

Aderența la ghidurile de BPOC – o provocare permanentă

Compliance to the COPD guidelines – a permanent challenge

Dr. FL. MIHĂLȚAN

Institutul de Pneumologie „M. Nasta”, București

REZUMAT

Aderența la ghiduri impune o analiză duală a relației pacient-medic. În acest articol încercăm să găsim răspuns la deraparea acestei relații privită prin prisma celor doi actori, analizând nu numai aspectele legate de complianța lor, dar și modul cum se realizează la distanță pe termen lung aderența la ghiduri.

Cuvinte cheie: aderență, ghiduri, medici, pacienți, BPOC

ABSTRACT

Adherence to therapeutically guidelines is based on two-ways relationship doctor-patient. This review intends to identify reasons for variations in compliance and adherence to guidelines, looking to both healthcare professionals and patients.

Key words: compliance, guidelines, health care professionals, patients, COPD

Aderența la ghiduri este și rămâne întotdeauna un subiect la modă. Ea cuprinde două elemente: complianța pacienților și medicilor la tratament și urmărirea și respectarea lui, în cazul BPOC-ului (în special) pe termen lung, iar aici misiunea ghidurilor este decisivă. Nu există congres, conferință pe boli respiratorii obstructive cronice care să nu abordeze acest mod de a respecta ghidurile. În plus, boli precum BPOC-ul (bronhopneumopatia cronică obstructivă) sau astmul bronșic, capete de afiș pe lunga listă a afecțiunilor respiratorii, frapează prin dinamica prevalenței și povara permanentă pentru sistemul sanitar, iar în ultimii ani prin toate cheltuielile evidente pe care le suportă direct sau indirect casele de asigurări de sănătate.

Magnitudinea problemei

O privire panoramică demonstrează însă că până și în aceste abordări țintite legate de aderența la ghiduri avem probleme din cauza lipsei de coerență în trecerea în revistă în mod unitar a acestui subiect. Unii caută cauzele, alții rezolvările, unii abordează medicii, alții pacienții; așa cum însă corpul uman are organe care trebuie să funcționeze într-un întreg și care nu pot să lucreze decât într-o simbioză absolută, tot așa am considerat că ar trebui să fie atacat unitar și acest subiect. Toate acestea se întâmplă în condițiile în care BPOC-ul este o afecțiune nedignificată la aproape jumătate din pacienți (exemplul SUA – 12 milioane din 24) (1), costurile fiind estimate în 2010 la 49,9 miliarde de dolari, din

Adresă de corespondență:

Dr. Fl. Mihălțan, Institutul de Pneumologie „M. Nasta”, Șos. Viilor Nr. 90, București

care 29,5 miliarde sunt date de costurile directe, 8 miliarde de costurile indirecte generate de morbiditate și 12,4 miliarde de mortalitate. Medicația ar trebui să fie pe termen lung în BPOC și asociată cu o acceptanță care ar trebui indusă pacientului în general pe toată viața, cu prescriere corectă conform ghidurilor din partea medicilor și cu susținerea acestor ghiduri din partea societăților savante.

Unde suntem la ora actuală?

În realitate, lucrurile stau cu totul și cu totul altfel. Toate aceste precepte de aderență (specialiști, pacienți sau sistem) sunt suboptimale. Nu vom vorbi de lipsa de aderență prin subdiagnosticare, deoarece aici responsabilitatea este de multe ori împărțită în mod egal între pacienți, din cauza deficitului de educație, medici, prin lipsa actualizării cunoștințelor în domeniu și pasivitatea indusă de munca de birou (a se vedea cabinet de consultație), iar de sistem sanitar prin absența screening-urilor active de identificare și recrutarea de noi pacienți. Toate acestea permit cu larghețe o lipsă de utilizare a ghidurilor.

