

ΕΙΔΙΚΟ ΑΡΘΡΟ

Ο ΦΑΥΛΟΣ ΚΥΚΛΟΣ ΤΗΣ ΜΗ-ΣΥΜΜΟΡΦΩΣΗΣ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΤΗ
ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗΓαρυφαλλιά Μ. Καζαντζάκη,¹ Μαριάννα Μαντζώρου,² Θεοδούλα Α. Αδαμακίδου²

1. Νοσηλεύτρια, Κέντρο Υγείας Θήβας, Μεταπτυχιακή φοιτήτρια στο ΠΜΣ “Κοινοτικής Νοσηλευτικής και Νοσηλευτικής Δημόσιας Υγείας”, Τμήμα Νοσηλευτικής, Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής
2. Επίκουρος καθηγήτρια, Τμήμα Νοσηλευτικής, Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής

DOI: 10.5281/zenodo.5512511

Cite as: Kazatzaki, Garifalia, Mantzorou, Marianna, & Adamakidou, Theodoula. (2021). The vicious circle of patients' non-adherence with medication regiments. *Perioperative Nursing (GORNA)*, E-ISSN:2241-3634, 10(1), 101–112.
<https://doi.org/10.5281/zenodo.5512511>

Περίληψη:

Εισαγωγή: Η συμμόρφωση των ασθενών με την προτεινόμενη φαρμακευτική αγωγή αποτελεί βασικό παράγοντα διαχείρισης των χρόνιων νοσημάτων. **Σκοπός:** Σκοπός της παρούσας ανασκόπησης ήταν να περιγράψει την αλληλουχία του φαύλου κύκλου της μη-συμμόρφωσης των ασθενών με τη φαρμακευτική αγωγή. **Μεθοδολογία:** Η βιβλιογραφική αναζήτηση πραγματοποιήθηκε στις βάσεις δεδομένων PubMed και Google Scholar, στην αγγλική και ελληνική γλώσσα, με λέξεις κλειδιά ‘συμμόρφωση’, ‘μη-συμμόρφωση’, ‘κόστος σχετιζόμενο με τη μη-συμμόρφωση’, ‘συνέπειες στην υγεία’. **Αποτελέσματα:** Διαπιστώθηκαν διακυμάνσεις στα ποσοστά μη-συμμόρφωσης των ασθενών με τη φαρμακευτική αγωγή ανάλογα με το/τα υποκείμενα νοσήματα. Οι πρώτες συνέπειες της μη-συμμόρφωσης, στην αλληλουχία του φαύλου κύκλου, εκδηλώνονται με την κακή έκβαση της υγείας του ασθενή, η οποία οδηγεί στην αυξημένη ζήτηση των υπηρεσιών υγείας, και εν συνεχεία επιφέρει σημαντική αύξηση των δαπανών στα συστήματα υγείας. Τελικά, η οικονομική επιβάρυνση περνά ξανά στους ασθενείς, επηρεάζοντας αρνητικά το βαθμό της συμμόρφωσης τους, ολοκληρώνοντας έτσι τη ροή του φαύλου κύκλου. Ο τελευταίος ξεκινάει πάλι από την αρχή με ακόμη φτωχότερη συμμόρφωση αυτή τη φορά. Οι παρεμβάσεις για τη βελτίωση της συμμόρφωσης διακρίνονται σε αυτές που σχετίζονται με τον ασθενή, με την ομάδα υγείας και το σύστημα υγείας, με τα χαρακτηριστικά της νόσου, τη θεραπεία και με τους κοινωνικοοικονομικούς παράγοντες. **Συμπεράσματα:** Η μη-συμμόρφωση αποτελεί πρόβλημα δημόσιας υγείας, αφορά όλες τις ηλικίες του πληθυσμού και ιδιαίτερα τους ηλικιωμένους και για την αντιμετώπισή του απαιτούνται κοινές και συντονισμένες προσπάθειες μεταξύ των υπευθύνων χάραξης πολιτικής και των επαγγελματιών υγείας.

Λέξεις κλειδιά: συμμόρφωση με τη φαρμακευτική αγωγή, μη-συμμόρφωση, χρόνια νοσήματα, παρεμβάσεις βελτίωσης συμμόρφωσης, κόστος σχετιζόμενο με τη μη-συμμόρφωση

Υπεύθυνος αλληλογραφίας: Καζαντζάκη Γαρυφαλλιά, Email: gkazantzaki@yahoo.com, Τηλέφωνο: 6936596009

SPECIAL ARTICLE

THE VICIOUS CIRCLE OF PATIENTS' NON-ADHERENCE WITH MEDICATION REGIMENTS

Garifalia M. Kazatzaki,¹ Marianna Mantzorou,² Theodoula A. Adamakidou²

1. RN, Primary Health care Thiva Ms©Postgraduate Program of Studies in "Community and Public Health Nursing", Department of Nursing, University of West Attica, Greece
2. Assistant Professor, Department of Nursing, University of West Attica, Greece

Abstract

Introduction: Patients' medication adherence is a key factor for the management of chronic diseases. Purpose: This review was aimed to describe the vicious circle of patients' medication non-adherence. **Methodology:** A literature review was conducted through PubMed and Scholar databases, on both English and Greek languages, using the following keywords "adherence", "compliance", "non-adherence", "non-compliance", "health outcomes" and "cost-related non-adherence". **Results:** Variation in patients' medication non-adherence depending on the underlying diseases were referred. The vicious circle of medication non-adherence begins with the negative consequences on patient's health outcomes, which results are to increase service utilization and then leads to increase costs in healthcare systems. Then, the financial burden passes on to the patients; negatively affecting their adherence. Then the vicious circle starts again from the beginning with even poorer adherence this time. Interventions to improve medication adherence are distinguished to those related to the patient, the healthcare team and the healthcare system, the characteristics of the disease, the therapy as well as the socioeconomic factors. **Conclusions:** Medication non-adherence is a public health problem, it concerns all ages and mostly the older. Addressing it requires joint and coordinated efforts between policy makers and healthcare professionals.

Keywords: medication adherence, non-adherence, compliance, chronic disease, interventions, cost-related medication adherence, vicious cycle

Corresponding Author: *Garifalia M. Kazatzaki*, Email: gkazantzaki@yahoo.com

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Σύμφωνα με στοιχεία του Centre for Disease Control and Prevention (C.D.C.), το 50% των ενηλίκων και το 8% των παιδιών 5-17 ετών ανά τον κόσμο, πάσχουν από κάποιο χρόνια νόσημα.¹ Στην Ελλάδα, έρευνα² ανέδειξε ότι το 49,7% των ατόμων άνω των 15 ετών, αντιμετωπίζει κάποιο χρόνια νόσημα. Παράλληλα η πολυνοσηρότητα και συνεπώς η πολυφαρμακία αυξάνονται με την ηλικία.³ Η μακροχρόνια χορήγηση φαρμακευτικής αγωγής θεωρείται αναγκαία για τον έλεγχο της πορείας της χρόνιας νόσου και η συμμόρφωση σε αυτή, αποτελεί διαρκές μέλημα δημόσιας υγείας.

