



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
Εθνικό και Καποδιστριακό
Πανεπιστήμιο Αθηνών

Μεταπτυχιακό πρόγραμμα σπουδών:
«Καρδιοαναπνευστική Αναζωογόνηση»

Επιβλέπουσα Καθηγήτρια:
κα. Ιακωβίδου

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ
της Στυλιανού Αθηνάς

με τίτλο

**«Η συμμόρφωση των ασθενών στη λήψη αντιπηκτικών
φαρμάκων κατά τη διάρκεια της κύησης και τις λοχείας»**

Αθήνα 2022

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Ως συμμόρφωση ορίζουμε τη συμπεριφορά ενός ατόμου, όσον αφορά στην εκτέλεση επακριβώς των ιατρικών συμβουλών. Η εμφάνιση χαμηλών επιπέδων συμμόρφωσης, για παράδειγμα, στη συνιστώμενη φαρμακευτική αγωγή, αποτελεί σοβαρό πρόβλημα στην κλινική πράξη, έχοντας αντίκτυπο, κατά κύριο λόγο στην υγεία του ασθενή, αλλά και μετέπειτα, λόγω πιθανής επιδείνωσης της κατάστασής του, αυξημένο κόστος και περαιτέρω ιατροφαρμακευτική περίθαλψη στον κρατικό μηχανισμό. Αυτό αποτελεί ακόμα μεγαλύτερο πρόβλημα στην περίπτωση κυοφορούντων γυναικών, καθώς η κατάσταση της υγείας τους δεν αφορά μόνο τις ίδιες, αλλά έχει και άμεση συσχέτιση με ένα νέο μέλος της κοινωνίας, το έμβρυο που κυοφορούν. Για τον λόγο αυτό, στην παρούσα έρευνα θα μελετηθεί η συμμόρφωση των εγκύων στην λήψη φαρμάκων που τους χορηγούνται κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης και συγκεκριμένα της αντιπηκτικής τους αγωγής, καθώς αυτή η κατηγορία φαρμάκων έχει αναλάβει σημαντικό ρόλο στην προγεννητική παρακολούθηση, τα τελευταία χρόνια.{1, 2}

Λαμβάνοντας, λοιπόν, υπόψη πως η κατανόηση της προγνωστικής αξίας των παραγόντων σχετικά με την έλλειψη συμμόρφωσης θα συμβάλει θετικά στο συνολικό σχεδιασμό αντιμετώπισης και πρόληψης νοσηρών καταστάσεων στην εγκυμοσύνη, στην έρευνα που πραγματοποιήσαμε, προσπαθήσαμε αφενός να αποτυπώσουμε το ρόλο διαφόρων παραγόντων που δυνητικά επηρεάζουν τη συμμόρφωση εγκύων σε αντιπηκτική θεραπεία και αφετέρου, να διερευνήσουμε πιθανούς συσχετισμούς των ευρύτερων παραγόντων που μελετήθηκαν.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Πρόλογος.....	σελ. 2
Περιεχόμενα.....	σελ. 3
Εισαγωγή.....	σελ. 5

Γενικό μέρος

ΚΕΦ. 1 Λίγα λόγια για τα αντιπηκτικά φάρμακα

1.1 Η φυσιολογία της πήξης του αίματος.....	σελ. 7
1.2 Μονοπάτι ιστικού παράγοντα.....	σελ. 8
1.3 Μονοπάτι ενεργοποίησης επαφής.....	σελ. 8
1.4 Τελικό κοινό μονοπάτι.....	σελ. 8
1.5 Συμπαράγοντες/Αναστολείς.....	σελ. 9
1.6 Τα αντιπηκτικά φάρμακα.....	σελ.11
1.7 Μεταβολές αιμοστατικών μηχανισμών στην εγκυμοσύνη και στη λοχεία.....	σελ.15

ΚΕΦ. 2 Ενδείξεις χορήγησης αντιπηκτικών φαρμάκων στην εγκυμοσύνη και τη λοχεία

2.1 Γενικά.....	σελ.17
2.2 Κατηγοριοποίηση ασθενών με βάση την επικινδυνότητα Θρόμβωσης.....	σελ. 18
2.3 Η αντιμετώπιση.....	σελ. 18
2.4 Ειδική αντιπηκτική αγωγή.....	σελ. 19
2.5 Κατευθυντήριες οδηγίες.....	σελ. 20

ΚΕΦ. 3 Αντενδείξεις και παρενέργειες χορήγησης αντιπηκτικών φαρμάκων στην κύηση και την λοχεία.....σελ. 22