Dacă privim doar caracteristica majoră, aderența, în Europa observăm, după un studiu danez (2), că pentru **pacienți** aderența la ghidul GOLD este extrem de scăzută, 6.631 de bolnavi cu BPOC din 61.650 (adică mai mult de 10%) neavând nici un fel de medicație din sfera respiratorie. Cel mai bine erau distribuiți ca acoperire și utilizare cei cu BPOC sever (GOLD 1: 6%, GOLD 2: 18%, GOLD 3: 51%, GOLD 4: 73%, $p < 0.001$) și tot aceștia aveau cel mai mare nivel de aderență (cei din stadiul GOLD 3 și 4 aveau o aderență la medicația specifică de 40-60%). Multiplele analize logistice au demonstrat o bună corelare a acestor stadii cu severitate crescută cu scorul MRC, cu autoraportarea comorbidităților din chestionare, ambele fiind predictorii ai unor niveluri înalte de aderență, spre deosebire de prezența în schema terapeutică a 4 medicamente care se asociază cu o complianță scăzută la ghiduri. Două treceri în revistă ale literaturii de specialitate demonstrează că, în procente similare studiului danez, doar 40-60% dintre pacienții cu BPOC aderă la regimul prescris, iar non-aderența era compusă din suprautilizare, subutilizare sau neutilizare corespunzătoare (3,4).

Dacă privim tabăra **medici**, aici descoperim altă cauză. Un studiu al National Ambulatory Medical Care Survey a găsit că un număr important de pacienți cu BPOC nu primesc terapia optimală din partea acestora (5). În Germania, doar 31% dintre pacienți primeau o medicație corespunzătoare ghidurilor internaționale (6).

În privința exacerbărilor, greșelile de prescripție din partea medicilor sunt și mai evidente. Astfel, într-o cercetare (7) a colegilor americani care au analizat cât de des respectă clinicienii recomandările de asociere beta 2 adrenergice de lungă durată (LABA) cu corticoizi inhalatori (CI) pentru a descrește frecvența exacerbărilor, aceștia au constatat că, practic, doar 25,1% din pacienții ambulatori și 28,8% din cei internați care aveau indicație de asociere au beneficiat de adăugarea corticoidilor inhalatori sau ai LABA sau a ambelor medicații. Numărul de spray-uri de ipratropium din ultimul an și istoricul de exacerbări anterioare au fost asociate cu un risc relativ scăzut de a primi terapie adițională, în timp ce pentru pacienții spitalizați, vârsta avansată și tabagismul se asociau cu scăderea posibilității de a primi medicații adiționale. La aceștia se mai adaugă și istoricul de sindrom depresiv sau de insuficiență cardiacă congestivă. Toate aceste date sunt mult mai dureroase, deoarece de multe ori, exacerbările reprezintă ultimele șanse posibile de corecție la această categorie de pacienți. În ciuda recomandărilor ghidurilor internaționale, managementul exacerbărilor din BPOC înregistrează variații extrem de largi dictate de modalități diferite de supraveghere postspitalizare pentru optimizarea îngrijirilor și reducerea riscului de recidivă, dar și de absența unor recomandări specifice pentru managementul acestor pacienți post exacerbare (8).

Care este cauza lipsei de aderență?

Una dintre ele, din punct de vedere al **pacienților** este prezența unor regimuri multiple cu mai mult de 4 medicamente (2). O alta ține de lipsa prezenței, de exemplu, a fumatului activ sau pasiv în antecedente, fapt care se impune când vorbim de respectarea indicațiilor de prevenție din ghiduri identificarea altor cauze, precum arderea de biomasă, a poluării (25-45% dintre pacienți nu au fumat) (9). De fapt, semnalează un lucru mai puțin băgat în seamă, și anume creșterea prevalenței BPOC-ului la nefumători.