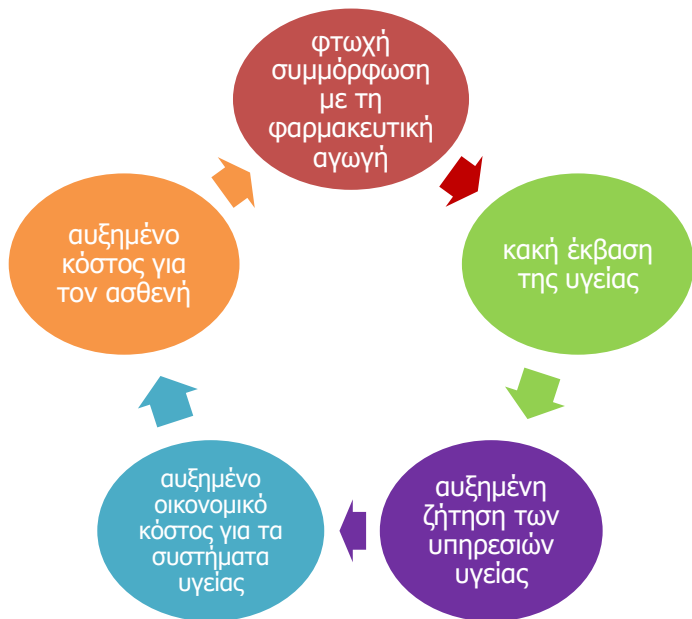
Οι πρώτες αναφορές για την πιθανότητα οι ασθενείς να μην ακολουθούν πιστά τις οδηγίες και τη φαρμακευτική αγωγή που προτείνεται από το ιατρό, γίνονται από Ιπποκράτη. Έκτοτε, διεθνώς, υπήρξαν πολλές έννοιες οι οποίες είχαν σκοπό να αποδώσουν την συμμόρφωση, ώσπου το 1975, εισήχθη ως επίσημος τίτλος ιατρικού θέματος (MeSH), ο όρος 'συμμόρφωση' ('compliance'), ενώ ο όρος 'φαρμακευτική συμμόρφωση' ('pharmionics compliance') έκανε την εμφάνισή του το 1987 και ορίστηκε ως η διαδικασία η οποία ερευνά κατά πόσο οι περιπατητικοί ασθενείς χρησιμοποιούν σωστά ή όχι τα συνταγογραφούμενα φάρμακα.⁴ Με την υιοθέτηση όμως από την υγειονομική κοινότητα του ασθενοκεντρικού μοντέλου αντίληψης και φροντίδας, επικράτησε ο όρος 'adherence' διότι περιέχει την έννοια της ενεργοποίησης του ασθενή και ο όρος 'compliance' αποσύρθηκε, διότι υπαινίσσεται την παθητική συμμετοχή του ασθενή στις οδηγίες του παρόχου υγείας.⁵ Η μετάβαση από την παθητική ('compliance') στην ενεργητική συμμετοχή ('adherence') του χρήστη, αποτελεί θεμελιώδη αλλαγή στην κατανόηση της σχέσης ασθενή και παρόχου υγείας.⁴

Στη βιβλιογραφική αναζήτηση διαπιστώθηκε ότι οι αγγλικοί όροι 'adherence' και 'compliance' χρησιμοποιούνται εναλλακτικά, παρά τη διακριτή

διαφορά τους. Στην ελληνική γλώσσα,⁶ παρότι ο όρος 'adherence' αποδίδεται με την έννοια 'προσκόλληση, πίστη', και ο όρος 'compliance' αποδίδεται με τον όρο 'συμμόρφωση', στο Λεξικό Όρων Υγιεινής και Επιδημιολογίας⁷ η απόδοση του όρου 'adherence' και 'compliance' γίνεται με τη λέξη 'συμμόρφωση' και των όρων 'noncompliance' και 'nonadherence' με τη λέξη 'μη-συμμόρφωση'. Στην παρούσα ανασκόπηση υιοθετείται η απόδοση των όρων ως 'συμμόρφωση' και 'μη-συμμόρφωση', η οποία προτείνεται στο Λεξικό Όρων Υγιεινής και Επιδημιολογίας, για να δηλώσουν την ενεργητική συμμετοχή του ασθενή στη λήψη των αποφάσεων σχετικά με το σχεδιασμό της φαρμακευτικής του αγωγής.

Ως συμμόρφωση 'adherence' με τη φαρμακευτική αγωγή, ορίζεται από τον World Health Organization,⁸ ο βαθμός στον οποίο η συμπεριφορά ενός ατόμου που λαμβάνει φαρμακευτική αγωγή, ακολουθεί ένα δαιτολόγιο ή εφαρμόζει αλλαγές προς έναν υγιέστερο τρόπο ζωής, ανταποκρίνεται στις συμφωνημένες συστάσεις του παρόχου υγείας.⁸ Ως συμμόρφωση ορίζεται επίσης, ο βαθμός στον οποίο η συμπεριφορά του ασθενή αντιστοιχεί στις συμφωνημένες συστάσεις του παρόχου υγείας, δίνοντας έμφαση στη συμμετοχή του ασθενή σε αυτές.⁹

Οι Iuga & McGuire,⁵ περιγράφουν με ένα φαύλο κύκλο την αλληλουχία των συνεπειών της μη συμμόρφωσης με τη φαρμακευτική αγωγή. Αναφέρουν ότι η φτωχή συμμόρφωση οδηγεί σε κακές εκβάσεις υγείας, εξ' αιτίας των οποίων καταπονείται οικονομικά το υγειονομικό σύστημα, εν συνεχεία επιφορτίζονται με υψηλότερα κόστη οι ασθενείς με αποτέλεσμα να οδηγούνται σε μεγαλύτερη μη-συμμόρφωση και να εγκλωβίζονται έτσι σε ένα φαύλο κύκλο (Σχήμα 1). Εξ αιτίας αυτών των συνεπειών, ο WHO,⁸ κατατάσσει τη μη-συμμόρφωση με τη φαρμακευτική αγωγή, ως κλινικό και οικονομικό πρόβλημα υψίστης σημαντικότητας.¹⁰



