal*, 55(4), 1901872.
- O'Byrne, P. M., FitzGerald, J. M., Bateman, E. D., Barnes, P. J., Zhong, N., Keen, C., Jorup, C., Lamarca, R., Ivanov, S., & Reddel, H. K. (2018). Inhaled Combined Budesonide-Formoterol as Needed in Mild Asthma. *The New England journal of medicine*, 378(20), 1865–1876.
- Osborne, M. L., Pedula, K. L., O'Hollaren, M., Ettinger, K. M., Stibolt, T., Buist, A. S., & Vollmer, W. M. (2007). Assessing future need for acute care in adult asthmatics: the Profile of Asthma Risk Study: a prospective health maintenance organization-based study. *Chest*, 132(4), 1151–1161.

- Osterberg, L., & Blaschke, T. (2005). Adherence to medication. *The New England journal of medicine*, 353(5), 487–497
- Papaioannou, A. I., Kostikas, K., Zervas, E., Kolilekas, L., Papiris, S., & Gaga, M. (2015). Control of asthma in real life: still a valuable goal?. *European respiratory review : an official journal of the European Respiratory Society*, 24(136), 361–369.
- Papi, A., Corradi, M., Pigeon-Francisco, C., Baronio, R., Siergiejko, Z., Petruzzelli, S., Fabbri, L. M., & Rabe, K. F. (2013). Beclometasone-formoterol as maintenance and reliever treatment in patients with asthma: a double-blind, randomised controlled trial. *The Lancet. Respiratory medicine*, 1(1), 23–31.
- Papi, A., Ryan, D. A., Soriano, J. B., Chrystyn, H., Bjermer, L., Rodríguez-Roisin, R., Dolovich, M. B., Harris, M., Wood, L., Batsiou, M., Thornhill, S. I., & Price, D. B. (2018). Relationship of inhaled corticosteroid adherence to asthma exacerbations in patients with moderate-to-severe asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 6(6), 1989–1998.e3.
- Patel, M., Pilcher, J., Pritchard, A., Perrin, K., Travers, J., Shaw, D., Holt, S., Harwood, M., Black, P., Weatherall, M., Beasley, R., & SMART Study Group (2013). Efficacy and safety of maintenance and reliever combination budesonide-formoterol inhaler in patients with asthma at risk of severe exacerbations: a randomised controlled trial. *The Lancet. Respiratory medicine*, 1(1), 32–42.
- Pignataro, F. S., Bonini, M., Forgione, A., Melandri, S., & Usmani, O. S. (2017). Asthma and gender: The female lung. *Pharmacological research*, 119, 384–390.
- Pinnock H. (2015). Supported self-management for asthma. *Breathe (Sheffield, England)*, 11(2), 98–109.
- Presseau, J., Ivers, N. M., Newham, J. J., Knittle, K., Danko, K. J., & Grimshaw, J. M. (2015). Using a behaviour change techniques taxonomy to identify active ingredients within trials of implementation interventions for diabetes care. *Implementation science : IS*, 10, 55.
- Price, D., David-Wang, A., Cho, S. H., Ho, J. C., Jeong, J. W., Liam, C. K., Lin, J., Muttalif, A. R., Perng, D. W., Tan, T. L., Yunus, F., & Neira, G. (2015). Time for a new language for asthma control: results from REALISE Asia. *Journal of asthma and allergy*, 8, 93–103.
- Price, D., Fletcher, M., & van der Molen, T. (2014). Asthma control and management in 8,000 European patients: the REcognise Asthma and Link to Symptoms and Experience (REALISE) survey. *NPJ primary care respiratory medicine*, 24, 14009.
- Price, D., David-Wang, A., Cho, S. H., Ho, J. C., Jeong, J. W., Liam, C. K., Lin, J., Muttalif, A. R., Perng, D. W., Tan, T. L., Yunus, F., & Neira, G. (2016). Asthma in Asia: Physician perspectives on control, inhaler use and patient