Un alt factor care merită luat în considerație este *persistența de utilizare pe termen lung a medicației*. Aici sunt multe de spus, deoarece rata menținerii pe termen lung a unui medicament, factor care dictează la rândul său prezența sau lipsa aderenței, este foarte joasă (doar 37% din cei care folosesc tiotropium, 13% din cei care folosesc un nou LABA, 17% din cei care folosesc LABA și CI) (10). Alții relatează rate și mai mici de continuare cu aceleași medicații la 1 an (11): 12-27% la cei care folosesc anticolinergice

de lungă durată (ALD), LABA sau combinația LABA și CI. La trei ani, lucrurile sunt și mai dramatice (12) (8% pentru ALD, 6% pentru LABA și 8% pentru LABA plus CI), iar pentru toate bronhodilatatoarele, timpul trecut de la momentul prescripției inițiale se pare că se transformă într-un mare handicap (36% la un an, 23% la doi și 17% la trei). Se mai aduagă aici și schimbările de terapie de-a lungul anilor (din cei care nu mai continuă cu LABA, doar 9% primesc adăugat ALD și 31% LABA și CI), iar din cei care nu mai continuă cu combinația LABA și CI, doar 11% primesc ALD (11).

Dacă privim în zona *medicinii primare*, avem altă surpriză legată de ghidurile practice; recomandările lor sunt insuficient implementate în particular la acest nivel. S-au propus diverse metode pentru a demonstra că practica medicală este conformă ghidurilor curente, ca de exemplu chestionare cu autocompletare, auditări, chestionare adresate pacienților sau studii de cercetare ale practicilor. Nu există un instrument specific care să fie adoptat pe scară mondială pentru a determina dacă medicul a integrat recomandările din ghidurile de BPOC în practica de zi cu zi (13).

Unde sunt deficiențele majore?

Se știe că *bronhodilatatoarele* sunt piesele centrale în managementul simptomatic al BPOC, indiferent că vor fi pentru simptomatologie intermitentă (cum sunt cele de scurtă durată) sau persistentă, în cazul formelor moderate, severe sau foarte severe de boală (cele cu acțiune de lungă durată). De multe ori, aceste bronhodilatatoare se asociază și se preferă combinația în fața mării dozelor unui bronhodilatator unic.

Corticoizii, pe de altă parte, se recomandă în stadiul 3 și 4 de boală în anumite condiții de repetare a exacerbărilor, iar folosirea lor atrage prezența pneumoniei. Cu toate acestea, în mod paradoxal se observă o subutilizare a bronhodilatatoarelor și o suprautilizare a corticoizilor inhalatorii (14).

Dacă privim *combinațiile de medicamente*, avem o altă surpriză. Astfel, încercarea de a vedea ce se întâmplă din punct de vedere al aderenței la tratament (judecata plecând de la frecvența exacerbărilor, a vizitelor din ambulator, a internărilor în spital, a prescrierilor de oxigen, a celor de antibiotice sau prednison oral), bazat pe combinațiile LABA cu ALD versus beta2 adrenergice de lungă durată și CI, anticolinergice de lungă durată versus doar beta 2 adrenergic de lungă durată cu corticoid inhalator (6) a adus în cadrul unei analize desfășurate cu 12 luni anterior prescrierii și la 12 luni postprescriere, date interesante. Astfel, cei cu ALD plus LABA/CI

aveau un număr de vizite în ambulator și prescrieri de oxigen mai mare față de celelalte grupe, iar cei cu LABA/CI mai mic față de ALD plus LABA ($p < 0,05$). Și numărul de vizite și de internări în spital a fost semnificativ mai mare la cei cu ALD plus LABA/CI versus cei cu ALD și LABA. În medie, numărul de prescripții de antibiotice și de prednison a fost mai mare tot la cei cu ALD plus LABA/CI, iar numărul de exacerbări în medie și el a predominat la aceștia versus cei cu LABA și CI sau ALD plus LABA (12,9 față de 6,06 sau 7,76).

Ce înseamnă respectarea ghidurilor?