Σχήμα 1. Ο φαύλος κύκλος της φτωχής συμμόρφωσης με τη φαρμακευτική αγωγή

Σκοπός της παρούσας ανασκόπησης είναι να περιγράψει τις συνέπειες της μη-συμμόρφωσης των ασθενών με τη φαρμακευτική αγωγή, όπως αυτές περιγράφονται στην αλληλουχία του φαύλου κύκλου της φτωχής ή μη-συμμόρφωσης. Επιμέρους στόχος είναι η σύντομη αναφορά σε μέτρα και παρεμβάσεις για τη βελτίωση του βαθμού συμμόρφωσης των ασθενών με τη φαρμακευτική αγωγή.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Πραγματοποιήθηκε ανασκόπηση της βιβλιογραφίας με την αναζήτηση και συλλογή αρθρογραφίας στις ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων Pubmed και Google Scholar. Στην αναζήτηση χρησιμοποιήθηκαν οι λέξεις-κλειδιά: «medication adherence or compliance/συμμόρφωση με τη φαρμακευτική αγωγή», «cost-related non-adherence/κόστος σχετιζόμενο με τη μη-συμμόρφωση», «health outcomes/συνέπειες στην υγεία».

Ο ΦΑΥΛΟΣ ΚΥΚΛΟΣ ΤΗΣ ΜΗ-ΣΥΜΜΟΡΦΩΣΗΣ ΜΕ ΤΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ

Μη-συμμόρφωση με τη φαρμακευτική αγωγή

Η εκτίμηση της συμμόρφωσης των ασθενών με τη φαρμακευτική αγωγή μπορεί να γίνει άμεσα με άμεση παρατήρηση και βιολογικούς δείκτες ή έμμεσα με δείκτες. Ο δείκτης Medication Possession Ratio (MPR) και ο Proportion of Day Covered (PDC), χρησιμοποιούνται περισσότερο συχνά στη βιβλιογραφία. Τιμές μεγαλύτερες του 80% υποδεικνύουν συμμόρφωση.¹⁰ Συχνά χρησιμοποιείται επίσης και ο δείκτης Morisky, ο οποίος έχει εγκυροποιηθεί στην ελληνική γλώσσα.¹¹

Η συμμόρφωση με τη φαρμακευτική αγωγή, εξαρτάται από παράγοντες που σχετίζονται με τον *ασθενή*, με την *ομάδα υγείας* και το *σύστημα υγείας*, με τα *χαρακτηριστικά της νόσου*, με τη *θεραπεία* και με *κοινωνικοοικονομικούς παράγοντες*⁸ (Πίνακας 1).

Η μη-συμμόρφωση με τη φαρμακευτική αγωγή, αποτελεί μία σύνθετη, πολυπαραγοντική συμπεριφορά και εκδηλώνεται με πολλές μορφές. Συνηθέστερα, κάποιος ασθενής θεωρείται ότι δεν είναι συμμορφωμένος με τη φαρμακευτική αγωγή, όταν δεν λαμβάνει τα φάρμακά του, παραλείπει δόσεις, μειώνει τη συνιστώμενη δοσολογία, καθυστερεί να εκτελέσει τη φαρμακευτική συνταγή ή δεν την εκτελεί καθόλου.¹²

Σύμφωνα με αναφορές του WHO,⁸ στις ανεπτυγμένες χώρες, το ποσοστό μη-συμμόρφωσης με τη φαρμακευτική αγωγή για τις χρόνιες ασθένειες, κυμαίνεται στο 50% περίπου, ενώ εμφανίζεται ακόμη υψηλότερο στις αναπτυσσόμενες χώρες. Σε δείγμα Ελλήνων ασθενών με υπέρταση,¹³ η μη-συμμόρφωση ήταν της τάξεως του 17,1% και για τους ασθενείς με δυσλιπιδαιμία ήταν 48,22%. Αναφέρεται 48,22% μη-συμμόρφωση γυναικών με οστεοπόρωση με τη λήψη διφωσφονικών,¹⁴ 23% - 43,3% για τους ασθενείς με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια¹⁵ και 41% σε ηλικιωμένους ασθενείς με επιληψία.¹⁶

Πίνακας 1. Παράγοντες που σχετίζονται με τη συμμόρφωση των ασθενών με τη φαρμακευτική αγωγή.

Παράγοντες που σχετίζονται με τον ασθενή	απόψεις για τα φάρμακα, εγγραμματοσύνη, πολιτισμικό υπόβαθρο, κίνητρο, φυσική και νοητική κατάσταση, ψυχολογικά προβλήματα
Παράγοντες που σχετίζονται με την ομάδα υγείας και το σύστημα υγείας	πρόσβαση, καλή επικοινωνία, συμμετοχή στην λήψη αποφάσεων, ασφαλιστική κάλυψη, εκπαίδευση
Παράγοντες που σχετίζονται με τα χαρακτηριστικά της νόσου	συννοσηρότητα, παρουσία συμπτωμάτων, σοβαρότητα και βαθμός προόδου της νόσου, αποτελεσματικότητα της θεραπείας, ανικανότητα
Παράγοντες που σχετίζονται με τη θεραπεία	πολυπλοκότητα, διάρκεια, παρενέργειες, αποτελεσματικότητα
Κοινωνικοοικονομικοί παράγοντες	εισόδημα, επαγγελματική απασχόληση, κοινωνικοοικονομικό επίπεδο, κόστος φαρμάκων, κοινωνική και οικογενειακή υποστήριξη, φύλο, ηλικία, οικογενειακή κατάσταση, εκπαίδευση

Κακή έκβαση της υγείας των ασθενών

Οι πρώτες συνέπειες της μη-συμμόρφωσης με τη φαρμακευτική αγωγή, στην αλληλουχία του φαύλου κύκλου, είναι η κακή έκβαση της υγείας του ασθενή. Δηλαδή, η μη-συμμόρφωση συνδέεται άμεσα με

αυξημένη νοσηρότητα και θνησιμότητα και σχετίζεται με φτωχές εκβάσεις υγείας, υψηλό ποσοστό ανεπιθύμητων ενεργειών, συννοσηρότητες και αυξημένα ποσοστά νοσηλείας, κυρίως σε ασθενείς με χρόνια νοσήματα.¹⁷

Σε αναδρομική μελέτη σε 17.770 γυναίκες με οστεοπόρωση ο κίνδυνος οστεοπορωτικού κατάγματος ανερχόταν στο 2,1% σε όσες συμμορφώθηκαν με τη φαρμακευτική αγωγή, ενώ σε αυτές που δεν συμμορφώθηκαν, κυμαινόταν στο 2,5%. Ειδικότερα, σε εκείνες που δεν συμμορφώθηκαν και ήταν άνω των 75 ετών, ο κίνδυνος οστεοπορωτικού κατάγματος ήταν κατά 50% αυξημένος σε σχέση με αυτές που τηρούσαν την φαρμακευτική αγωγή.¹⁴