- communications. *The Journal of asthma : official journal of the Association for the Care of Asthma*, 53(7), 761–769.
- Quirke-McFarlane, S., Weinman, J., & d'Ancona, G. (2023). A Systematic Review of Patient-Reported Adherence Measures in Asthma: Which Questionnaire Is Most Useful in Clinical Practice?. *The journal of allergy and clinical immunology. In practice*, 11(8), 2493–2503.
- Ramsahai, J. M., Hansbro, P. M., & Wark, P. A. B. (2019). Mechanisms and Management of Asthma Exacerbations. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 199(4), 423–432. <https://doi.org/10.1164/rccm.201810-1931CI>
- Reddel, H. K., Marks, G. B., & Jenkins, C. R. (2004). When can personal best peak flow be determined for asthma action plans?. *Thorax*, 59(11), 922–924.
- Rhee, H., Belyea, M. J., & Halterman, J. S. (2011). Adolescents' perception of asthma symptoms and health care utilization. *Journal of pediatric health care : official publication of National Association of Pediatric Nurse Associates & Practitioners*, 25(2), 105–113.
- Rietveld S. (1998). Symptom perception in asthma: a multidisciplinary review. *The Journal of asthma : official journal of the Association for the Care of Asthma*, 35(2), 137–146.
- Rodríguez-Martínez, C. E., Sossa-Briceño, M. P., & Nino, G. (2017). A systematic review of instruments aimed at evaluating metered-dose inhaler administration technique in children. *The Journal of asthma : official journal of the Association for the Care of Asthma*, 54(2), 173–185.
- Roche, N., Aggarwal, B., Boucot, I., Mittal, L., Martin, A., & Chrystyn, H. (2022). The impact of inhaler technique on clinical outcomes in adolescents and adults with asthma: A systematic review. *Respiratory medicine*, 202, 106949.
- Rottman, B. M., Marcum, Z. A., Thorpe, C. T., & Gellad, W. F. (2017). Medication adherence as a learning process: insights from cognitive psychology. *Health psychology review*, 11(1), 17–32.
- Rusu, R.-N., Ababei, D. C., Stanciu, G. D., Neamțu, M., Macadan, I., Lazăr, C. I. A., & Bild, V. (2023). Adherence to treatment – Reviewing methods of assessment and improvement. *Farmacia*, 71(2), 236–246
- Sanchis, J., Gich, I., Pedersen, S., & Aerosol Drug Management Improvement Team (ADMIT) (2016). Systematic Review of Errors in Inhaler Use: Has Patient Technique Improved Over Time?. *Chest*, 150(2), 394–406.
- Sarafino, E. P., & Smith, T. W. (2010). *Health psychology: Biopsychosocial interactions* (6th ed.). Wiley.
- Schnorrerova P, Matalová P, Wawruch M. Medication adherence: Measurement methods and approaches. *Bratisl Lek Listy*. 2024;125(4). doi:10.4149/BLL_2024_40.

- Selroos, O., Kupczyk, M., Kuna, P., Łacwik, P., Bousquet, J., Brennan, D., Palkonen, S., Contreras, J., FitzGerald, M., Hedlin, G., Johnston, S. L., Louis, R., Metcalf, L., Walker, S., Moreno-Galdó, A., Papadopoulos, N. G., Rosado-Pinto, J., Powell, P., & Haahtela, T. (2015). National and regional asthma programmes in Europe. *European respiratory review : an official journal of the European Respiratory Society*, 24(137), 474–483.
- Simoni, J. M., Kurth, A. E., Pearson, C. R., Pantalone, D. W., Merrill, J. O., & Frick, P. A. (2006). Self-report measures of antiretroviral therapy adherence: A review with recommendations for HIV research and clinical management. *AIDS and behavior*, 10(3), 227–245.
- Sinharoy, A., Mitra, S., & Mondal, P. (2018). Socioeconomic and Environmental Predictors of Asthma-Related Mortality. *Journal of environmental and public health*, 2018, 9389570.
- Sokol, M. C., McGuigan, K. A., Verbrugge, R. R., & Epstein, R. S. (2005). Impact of medication adherence on hospitalization risk and healthcare cost. *Medical care*, 43(6), 521–530.
- Sood, A., Qualls, C., Schuyler, M., Arynchyn, A., Alvarado, J. H., Smith, L. J., & Jacobs, D. R., Jr (2013). Adult-onset asthma becomes the dominant phenotype among women by age 40 years. the longitudinal CARDIA study. *Annals of the American Thoracic Society*, 10(3), 188–197.
- Sousa-Pinto, B., Louis, R., Anto, J. M., Amaral, R., Sá-Sousa, A., Czarlewski, W., Brussino, L., Canonica, G. W., Chaves Loureiro, C., Cruz, A. A., Gemiciloglu, B., Haahtela, T., Kupczyk, M., Kvedariene, V., Larenas-Linnemann, D. E., Okamoto, Y., Ollert, M., Pfaar, O., Pham-Thi, N., Puggioni, F., ... Bousquet, J. (2025). Adherence to inhaled corticosteroids and long-acting β 2-agonists in asthma: A MASK-air study. *Pulmonology*, 31(1), 2416869.
- Stanford, R. H., Shah, M. B., D'Souza, A. O., Dhamane, A. D., & Schatz, M. (2012). Short-acting β -agonist use and its ability to predict future asthma-related outcomes. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*, 109(6), 403–407.
- Stirratt, M. J., Dunbar-Jacob, J., Crane, H. M., Simoni, J. M., Czajkowski, S., Hilliard, M. E., Aikens, J. E., Hunter, C. M., Velligan, D. I., Huntley, K., Ogedegbe, G., Rand, C. S., Schron, E., & Nilsen, W. J. (2015). Self-report measures of medication adherence behavior: recommendations on optimal use. *Translational behavioral medicine*, 5(4), 470–482.
- Stridsman, C., Axelsson, M., Warm, K., & Backman, H. (2021). Uncontrolled asthma occurs in all GINA treatment steps and is associated with worse physical health - a report from the OLIN adult asthma cohort. *The Journal of asthma : official journal of the Association for the Care of Asthma*, 58(5), 586–595.
- Sullivan, K., & Thakur, N. (2020). Structural and Social Determinants of Health in Asthma in Developed Economies: a Scoping Review of Literature Published Between 2014 and 2019. *Current allergy and asthma reports*, 20(2), 5.