Aderența la ghiduri este asociată întotdeauna cu costuri mai mici și economii în sistem, cu reducerea exacerbărilor la pacienții cu BPOC moderat și sever pentru toate grupurile care se dețasează, fie că este vorba de ALD plus LABA, LABA plus CI sau ALD plus LABA/CI. Astfel, în funcție de cele trei grupuri se făceau economii de până la 5.889 dolari pentru ALD plus LABA, 3.330 dolari pentru LABA+CI și 10.217 dolari pentru ALD plus LABA/CI. Aceleași diferențe vizibile se înregistrau legat de aceeași medicație între grupurile de bolnavi aderenți sau non-aderenți (6). Plecând de la un lot de peste 55.000 de pacienți, unii autori au demonstrat în mod concret, folosind zilele acoperite într-un an cu medicație, care sunt factorii care se corelează cu aderența la medicație a pacienților (15). Aceștia sunt:

- *frecvența dozelor* (aceasta era în descreștere odată cu creșterea numărului de doze) (43,3%, 37,0%, 30,2% și 23,0% pentru o dată, de două ori, de trei ori și de patru ori pe zi)
- *modul de utilizare a resurselor* (cu cât resursele sunt mai mici, cu atât aderența este mai mare). Impactul asupra economiilor din sistem, de asemenea, este evident (o creștere de 5% a acestor zile reduce numărul de vizite în spital cu 2,5% și de solicitări la camera de gardă cu 1,8% și crește ușor numărul de vizite la medic în ambulator cu 2%, cu o reducere a costurilor anuale de aproximativ 300.000 de dolari.)

De ce nu putem implementa toate metodele terapeutice conform ghidurilor?

Nu întotdeauna avem ce ne trebuie pentru a aplica ghiduri. *Lipsa unor capitole din ghiduri* sau a ghidurilor țintite este un fapt pe care-l putem resimți în activitatea practică. Aici mă gândesc, de exemplu, la tehnicile de „clearance al căilor aeriene”, care sunt o parte importantă a tratamentului, în special la pacienții cu BPOC exacerbări

acute. Studii care să furnizeze dovezi solide ale eficacității acestora sunt extrem de limitate (16), eșantioanele analizate sunt mici și există puțin interes pentru studii cu supraveghere pe termen lung. Ghiduri clinice pentru folosirea, de exemplu, a tehnicilor „suportive sau mecanice” lipsesc, iar deși aceste tehnici sunt frecvent folosite în fizioterapia cazurilor de BPOC, se resimte necesitatea unor ghiduri „evidence based” care să răspundă la o multitudine de întrebări de genul:

- care este tehnica cea mai adecvată?
- care este metoda ideală și timpul când ar trebui realizată?
- care este durata ideală sau numărul de zile de educație?

Al doilea element pe care l-am putea lua în calcul este *reculul pe arii terapeutice* după ce inițial s-au definit aparent clar misiunile unor medicamente în ghidurile de BPOC. Un astfel de exemplu îl constituie vareniclina, bine cunoscută pentru rata înaltă de sevraj realizată la fumători și pentru acceptarea de ani de zile în schemele de prevenție secundară. În ultimii ani se întregăz bine și alături de celălalte medicații specifice BPOC-ului sau comorbidităților cardiovasculare asociative. Rata de succes bine cunoscută de 40,8-49,4% la 12 săptămâni (17), când este reconfirmată sau anunțată ca fiind mult mai mare (64,6%) (18), fiind pusă în discuție mai recent de alți autori care o minimizează (19). Astfel, Hughes și colaboratorii găsesc o rată de succes la 24 de săptămâni de doar 14% versus 7% pentru placebo la o populație de fumători moderat motivați pentru sevraj (fără un plan de sevraj pentru următoarele 30 de zile), adică cu un declin de 23% față de 33,5% cât raportau studiile care au permis aprobarea de către FDA a medicamentului în 2006. Toate aceste date sunt însă puternic influențate de metodologia care s-a aflat la baza studiului și de modalitățile de confirmare punctiforme sau continue ale sevrajului, dar ele au darul de a cutremura credința în ghiduri sau de a împiedica asimilarea lor în ghidurile de BPOC. Și exemplele pot continua și pe alte linii terapeutice.