Σε άλλη μελέτη σε ασθενείς με καρδιαγγειακή νόσο, οι οποίοι λάμβαναν αντιλιπιδαιμική αγωγή, οι συμμετέχοντες που δεν συμμορφώθηκαν (12%), είχαν υψηλότερη LDL σε σχέση με αυτούς που συμμορφώθηκαν με τη φαρμακευτική αγωγή (88%) και είχαν χαμηλότερες τιμές LDL. Επιπλέον, οι ασθενείς με μη-συμμόρφωση, παρουσίασαν μεγαλύτερη πιθανότητα κατά 11% να εμφανίζουν ανεξέλεγκτες τιμές LDL, σε σύγκριση με αυτούς που συμμορφώνονταν με τις οδηγίες.¹⁸ Παρόμοια ήταν τα αποτελέσματα αναδρομικής μελέτης κοόρτης, σε 1.066 ασθενείς που λάμβαναν αγωγή με στατίνες. Διαπιστώθηκε ότι η πιθανότητα μείωσης της τιμής της LDL σε ασθενείς που δεν συμμορφώνονταν, ήταν κατά 88% χαμηλότερη σε σύγκριση με αυτή των ασθενών οι οποίοι συμμορφώνονταν με τη φαρμακευτική αγωγή.¹⁹

Μετα-ανάλυση αναφέρει ότι η συμμόρφωση με τη φαρμακευτική αγωγή σχετίζεται με 21% μείωση του κινδύνου μακροχρόνιας θνησιμότητας σε σύγκριση με τη μη-συμμόρφωση. Αναφέρεται επίσης και στη συσχέτιση της συμμόρφωσης με υψηλότερα σκορ αξιολόγησης της ποιότητας ζωής των ασθενών, σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή, οστεοπόρωση και υπέρταση.³

Η μη-συμμόρφωση σχετίζεται επίσης με τα ανεπιθύμητα συμβάματα.³ Για παράδειγμα, η

πιθανότητα πτώσεως σε ηλικιωμένους με μη-συμμόρφωση ήταν αυξημένη κατά 50% έναντι των συνομηλικών τους με συμμόρφωση στη φαρμακευτική αγωγή.²⁰ Ενώ σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη (ΣΔ) η συμμόρφωση σχετίζεται με λιγότερη ανησυχία και κατάθλιψη, λιγότερες επισκέψεις στον καρδιολόγο, μικρότερο σκορ στην Diabetes Complications Severity Index και μικρότερη δόση ινσουλίνης για τον έλεγχο της γλυκόσας.²¹

Επισημαίνεται επίσης, η αμφίδρομη αιτιώδης σχέση μεταξύ της μη-συμμόρφωσης και των ανεπιθύμητων ενεργειών των φαρμάκων, η οποία αφενός επηρεάζει αρνητικά την αποτελεσματικότητα της θεραπείας και αφετέρου μεγεθύνει επιπρόσθετα τις κλινικές και οικονομικές συνέπειες.²²

Αυξημένη ζήτηση των υπηρεσιών υγείας

Οι κακές εκβάσεις στην υγεία των ασθενών οδηγούν, ακολουθώντας την αλληλουχία του φαύλου κύκλου, σε αύξηση της ζήτησης των υπηρεσιών υγείας, δηλαδή αύξηση των ποσοστών νοσηλείας, των επισκέψεων στα τακτικά ιατρεία και στα τμήματα επειγόντων περιστατικών (ΤΕΠ) καθώς και αύξηση των επισκέψεων στα ιδιωτικά ιατρεία.³

Σε μελέτη²³ που αφορούσε ασθενείς με ΣΔ, αναφέρεται μείωση των ποσοστών νοσηλείας και των επισκέψεων στο ΤΕΠ κατά 23,3% και 46,2% αντίστοιχα, όταν αυξήθηκε κατά 50% το ποσοστό της συμμόρφωσης με τη φαρμακευτική αγωγή.

Συστηματική ανασκόπηση σε ασθενείς με καρδιαγγειακές παθήσεις,²⁴ έδειξε ότι το ποσοστό νοσηλείας μεταξύ των ασθενών που εμφάνισαν χαμηλή συμμόρφωση με τη φαρμακευτική αγωγή, ήταν 5,4 φορές υψηλότερο στους υπερτασικούς ασθενείς και 2,8 φορές στους δυσλιπιδαιμικούς, σε σύγκριση με αυτούς που εμφάνισαν υψηλή συμμόρφωση.

Σε άλλη μελέτη 1.278 ηλικιωμένων με επιληψία, οι επιληπτικές κρίσεις αποτέλεσαν αιτία για εισαγωγή στο νοσοκομείο ή επίσκεψη στο ΤΕΠ σε ποσοστό 12,1%

όταν η συμμόρφωση ήταν φτωχή έναντι του 8,2% σε ηλικιωμένους με καλή συμμόρφωση.¹⁶

Τέλος, σε έρευνα¹⁵ που αφορούσε 55.076 ασθενείς με ΧΑΠ, παρατηρήθηκε μείωση του αριθμού επισκέψεων στο νοσοκομείο κατά 2,6% και μείωση των επισκέψεων στο ΤΕΠ κατά 1.8%, όταν η συμμόρφωση με τη φαρμακευτική αγωγή αυξήθηκε κατά 5%. Κατά τους³ Walsh et al, η μη-συμμόρφωση σχετίζεται στατιστικά σημαντικά με αυξημένο κίνδυνο νοσηλείας από όλες τις αιτίες κατά 17% και αφετέρου με παράταση του χρόνου νοσηλείας των ασθενών.

Υπολογίζεται ότι στις ΗΠΑ κάθε χρόνο, περίπου 450.000 επισκέψεις στο ΤΕΠ και 125.000 θάνατοι που μπορούσαν να είχαν αποτραπεί, οφείλονται στην μη-συμμόρφωση των ασθενών με τη φαρμακευτική αγωγή.²⁵

Αυξημένο οικονομικό κόστος για τα συστήματα υγείας

Η μη-συμμόρφωση με τη φαρμακευτική αγωγή, εκτός από αρνητικές επιπτώσεις στην υγεία των ασθενών, επιφέρει σημαντική αύξηση των δαπανών στα συστήματα υγείας, εφόσον οδηγεί σε κακές εκβάσεις υγείας και αύξηση της ζήτησης των υπηρεσιών υγείας,¹⁷ σύμφωνα με την αλληλουχία του φαύλου κύκλου.