ΚΕΦ. 4 Η συμμόρφωση των ασθενών στην φαρμακευτική τους αγωγή-ορισμός

4.1 Ορισμός συμμόρφωσης ασθενών σε φαρμακευτική αγωγή....	σελ.25
---	--------

4.2 Παράγοντες που διαμορφώνουν την ελλιπή συμμόρφωση στη θεραπεία.....	σελ. 25
--	---------

ΚΕΦ. 5 Τύποι μη συμμόρφωσης των ασθενών στη φαρμακευτική τους αγωγή

5.1

Γενικά.....	σελ.28
-------------	--------

5.2

Τύποι μη-συμμόρφωσης.....σελ.29	
5.3	
Πως μπορούμε να συμμορφώσουμε έναν ασθενή στη φαρμακευτική του αγωγή.....σελ. 30	
ΚΕΦ. 6 Μέθοδοι καθορισμού-υπολογισμού-μέτρησης της φαρμακευτικής συμμόρφωσης	
6.1 Έμμεσες μέθοδοι.....σελ.31	
6.2 Άμεσες μέθοδοι.....σελ. 37	
Ειδικό μέρος	
ΚΕΦ. 7 Εισαγωγή.....σελ. 39	
ΚΕΦ. 8 Υλικό και μεθοδολογία	
8.1 Το υλικό της έρευνας.....σελ. 41	
8.2 Η μεθοδολογία της έρευνας.....σελ. 45	
ΚΕΦ. 9 Αποτελέσματα	
9.1 Περιγραφική στατιστική	
9.1.1 Δημογραφικά χαρακτηριστικά δείγματος.....σελ. 47	
9.1.2 Προηγούμενη αντιπηκτική αγωγή.....σελ. 48	
9.1.3 Επιπλοκές από την αντιπηκτική αγωγή.....σελ.49	
9.1.4 Συμμόρφωση στην αντιπηκτική αγωγή.....σελ. 50	
9.2 Επαγωγική στατιστική	
9.2.1 1°ερευνητικό ερώτημα: Επηρεάζει, η οικονομική κατάσταση των γυναικών, τη συμμόρφωσή τους με την αντιπηκτική αγωγή;.....σελ. 52	
9.2.2 2°ερευνητικό ερώτημα: Επηρεάζει το μορφωτικό επίπεδο τη συμμόρφωση των γυναικών με την αντιπηκτική αγωγή;.....σελ. 54	
9.2.3 3°ερευνητικό ερώτημα: Επηρεάζει η ελλιπής ενημέρωση του ιατρού, τη συμμόρφωση των γυναικών με την αντιπηκτική αγωγή;.....σελ. 55	
9.2.4 4° ερευνητικό ερώτημα: Αυξάνεται η συμμόρφωση των γυναικών με την αντιπηκτική τους αγωγή, όσο αυξάνεται η ηλικία τους;.....σελ. 57	
Συζήτηση.....σελ. 59	
Συμπεράσματα.....σελ. 62	
Περίληψη.....σελ. 64	
Βιβλιογραφία.....σελ. 66	

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η συμμόρφωση περιγράφεται ως ο βαθμός, στον οποίο η συμπεριφορά ενός ατόμου συμπίπτει με τις ιατρικές συμβουλές. Η εμφάνιση χαμηλών επιπέδων συμμόρφωσης και κυρίως σε μία συνιστώμενη φαρμακευτική αγωγή, αποτελεί σοβαρό πρόβλημα στην κλινική πράξη. Η επιτυχής προσπάθεια για την βελτίωση συμμόρφωσης ασθενών εξαρτάται από ένα σύνολο παραγόντων, με πολύπλοκη και ασαφή επίδραση, τις περισσότερες φορές. Ωστόσο, παράγοντες σχετιζόμενοι είτε με τους ασθενείς, είτε με τη θεραπεία, είτε με το είδος της ασθένειας, κοινωνικοοικονομικά κριτήρια, πεπιοθήσεις ασθενών σχετικά με τη θεραπεία, καθώς και με τη σχέση επικοινωνίας μεταξύ ασθενούς-ιατρού, διαφαίνεται να έχουν σταθερό αντίκτυπο στη συμμόρφωση. Λαμβάνοντας υπόψη τη σημαντικότητα της συμμόρφωσης των ασθενών στη συνιστώμενη θεραπεία προκειμένου να υπάρχει αποτελεσματικότητα, στην έρευνα που πραγματοποιήσαμε, προσπαθήσαμε αφενός να αποτυπώσουμε το ρόλο διαφόρων παραγόντων που δυνητικά επηρεάζουν τη συμμόρφωση ασθενών στην λήψη αντιπηκτικών φαρμάκων και αφετέρου, να διερευνήσουμε πιθανούς συσχετισμούς των ευρύτερων παραγόντων που μελετήθηκαν.