Al treilea factor care influențează implementarea și aderența ține de prescripția inhalatoarelor și a aerosol-dozatoarelor de către medici. Aici problemele sunt extrem de variate. Astfel, un studiu legat de vânzările din Europa care ar fi trebuit să găsească cerințe similare din partea pacienților a demonstrat că, de fapt, prescripția aerosol-dozatoarelor se face pe scară largă, deoarece majoritatea medicațiilor sunt sub această formă și datorită prețului de cost scăzut. E un paradox dacă ne gândim că, de fapt, adesea acest tip de inhaler este folosit incorect (20),

unele studii sugerând că doar 20% dintre pacienți folosesc corect aerosol-dozatoarele după o simplă citire a prospectului, iar peste 50% și după ce primesc instrucțiuni specifice (21). Cu toate acestea, se consideră că nu abilitatea pacientului de folosire a „facilitatorului” dictează prescripțiile și în mod indirect aderența cât prețul de cost, strategiile de marketing și dualitatea creată pacient-prescriptor (să nu uităm că 50% dintre asistente, medici sau terapeuți din domeniul pneumologiei sunt incapabili să folosească corect aceste aerosol-dozatoare (22).

Cum s-ar putea acoperi golurile actuale de aderență la ghiduri

Aici un rol major îl pot avea cercetările viitoare care ar trebui să aducă răspunsuri la întrebări legate de:

- *modalitatea cea mai adecvată de diagnostic funcțional și de stratificare a severității bolii* (spirometria fiind de departe subutilizată)
- *beneficiile potențiale ale monitorizării la domiciliu, ale ventilației non-invazive și a beneficiilor oxigenoterapiei de lungă durată la insuficiențele respiratorii de graniță, a programelor de „self management” și de reabilitare precoce* (8).

Să nu uităm că există o tendință tot mai evidentă a ghidurilor de a se apropia de fenotipuri, element care ar putea schimba și nivelul de aderență (un exemplu constituindu-l intenția de a se introduce exacerbațiilor frecvenți ca fenotip distinct în ghidul GOLD-2011, fapt pe care l-am aflat la întâlnirea experților GOLD 2011 de la Denver) sau de a integra terapii care sunt de început, dar cu confirmări tardive pe varianta Cochrane precum reabilitarea (ghidul GOLD-2009).

O altă strategie despre care se vorbește des și care are rolul său în ameliorarea aderenței ține de *tehnologiile moderne de informare și comunicare* care pot îmbunătăți calitatea serviciilor (de la stil de viață mai bun și „self management” până la ameliorarea calității vieții și a managementului condițiilor bolilor cronice) (23). Societățile științifice de pneumologie pot juca un rol major în implementarea recomandărilor și dezvoltarea cercetării pentru ameliorarea performanței în domeniu, atât de necesară pentru creșterea eficacității și eficienței managementului BPOC-ului.

În ultimele două decenii s-au dezvoltat și *auditurile respiratorii naționale*. Ele permit o dovedire și reconfirmare a calității îngrijirilor cu efect indirect pe furnizarea de servicii medicale

și cu beneficii, așa cum a demonstrat recent auditul Societății Britanice Toracice pe practicile clinice curente, cu alimentare, revizuire și corectare a ghidurilor și a programelor de „advocacy” pentru pacienți (24).