Συστηματική ανασκόπηση διαπίστωσε ότι το προσαρμοσμένο κόστος της μη-συμμόρφωσης κυμαίνεται μεταξύ 949-52.341\$ και το μη προσαρμοσμένο κυμαίνεται μεταξύ 669-162.699\$. Οι δαπάνες μπορεί να αφορούν στο συνολικό κόστος φροντίδας υγείας, το φαρμακευτικό κόστος, το κόστος νοσηλείας, το κόστος φροντίδας ως εξωτερικοί ασθενείς.¹⁰

Στις ΗΠΑ, ετησίως, το ποσό των 100-300\$ δις, του υγειονομικού κόστους που μπορούσε να είχε αποφευχθεί, αποδίδεται στη μη-συμμόρφωση με τη φαρμακευτική αγωγή και αντιπροσωπεύει το 3%-10% των συνολικών δαπανών του συστήματος υγείας.⁵ Οι Joshi et al.,²⁶ αναφέρουν σε έρευνά τους, ότι το 4,6% του συνολικού υγειονομικού κόστους παγκοσμίως,

οφείλεται στη μη-συμμόρφωση με τη φαρμακευτική αγωγή.

Τα ετήσια κόστη που προκύπτουν λόγω της μη-συμμόρφωσης, κυμαίνονται από 100-290 δις \$ στις ΗΠΑ,²⁷ περίπου 7 δις \$ στην Αυστραλία,²⁸ και 1.25 δις \$ στην Ευρώπη.¹⁰

Σε άλλη μελέτη που αφορούσε 1.219 ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, νόσο Crohn και ψωρίαση, καταγράφηκε μέση ετήσια δαπάνη 998€ για τους ασθενείς με υψηλό βαθμό συμμόρφωσης και 1.255€ για αυτούς με χαμηλό βαθμό συμμόρφωσης. Συνδέθηκε έτσι η αυξημένη συμμόρφωση με τη φαρμακευτική αγωγή, με εξοικονόμηση κόστους για τα συστήματα υγείας.²⁹ Σε μελέτη²¹ σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2, παρότι δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική σχέση του συνολικού κόστους μεταξύ ασθενών που ήταν συμμορφούμενοι με τις οδηγίες και αυτών που δεν ήταν, εντούτοις βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ του κόστους οξείας φροντίδας (\$12,153 έναντι \$8233; $P < 0.0001$) και του κόστους φροντίδας αυτών ως εξωτερικοί ασθενείς (\$16,964 έναντι \$15,457; $P < 0.0001$).

Παρόμοια, ηλικιωμένοι ασθενείς με μη-συμμόρφωση στην αντιεπιληπτική αγωγή, παρουσίασαν υψηλότερο κόστος νοσηλείας (+\$872, $P = 0.001$), κόστος αντιμετώπισης στο ΤΕΠ (+\$143, $P = 0.0008$), κόστος φροντίδας στο εξωτερικό ιατρείο (+\$1741, $P = 0.0081$) και συνολικό κόστος φροντίδας υγείας (+\$2674, $P = 0.0059$) σε σύγκριση με τους ασθενείς με καλή συμμόρφωση.¹⁶

Αυξημένο κόστος για τον ασθενή

Το αυξημένο κόστος για τα συστήματα υγείας που προκαλείται λόγω της φτωχής συμμόρφωσης με τη φαρμακευτική αγωγή, έχει σαν αποτέλεσμα την επιβάρυνση του δημόσιου προϋπολογισμού. Υπολογίζεται ότι στις ΗΠΑ, για το έτος 2021, οι δαπάνες υγειονομικής περίθαλψης θα αγγίξουν το ποσό των \$4,8 τρις. Ως αποτέλεσμα η οικονομική επιβάρυνση περνά στους ασθενείς, μέσω περικοπών των κρατικών

δαπανών, με αποτέλεσμα την υψηλότερη οικονομική συμμετοχή τους για την ιατροφαρμακευτική τους περίθαλψη.³⁰ Η οικονομική επιβάρυνση, με την σειρά της, επηρεάζει αρνητικά το επίπεδο της συμμόρφωσης με τη φαρμακευτική αγωγή, προκαλώντας περαιτέρω αύξηση του χαμηλού βαθμού συμμόρφωσης, ολοκληρώνοντας έτσι τη ροή του φαύλου κύκλου,⁵ ο οποίος ξεκινάει πάλι από την αρχή με ακόμη φτωχότερη συμμόρφωση αυτή τη φορά.

Μελέτη των Stafyla et al.,³¹ στην Ελλάδα, σε 189 ασθενείς με ΧΑΠ, όπου το 81% ήταν συνταξιούχοι, αναφέρει ότι το συνολικό ετήσιο κόστος θεραπείας της νόσου ανά ασθενή, ήταν 952,92€, εκ των οποίων τα 239,91€ επιβάρυναν τους ασθενείς. Όσον αφορά τη φαρμακευτική συμμετοχή, οι ασθενείς έπρεπε να ξοδεύουν ένα σημαντικό ποσό από το εισόδημά τους, για τα φάρμακα που αφορούσαν τη συγκεκριμένη νόσο, το οποίο ανερχόταν από 150,30€ ετησίως για την ήπια ΧΑΠ, έως 350,79€ για την πολύ σοβαρή ΧΑΠ. Δεδομένης όμως της συνοσυρότητας στο 87,7% των ασθενών, της αύξησης του ποσοστού συμμετοχής στα φάρμακα από 10% σε 25% και της μείωσης του ποσού των συντάξεων, λόγω της οικονομικής κρίσης, πολλοί από αυτούς αδυνατούσαν να ανταπεξέλθουν στην αγορά των φαρμάκων τους, με αποτέλεσμα την φτωχή συμμόρφωσή τους στη φαρμακευτική αγωγή εξ αιτίας του κόστους.

Παρόμοια ήταν τα αποτελέσματα της μελέτης των Tsiligianni et al.,¹³ οι οποίοι σε έρευνά τους σε αγροτικές περιοχές της Κρήτης, διαπίστωσαν ότι η οικονομική κρίση επηρέασε αρνητικά τη συμμόρφωση των χρόνιων ασθενών, είτε εγκαταλείποντάς την, είτε παραλείποντας δόσεις αυτής. Συγκεκριμένα, σε 288 ασθενείς με μέση ηλικία τα 68 έτη, το 70% είχε ετήσιο εισόδημα μικρότερο από 10.000€ και το 90% ήταν αγρότες, νοικοκυρές και συνταξιούχοι. Από τους 164 ασθενείς που έπασχαν από υπέρταση, 11,58% ανέφερε ότι παρέλειψε δόσεις και 5,48% εγκατέλειψε την φαρμακευτική του αγωγή. Από τους 56 ασθενείς με δυσλιπιδαιμία, 21,42%, παρέλειψε δόσεις και 26,78%

σταμάτησε την φαρμακευτική αγωγή λόγω κόστους. Τέλος σε 28 ασθενείς με ΧΑΠ/άσθμα, ποσοστό 46,42% σταμάτησε εντελώς τη θεραπεία, μείωσε τις δόσεις ή χρησιμοποίησε παρόμοια φάρμακα που είχε στο παρελθόν.