- Taber KS. The use of Cronbach's alpha when developing and reporting research instruments in science education. *Res Sci Educ.* 2018;48(6):1273-96.
- Takemura, M., Kobayashi, M., Kimura, K., Mitsui, K., Masui, H., Koyama, M., Itotani, R., Ishitoko, M., Suzuki, S., Aihara, K., Matsumoto, M., Oguma, T., Ueda, T., Kagioka, H., & Fukui, M. (2010). Repeated instruction on inhalation technique improves adherence to the therapeutic regimen in asthma. *The Journal of asthma : official journal of the Association for the Care of Asthma*, 47(2), 202–208.
- Tamblyn, R., Eguale, T., Huang, A., Winslade, N., & Doran, P. (2014). The incidence and determinants of primary nonadherence with prescribed medication in primary care: a cohort study. *Annals of internal medicine*, 160(7), 441–450.
- Tesfaye, W., & Peterson, G. (2022). Self-reported medication adherence measurement tools: Some options to avoid a legal minefield. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*, 47(3), 363–368.
- Tiggelman, D., van de Ven, M. O., van Schayck, O. C., & Engels, R. C. (2015). Longitudinal associations between asthma control, medication adherence, and quality of life among adolescents: results from a cross-lagged analysis. *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*, 24(9), 2067–2074.
- Thomas, M., Price, D., Chrystyn, H., Lloyd, A., Williams, A. E., & von Ziegenweidt, J. (2009). Inhaled corticosteroids for asthma: impact of practice level device switching on asthma control. *BMC pulmonary medicine*, 9, 1.
- Tibble, H., Flook, M., Sheikh, A., Tsanas, A., Horne, R., Vrijens, B., De Geest, S., & Stagg, H. R. (2021). Measuring and reporting treatment adherence: What can we learn by comparing two respiratory conditions?. *British journal of clinical pharmacology*, 87(3), 825–836.
- To, T., Stanojevic, S., Moores, G., Gershon, A. S., Bateman, E. D., Cruz, A. A., & Boulet, L. P. (2012). Global asthma prevalence in adults: findings from the cross-sectional world health survey. *BMC public health*, 12, 204.
- Trivedi, M., & Denton, E. (2019). Asthma in Children and Adults-What Are the Differences and What Can They Tell us About Asthma?. *Frontiers in pediatrics*, 7, 256.
- Trueman, P., Taylor, D.G., Lowson, K., Blighe, A., Mészáros, Á., Wright, D., Glanville, J., Newbould, J., Bury, M., Barber, N., & Jani, Y. (2010). *Evaluation of the scale, causes and costs of waste medicines*. York Health Economics Consortium and The School of Pharmacy, University of London. Retrieved from <https://discovery.ucl.ac.uk/1350234/>
- Uerden, M., & Price, D. (2001). Training issues in the use of inhalers. *Disease Management & Health Outcomes*, 9(2), 75–87.