O altă modalitate de corectare ar putea fi pe viitor o educație mai bună atât a pacienților, cât și a prescriptorilor pentru ameliorarea eficacității și raportului cost-eficacitate a tratamentelor cu aerosol-doatoare și nebulizatoare în bolile respiratorii obstructive. Acest lucru s-ar putea face, după opinia unor autori, doar printr-o atenție mai mare acordată acestui aspect de cei care elaborează sau popularizează ghidurile (22). Nu în ultimul rând, nu avem voie să uităm că unele ghiduri precum ghidul GOLD nu recomandă o preferință pentru un anumit bronhodilatator de lungă durată, acest lucru bazându-se pe insuficiența dovezilor care susțin o astfel de alegere.

Găsirea unor instrumente de evaluare comune universale la nivel de medicină primară, ca de exemplu chestionarul „the Physicians’ Practice Assessment Questionnaire (PPAQ)”,

testat cu succes de cercetătorii canadieni, ar putea fi utilă în descoperirea golurilor neacoperite în lungul drum de la elaborarea ghidurilor la verificarea utilității în practica zilnică (25).

Concluzii

Ceea ce se degajă din toate aceste analize este că mai avem încă foarte multe lucruri de acoperit pentru a crește aderența la ghiduri. Figura pivotală, pacientul, are probleme de inițiere a medicației conform ghidurilor și de persistență în utilizarea acestora pe termen lung. Majoritatea cauzelor se grupează în jurul dificultății de manipulare a „facilitatorului” de administrare, a confuziei legate de utilizarea medicației sau senzației că este bine, iar medicii pot prelua inițiativa prin activitățile de sprijin a acestora pentru a primi cel mai adecvat tratament și a înțelege de ce pacientul a stopat medicația, prin măsurile de educație prelungite și prin atenția crescută la „instigările” de care sunt responsabili când fac trecerea pe o altă medicație sau combinație.

BIBLIOGRAFIE

- Kathryn Fitch, Kosuke Iwasaki, Bruce Pyenson, Craig Plauschinat, Jie Zhang** – Brief report Variation in adherence with Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) drug therapy guidelines: a retrospective actuarial claims data analysis - *Current Medical Research & Opinion* Vol. 27, No. 7, 2011, 1425-1429
- Ingebrigtsen T.S., Marott J.L., Lange P., Nordestgaard B.G., Dahl M., Vestbo J.** – Medication Adherence In Chronic Obstructive Pulmonary Disease - A50 COPD EPIDEMIOLOGY / Thematic Poster Session / Sunday, May 15/8:15 AM-4:30 PM / Area L, Hall B (Upper Level), Colorado Convention Center-ATS Congress 2011, Denver - *Am J Respir Crit Care Med* 183:2011:A1738
- Rand C.S.** – Patient adherence with COPD therapy. *Eur Respir Rev* 2005;14:97-101
- Restrepo R.D., Alvarez M.T., Wittnebel L.D., et al.** – Medication adherence issues in patients treated for COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2008; 3:371-84
- Ramsey S.D.** – Suboptimal medical therapy in COPD: exploring the causes and consequences. *Chest* 2000; 117:33S-7S
- Asche C.V., Leader S., Plauschinat C., Raparla S., Yan M., X. X., Young D.** – Adherence To Current Guidelines For Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) In Subjects Treated With Combination Of Long-Acting Beta2-Agonist (laba), Long-Acting Muscarinic Antagonist (lama) Or Inhaled Corticosteroids (ics) - *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183, A3115
- Melzer A.C., Cecere L.M., Ramenofsky D.H., Uman J., Au D.H.** – Missing Potential Opportunities To Reduce Repeat COPD Exacerbations - *Am J Respir Crit Care Med* 183; 2011:A2262
- Donner C.F., Virchow J.C., Lusuardi M.** – Pharmacoeconomics in COPD and inappropriateness of diagnostics, management and treatment - *Respiratory Medicine* (2011) 105, 828e837
- Salvi S.S., Barnes P.J.** – Chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers. *Lancet* 2009; 29(374):733e43.
- Breekveldt-Postma N.S., Koerselman J., Erkens J.A., Lammers J.W., Herings R.M.** – Enhanced persistence with tiotropium compared with other respiratory drugs in COPD. *Respir Med* 2007 Jul;101 (7) : 1398e405.
- Cramer J.A., Bradley-Kennedy C., Scalera A.** – Treatment persistence and compliance with medications for chronic obstructive pulmonary disease. *Can Respir J* 2007 Jan; Feb; 14(1):25e9.
- Penning-van Beest F., van Herk-Sukel M., Gale R., Willem Lammers J., Herings R.** – Three-year dispensing patterns with long-acting inhaled drugs in COPD: A database analysis - *Respiratory Medicine* (2011) 105, 259e265
- Boulet L.P., Becker A., Bowie D., et al.** – Implementing practice guidelines: a workshop on guidelines dissemination and implementation with a focus on asthma and COPD. *Can Respir J*. 2006; 13 (Suppl. A): 5e47.
- Feifer R.A., Aubert R., Verbrugge R.R., et al.** – Disease management opportunities for chronic obstructive pulmonary disease: gaps between guidelines and current practice. *Dis Manag* 2002; 5:143-56
- L. Toy E., U. Beaulieu N., McHale J.M., Welland T.R., Plauschinat C.A., Swensen A., Sheng Duh M.** – Treatment of COPD: Relationships between daily dosing frequency, adherence, resource use, and costs- *Respiratory Medicine*- 2011, Volume 105, Issue 3, Pages 435-441
- Ides K., Vissers D., De Backer L., Leemans G., De Backer W.** – Airway Clearance in COPD: Need for a Breath of Fresh Air? A Systematic Review - COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, 8:196-205, 2011 ISSN: 1541-2555
- Oncken C., Gonzales D., Nides M., et al.** – Efficacy and safety of the novel selective nicotinic acetylcholine receptor partial agonist,