Μελέτη σε 11 χώρες,³² συμπεραίνει ότι ο επιπολασμός της μη-συμμόρφωσης, η οποία σχετίζεται με το κόστος της φαρμακευτικής αγωγής, είναι υψηλότερος σε κατοίκους με χαμηλό εισόδημα και χαμηλότερος σε κατοίκους ηλικίας άνω των 65 ετών.

Σε μελέτη ασθενών με νόσο του Πάρκινσον, διαπιστώθηκε ότι εκείνοι με υψηλό βαθμό συμμόρφωσης με τη φαρμακευτική αγωγή, συνδέονταν με χαμηλότερο ατομικό ποσοστό δαπανών υγειονομικής περιθαλψης, έως 2.242\$, για περίοδο 19 μηνών, σε σύγκριση με ασθενείς με μη-συμμόρφωση.³³

ΒΕΛΤΙΩΣΗ ΤΗΣ ΣΥΜΜΟΡΦΩΣΗΣ ΜΕ ΤΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ

Η συμμόρφωση με τη φαρμακευτική αγωγή αποτελεί βασικό παράγοντα διαχείρισης των χρόνιων νοσημάτων. Η μη-συμμόρφωση αποτελεί πρόβλημα δημόσιας υγείας, αφορά όλες τις ηλικίες του πληθυσμού και ιδιαίτερα τους ηλικιωμένους. Η βελτίωση της συμμόρφωσης, θεωρείται ως η καλύτερη δυνατή επένδυση στην αποτελεσματική αντιμετώπιση των χρόνιων παθήσεων και πιθανόν να ασκεί μεγαλύτερη επίδραση στην υγεία των ασθενών, από οποιαδήποτε εξειδικευμένη φαρμακευτική αγωγή.⁸ Για την επίτευξη της συμμόρφωσης με τη φαρμακευτική αγωγή προτείνονται παρεμβάσεις που σχετίζονται με τον ασθενή, την ομάδα υγείας και το σύστημα υγείας, τα χαρακτηριστικά της νόσου, τη θεραπεία και τους κοινωνικοοικονομικούς παράγοντες.

Παρεμβάσεις που σχετίζονται με τον ασθενή

Σύμφωνα με τον WHO,⁸ η έλλειψη εκπαίδευσης, κινήτρου και υποστήριξης των χρόνιων ασθενών αποτελούν βασικούς φραγμούς για τη συμμόρφωση με τη φαρμακευτική αγωγή. Συνεπώς, η εγγραμματοσύνη

αποτελεί έναν από τους βασικούς δείκτες πρόβλεψης της φαρμακευτικής συμμόρφωσης και μπορεί να επιτευχθεί³⁴ με τη δημιουργία κλίματος απαλλαγμένου από αισθήματα ντροπής, μεταξύ παρόχου υγείας και ασθενή, την ανεύρεση πιθανών λύσεων όπως η παράλληλη χρήση οπτικοακουστικών εκπαιδευτικών μέσων, αντί μόνο γραπτών οδηγιών, τη συνοδεία κάθε καινούριου συνταγογραφούμενου φαρμάκου με όλες αυτές της πληροφορίες που βελτιώνουν την εγγραμματοσύνη και προάγουν την συμμόρφωση (αναγκαιότητα και σκεπτικό επιλογής του συγκεκριμένου φαρμάκου, δοσολογία, συχνότητα λήψης, πιθανές παρενέργειες, θεραπευτικό πλάνο, κ.α.). Η εκπαίδευση των ασθενών, οφείλει να είναι εξατομικευμένη, πολυπαραγοντική και να χρησιμοποιεί πληθώρα εκπαιδευτικών μεθόδων, με σκοπό την αύξηση του βαθμού της συμμόρφωσης.

Σύμφωνα με το International Council of Nurses, οι νοσηλευτές ανά τον κόσμο, αποτελούν μία ανυπέροχη δύναμη και η παρουσία τους σε όλες τις φάσεις της φροντίδας της υγείας, η στενή επαφή τους με τον ασθενή και την κοινότητα, σε συνδυασμό με την άρτια επιστημονική κατάρτισή τους, τους κατατάσσει σε πρωταγωνιστικό ρόλο στην μάχη κατά της μη-συμμόρφωσης με «όπλα» την ενδυνάμωσή των ασθενών, τη βελτίωση της αυτοαποτελεσματικότητας, την ενίσχυση της θέλησης και του κινήτρου των ασθενών.⁸

Παρεμβάσεις που σχετίζονται με την ομάδα υγείας και το σύστημα υγείας

Η ασθενοκεντρική προσέγγιση, η οποία προάγει την ενεργή συμμετοχή του ασθενή στη λήψη αποφάσεων, σχετικά με την φαρμακευτική του αγωγή, προτείνεται ως η σημαντικότερη στρατηγική που μπορεί να χρησιμοποιηθεί από τους παρόχους υγείας για τη βελτίωση της συμμόρφωσης.³⁴

Επισημαίνεται επίσης, ότι παρεμβάσεις που στοχεύουν στη μείωση της οικονομικής συμμετοχής των ασθενών στην αγορά φαρμάκων και υπηρεσιών υγείας,

στην εύκολη πρόσβαση σε αυτές και στην επαρκή φαρμακευτική κάλυψη, προάγουν την αύξηση της συμμόρφωσης με τη φαρμακευτική αγωγή και περιορίζουν το κόστος της υγειονομικής περίθαλψης.³⁵ Το σύστημα υγείας οφείλει να οργανωθεί με τέτοιο τρόπο, ώστε να παρέχει τη δυνατότητα συνεχούς επικέντρωσης στο πρόβλημα της φτωχής συμμόρφωσης,⁸ με την εφαρμογή πρωτοκόλλων για την αντιμετώπιση των χρόνιων ασθενών, τη διαθεσιμότητα και την προσβασιμότητα στις υπηρεσίες υγείας, την ασφαλιστική κάλυψη και τη δημιουργία κοινοτικών προγραμμάτων στήριξης των ασθενών.³⁶