- Uphoff, E., Cabieses, B., Pinart, M., Valdés, M., Antó, J. M., & Wright, J. (2015). A systematic review of socioeconomic position in relation to asthma and allergic diseases. *The European respiratory journal*, 46(2), 364–374.
- Usmani, O. S., Lavorini, F., Marshall, J., Dunlop, W. C. N., Heron, L., Farrington, E., et al. (2018). Critical inhaler errors in asthma and COPD: A systematic review of impact on health outcomes. *Respiratory Medicine*, 136, 98–112.
- Van de Velde, D., De Zutter, F., Satink, T., Costa, U., Janquart, S., Senn, D., & De Vriendt, P. (2019). Delineating the concept of self-management in chronic conditions: a concept analysis. *BMJ open*, 9(7), e027775.
- Van de Hei, S., Dierick, B., Aarts, J., Kocks, J., & van Boven, J. (2021). Personalized medication adherence management in asthma and COPD: A review of effective interventions and development of a practical adherence toolkit. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 9.
- Vazquez-Ortiz, M., Angier, E., Blumchen, K., Comberiati, P., Duca, B., DunnGalvin, A., Garvey, L. H., Gawlik, R., Gluck, J., Hellings, P. W., Knibb, R., Kovács, N., Nwaru, B. I., Östblom, E., Patel, N., Pouessel, G., Roberts, G., Santos, A. F., Timmermans, F., ... Sheikh, A. (2020). Understanding the challenges faced by adolescents and young adults with allergic conditions: A systematic review. *Allergy*, 75(8), 1850–1883.
- Vervloet, M., van Dijk, L., Spreeuwenberg, P., Price, D., Chisholm, A., van Ganse, E., & de Bruin, M. (2010). The relationship between real-world inhaled corticosteroid adherence and asthma outcomes: A multilevel approach. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 126(3), 640–646.
- Vervloet, M., van Dijk, L., Weesie, Y. M., Kocks, J. W. H., Dima, A. L., & Korevaar, J. C. (2022). Understanding relationships between asthma medication use and outcomes in a SABINA primary care database study. *npj Primary Care Respiratory Medicine*, 32(1), Article 43.
- Vos, T., Abajobir, A. A., Abate, K. H., Abbafati, C., Abbas, K. M., Abd-Allah, F., ... & Murray, C. J. L. (2017). Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet*, 390(10100), 1211–1259.
- Vrijens, B., Dima, A. L., Van Ganse, E., van Boven, J. F., Eakin, M. N., Foster, J. M., de Bruin, M., Chisholm, A., & Price, D. (2016). What We Mean When We Talk About Adherence in Respiratory Medicine. *The journal of allergy and clinical immunology. In practice*, 4(5), 802–812.
- Wiebe, S., Guyatt, G., Weaver, B., Matijevic, S., & Sidwell, C. (2003). Comparative responsiveness of generic and specific quality-of-life instruments. *Journal of Clinical Epidemiology*, 56, 52–60.
- Wild, D., Grove, A., Martin, M., Eremenco, S., McElroy, S., Verjee-Lorenz, A., Erikson, P., & ISPOR Task Force for Translation and Cultural Adaptation. (2005).

Principles of good practice for the translation and cultural adaptation process for patient-reported outcomes (PRO) measures: Report of the ISPOR Task Force for Translation and Cultural Adaptation. *Value in Health*, 8(2), 94–104.

Williams, A., Manias, E., Walker, R., & Gorelik, A. (2012). A multifactorial intervention to improve blood pressure control in co-existing diabetes and kidney disease: a feasibility randomized controlled trial. *Journal of advanced nursing*, 68(11), 2515–2525.

Wroe A. L. (2002). Intentional and unintentional nonadherence: a study of decision making. *Journal of behavioral medicine*, 25(4), 355–372.

World Health Organization. (2011). *Global status report on noncommunicable diseases 2010*. <https://iris.who.int/handle/10665/44579>

World Health Organization. (2003). *Adherence to long-term therapies: Evidence for action*. World Health Organization.

Zahran, H. S., Bailey, C. M., Damon, S. A., Garbe, P. L., & Breysse, P. N. (2018). Vital signs: asthma in children—United States, 2001–2016. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 67(5), 149–155.

Zein, J. G., & Erzurum, S. C. (2015). Asthma is Different in Women. *Current allergy and asthma reports*, 15(6), 28.