varenicline, for smoking cessation. *Arch Intern Med* 2006; 166:1571-7

- 18. Boudrez H., Gratiou C., Messig M., Metcalfe M.** – Effectiveness of varenicline as an aid to smoking cessation: results of an inter-European observational study-*Current Medical Research & Opinion* 2011.,Vol. 27, No. 4, 769-775
- 19. Hughes J.R., Rennard St.I., Fingar J.R., Talbot S.K., Callas P.W., Fagerstrom K.O.** – Efficacy of Varenicline to Prompt Quit Attempts in Smokers Not Currently Trying to Quit: A Randomized-Controlled Trial-Nicotine & Tobacco Research June 7, 2011
- 20. Lavorini F., Corrigan C.J., Barnes P.J., Dekhuijzen P:R.N., Levy M.L., Pedersen S., Roche N., Vincken W., Crompton G.C.**, on behalf of The Aerosol Drug Management Improvement Team (ADMIT) - Retail sales of inhalation devices in European countries: So much for a global policy- *Respiratory Medicine* (2011) 105, 1099e1103
- 21. Crompton G.** – Problems patients have using pressurized aerosol inhalers. *Eur J Respir Dis* 1982; 119:101e 4
- 22. Hanania N.A., Wittman R., Kesten S., Chapman K.R.** – Medical personnel's knowledge of and ability to use inhaling devices. Metered-dose inhalers, spacing chambers, and breath-actuated dry powder inhalers. *Chest* 1994;105:111e6.
- 23. Blumenthal D.** – Stimulating the adoption of health information technology. *N Engl J Med* 2009; 360:1477e9
- 24. C.E. Bucknall, 1 N A Maskell** – Recognising the importance of national respiratory audits - *Thorax* 2011;66:460-461.
- 25. Philippe Boulet L., Devlin H., O'Donnell D.E.** – The Physicians' Practice Assessment Questionnaire on asthma and COPD – *Respiratory Medicine* (2011) 105, 8e14

Vizitați site-ul

SOCIETĂȚII ACADEMICE DE MEDICINĂ A FAMILIEI

www.samf.ro