Παρεμβάσεις που σχετίζονται με τα χαρακτηριστικά της νόσου

Σημαντική παρέμβαση που εστιάζει στη βελτίωση της συμμόρφωσης θεωρείται η λεπτομερής ενημέρωση των χρόνιων ασθενών, σχετικά με τα στάδια της νόσου και τα συμπτώματά της, η οποία εγείρει το ενδιαφέρον τους σχετικά με την νόσο τους, την σημαντικότητα της φαρμακευτικής αγωγής και αυξάνει τη συμμόρφωση σε αυτήν. Επιπλέον, η παρουσίαση φωτογραφικού και άλλου έντυπου υλικού που σχετίζεται με την νόσο, θεωρείται ότι έχει ευεργετικά αποτελέσματα. Εδώ συμπεριλαμβάνονται επίσης και παρεμβάσεις που σχετίζονται με την αποφυγή χρήσης πολύπλοκων σχημάτων δοσολογίας υπό το έδαφος μάλιστα της πολυνοσηρότητας και πολυφαρμακίας που συνοδεύουν τα χρόνια νοσήματα.³⁷ Για παράδειγμα, μετανάληση 35 μελετών αναφέρει ότι ασθενείς που λάμβαναν τα φάρμακά τους δύο φορές την ημέρα είχαν 7%-22,6% μικρότερη συμμόρφωση σε σύγκριση με αυτούς που τα λάμβαναν μια φορά την ημέρα.³⁸ Τέλος, προτείνονται πρακτικές λύσεις όπως η χρήση προγεμισμένων κουτιών φαρμάκων, η υπενθύμιση για τη λήψη τους, η χρήση της τεχνολογίας, τηλεφωνική και κατ' οίκον παρακολούθηση, κ.α.³⁵

Παρεμβάσεις που σχετίζονται με τους κοινωνικοοικονομικούς παράγοντες

Αειφόρος χρηματοδότηση, αξιόπιστα υγειονομικά συστήματα και προσιτά κόστη ιατροφαρμακευτικής περίθαλψης απαιτούνται, με σκοπό την αύξηση της συμμόρφωσης με τη φαρμακευτική αγωγή.⁸ Η αύξηση του εύρους της ασφαλιστικής κάλυψης και των υγειονομικών παροχών, καθώς και η ελάττωση της οικονομικής συμμετοχής στην αγορά των φαρμάκων, θεωρούνται επιβεβλημένα, με σκοπό τη βελτίωση της πρόσβασης στη φροντίδα υγείας, κυρίως των χρόνιων ασθενών που βρίσκονται σε δεινή οικονομική κατάσταση.³⁹ Η κοινωνική και οικογενειακή υποστήριξη των χρόνιων ασθενών, η οποία προέρχεται από τα μέλη της διεπιστημονικής ομάδας υπηρεσιών της κοινότητας και από την οικογένεια, αναφέρεται⁸ ως ένας σημαντικός παράγοντας που επηρεάζει την συμπεριφορά των χρόνιων ασθενών, ασκεί θετική επίδραση στην έκβαση της υγείας τους και προάγει την συμμόρφωση τους με τη φαρμακευτική αγωγή.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η παρούσα ανασκόπηση αποτελεί μια συνοπτική παρουσίαση του φαύλου κύκλου της φτωχής συμμόρφωσης των ασθενών με τη φαρμακευτική αγωγή, ο οποίος αρχίζει από τον ασθενή, τελειώνει σε αυτόν και επαναλαμβάνεται αέναα, συμπαρασύροντάς τον και εγκλωβίζοντάς τον σε ολοένα και μεγαλύτερα οικονομικά αδιέξοδα που δυσχεραίνουν περαιτέρω τη συμμόρφωσή του με την φαρμακευτική αγωγή.

Συνοψίζοντας, η κοινή και συντονισμένη προσπάθεια για τη βελτίωση της συμμόρφωσης με τη φαρμακευτική αγωγή μεταξύ των υπευθύνων χάραξης πολιτικής και επαγγελματιών υγείας πρέπει να αποτελέσει προτεραιότητα, δεδομένου ότι οι οικονομικές, κλινικές και ανθρωπιστικές συνέπειες της φτωχής συμμόρφωσης με τη φαρμακευτική αγωγή θα συνεχίσουν να υπάρχουν και να μεγεθύνονται όσο αυξάνει η επιβάρυνση που οι ασθενείς υφίστανται από τα χρόνια νοσήματα.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Schmidt H. Chronic disease prevention and health promotion. In Public health ethics: Cases spanning the globe. 2016;3:137-176
2. ΕΛΣΤΑΤ, Δελτίο τύπου, Έρευνα υγείας 2014; Πειραιάς 15/6/2016. 2, Διαθέσιμο από: <https://www.statistics.gr/documents/20181/1845c3bc-b9d5-41f6-89df-a5436ad3dc23>, Ημ.πρόσβαση: 20/6/2020 [στα ελληνικά]
3. Walsh CA, Cahir C, Tecklenborg S, Byrne C, Culbertson MA, Bennett KE. The association between medication non-adherence and adverse health outcomes in ageing populations: A systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol*. 2019;85(11):2464-2478.
4. Vrijens B, De Geest S, Hughes DA, Przemyslaw K, Demonceau J, Ruppert T., ... & ABC Project Team. A new taxonomy for describing and defining adherence to medications. *Br J Clin Pharmacol*. 2012;73(5):691-705.
5. Iuga AO, McGuire MJ. Adherence and health care costs. *Risk Manag Healthc Policy*. 2014;7:35-44.
6. Stavropoulos DN. Oxford English-Greek Learner Dictionary: λήμμα adherence και λήμμα compliance. Oxford University Press, Oxford. 1998; 7: 98
7. Δημολιάτης Γ, Γαλάνης Π, Γελαστοπούλου Ε, Ευαγγέλου Β, Καντζανού Μ, Λάγιου Α. κ.α. Λεξικό όρων Υγιεινής και Επιδημιολογίας. 1^η έκδοση. Αθήνα: Εκδόσεις ΚΑΛΛΙΠΟΣ, Αθήνα. 2015; (Κωδικός Συγγραμματος: 15373)
8. Burkhardt PV, Sabaté E. Adherence to long-term therapies: evidence for action. *J Nurs Scholarsh*. 2003;35(3):207.
9. Horne R, Weinman J, Barber N, Elliott R, Morgan M, Cribb A, Kellar I. Concordance, adherence and compliance in medicine taking: Report for the National Co-ordinating Centre for NHS Service Delivery and Organisation R & D (NCCSDO). London: NCCSDO. 2005; 40-46.
10. Cutler RL, Fernandez-Llimos F, Frommer M, Benrimoj C, Garcia-Cardenas V. Economic impact of medication non-adherence by disease groups: a systematic review. *BMJ Open*. 2018;8(1):e016982.
11. Plakas S, Mastroggiannis D, Mantzorou M, Adamakidou T, Fouka G, Bouziou A, Tsiou C, Morisky, D. Validation of the 8-Item Morisky Medication Adherence Scale in Chronically Ill Ambulatory Patients in Rural Greece. *OJN* 2016; 6(03): 158-169.
12. Chung GC, Marottoli RA, Cooney LM Jr, Rhee TG. Cost-Related Medication Nonadherence Among Older Adults: Findings From a Nationally Representative Sample. *J Am Geriatr Soc*. 2019;67(12):2463-2473.
13. Tsiligianni IG, Papadokostakis P, Prokopiadou D, Stefanaki I, Tsakountakis N, Lionis C. Impact of the financial crisis on adherence to treatment of a rural population in Crete, Greece. *Qual Prim Care*. 2014;22(5):238-244.
14. Sharman Moser S, Yu J, Goldshtein I, Ish-Shalom S, Rouach V, Shalev V, ... & Chodick G. Cost and Consequences of Nonadherence With Oral Bisphosphonate Therapy: Findings From a Real-World Data Analysis. *Ann Pharmacother*. 2016;50(4):262-269.
15. Toy EL, Beaulieu NU, McHale JM, Welland TR, Plauschinat C A, Swensen A, Duh MS. Treatment of COPD: relationships between daily dosing frequency, adherence, resource use, and costs. *Respir Med*. 2011;105(3):435-441.
16. Ettinger AB, Manjunath R, Candrilli SD, Davis KL. Prevalence and cost of nonadherence to antiepileptic drugs in elderly patients with epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2009;14(2):324-329.

17. Maniadakis N, Gourzoulidis G. Paying the price of nonadherence: health and financial costs. *Medi-cografia*. 2017; 39(4):254-262
18. Hennein R, Hwang SJ, Au R, Levy D, Muntner P, Fox CS, Ma J. Barriers to medication adherence and links to cardiovascular disease risk factor control: the Framingham Heart Study. *Intern Med J*. 2018;48(4):414-421.
19. Vupputuri S, Joski PJ, Kilpatrick R, Woolley JM, Robinson BE, Farkouh ME., ... & Muntner P. LDL cholesterol response and statin adherence among high-risk patients initiating treatment. *Am J Manag Care*. 2016;22(3):e106-e115.
20. Berry SD, Quach L, Procter-Gray E, Kiel DP, Li W, Samelson EJ., ... & Kelsey J L. Poor adherence to medications may be associated with falls. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2010;65(5):553-558.
21. Curtis SE, Boye KS, Lage MJ, Garcia-Perez LE. Medication adherence and improved outcomes among patients with type 2 diabetes. *Am J Manag Care*. 2017;23(7):e208-e214.
22. Leporini C, De Sarro G, Russo E. Adherence to therapy and adverse drug reactions: is there a link?. *Expert Opin Drug Saf*. 2014;13 Suppl 1:S41-S55.
23. Encinosa WE, Bernard D, Dor A. Does prescription drug adherence reduce hospitalizations and costs? The case of diabetes. *Adv Health Econ Health Serv Res*. 2010;22:151-173.
24. Gwadry-Sridhar FH, Manias E, Zhang Y, Roy A, Yu-Isenberg K, Hughes DA, Nichol MB. A framework for planning and critiquing medication compliance and persistence research using prospective study designs. *Clin Ther*. 2009; 31(2), 421-435.
25. Heaton PC, Tundia NL, Luder HR. U.S. emergency departments visits resulting from poor medication adherence: 2005-07. *J Am Pharm Assoc*. 2013;53(5):513-519.
26. Joshi MP, Clark A, Ludman M. Systems-based Approaches to Improving Medication Adherence. Submitted to the US Agency for International Development by the Systems for Improved Access to Pharmaceuticals and Services (SIAPS) Program. Arlington, VA: Management Sciences for Health, 2016.
27. New England Healthcare Institute. Thinking outside the pillbox: a system-wide approach to improving patient medication adherence for chronic disease. New England Health Care Institute,2009.
28. Magid B, Murphy C, Lankiewicz J, Lawandi N, Poulton A. Pricing for safety and quality in healthcare: A discussion paper. *Infect Dis Health*. 2018;23(1):49-53.
29. Degli Esposti L, Sangiorgi D, Perrone V, Radice S, Clementi E, Perone F, Buda S. Adherence and resource use among patients treated with biologic drugs: findings from BEETLE study. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2014;6:401-407.
30. Srivatsan N, Thiagarajan S, Ganesan S, Kumar A, Seth S, Nash E. Medication adherence in the real world. *COGNIZANT*. 2014; 1-2
31. Stafyla E, Kerenidi T, Gerogianni I, Geitona M, Daniil Z, Gourgoulialis KI. The pharmacological cost of COPD during Greek economic crisis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017;12: 461-466.
32. Morgan SG, Lee A. Cost-related non-adherence to prescribed medicines among older adults: a cross-sectional analysis of a survey in 11 developed countries. *BMJ Open*. 2017;7(1):e014287.
33. Wei YJ, Palumbo FB, Simoni-Wastila L, Shulman LM, Stuart B, Beardsley R, Brown CH. Antiparkinson drug adherence and its association with health care utilization and economic outcomes in a Medicare Part D population. *Value Health*. 2014;17(2):196-204.
34. Brown MT, Bussell JK. Medication adherence: WHO cares?. *Mayo Clin Proc*. 2011;86(4):304-314.
35. Brown MT, Bussell J, Dutta S, Davis K, Strong S, Mathew S. Medication Adherence: Truth and Consequences. *Am J Med Sci*. 2016;351(4):387-399.

36. Gupta S, McColl MA, Guilcher SJ, Smith K. An Adapted Model of Cost-Related Nonadherence to Medications Among People with Disabilities. *J Disabil Policy Stud.* 2019; 31(1): 35-45.
37. Kocurek B. Promoting medication adherence in older adults... and the rest of us. *Diabetes Spectr.* 2009; 22(2): 80-84.
38. Weeda ER, Coleman CI, McHorney CA, Crivera C, Schein JR, Sobieraj DM. Impact of once- or twice-daily dosing frequency on adherence to chronic cardiovascular disease medications: A meta-regression analysis. *Int J Cardiol.* 2016;216:104-109.
39. Zhang JX, Meltzer DO. Risk factors for cost-related medication non-adherence among older patients with cancer. *Integr Cancer Sci Ther.* 2015;2(6):300-304.