Όπως προκύπτει από την ανάλυση των δεδομένων, η σχέση εμπιστοσύνης μεταξύ ασθενούς και ιατρού σχετίζεται θετικά με την έκβαση της συμμόρφωσης στην φαρμακοθεραπεία και κατ' επέκταση στη θετική έκβαση μίας ασθένειας, που έρχεται σε συμφωνία με αποτελέσματα πολλών άλλων μελετών. Παράλληλα όμως, διαφαίνεται μία τάση ασυνέπειας σε σχέση με την πιστή εφαρμογή των οδηγιών του ιατρού. Ομοίως, οι υπό μελέτη δημογραφικοί παράγοντες, φάνηκε να εμπλέκονται στη συμμόρφωση των ασθενών στη φαρμακοθεραπεία. Η παρούσα μελέτη περιλαμβάνει μία συλλογή παραγόντων που συμβάλλουν στον καθορισμό της συμμόρφωσης των γυναικών, κυοφορούντων και λεχουσών, στη λήψη της αντιπηκτικής τους αγωγής, καθώς και την αιτιολογική συσχέτιση αυτών. Ωστόσο, απαιτείται μια πολύπλευρη προσέγγιση για να αποδοθεί μια σαφής και ακριβής εικόνα για το εάν και πώς οι ιατρικές συστάσεις ακολουθούνται, ώστε να μπορέσουμε να καταλήξουμε σε ποσοτικά συμπεράσματα.

Στην παρούσα ερευνητική εργασία θα αναφερθούν ενδείξεις και αντενδείξεις χορήγησης αντιπηκτικών φαρμάκων στην κύηση και πιθανές παρενέργειες από την χορήγησή τους. Επίσης, θα περιγραφεί και θα αναλυθεί η έννοια της συμμόρφωσης των ασθενών στη λήψη φαρμάκων, οι τύποι μη

συμμόρφωσης, οι μέθοδοι αξιολόγησης της συμμόρφωσης και, τέλος, οι διάφοροι παράμετροι, συμπεριλαμβανομένου και του ερωτηματολογίου που δόθηκε σε εγκύους, για την διεξαγωγή της έρευνας. Οι απαντήσεις που δόθηκαν στα ερωτηματολόγια, λήφθηκαν υπόψιν με κατάληξη τα συμπεράσματα που θα αναφερθούν στο πέρας της παρούσας εργασίας.

1. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ - ΛΙΓΑ ΛΟΓΙΑ ΓΙΑ ΤΑ ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

1.1 Η φυσιολογία της πήξης του αίματος

Η πήξη του αίματος είναι η διαδικασία, η οποία αρχίζει έπειτα από την απελευθέρωση συγκεκριμένων ουσιών στον οργανισμό επάγοντας μια σειρά από αντιδράσεις που έχουν σαν απώτερο αποτέλεσμα τη δημιουργία αιμόστασης. Αυτό επιτυγχάνεται, από την μία, με την ενεργοποίηση, πρόσφυση και συσώρευση αιμοπεταλίων, και από την άλλη με την εναπόθεση και ωρίμανση της ινικής.

Η διαδικασία της πήξης ξεκινάει με αλλαγές στα αιμοπετάλια και τον σχηματισμό ινικής. Τα αιμοπετάλια συσσωρεύονται δημιουργώντας το αιμοπεταλιακό βύσμα. Δευτερογενές μονοπάτι, μέσω των παραγόντων πήξης, ενισχύει το αιμοπεταλιακό βύσμα. Διαταραχές της πήξης σε οποιοδήποτε στάδιο του καταρράκτη της πήξης του αίματος μπορούν να οδηγήσουν σε παθολογικές καταστάσεις αιμορραγίας ή θρόμβωσης.

Το δευτερογενές μονοπάτι ή αλλιώς ο καταρράκτης της πήξης του αίματος διαχωρίζεται ουσιαστικά σε τρεις υποοδούς, την ενδογενή, την εξωγενή και κατά συνέχεια την κοινή οδό. Ο λεγόμενος καταρράκτης πήξης είναι το σύμπλεγμα ενός καταρράκτη αντιδράσεων κατά τον οποίο παράγοντες της πήξης ενεργοποιούν ο ένας τον άλλο με μια σειρά αντιδράσεων, στις οποίες ένα ενζυμογόνο (ανενεργό πρόδρομο ενζύμου) μιας πρωτεΐνης σερίνης και ο γλυκοπρωτεϊνικός συμπαραγόντας αυτής ενεργοποιούνται και στη συνέχεια, καταλύουν την επόμενη αντίδραση στον καταρράκτη, με αποτέλεσμα, τελικά, τη δημιουργία ινικής. Οι παράγοντες πήξης υποδεικνύονται γενικά με λατινικούς αριθμούς, με το πεζό λατινικό a να επισυνάπτεται για να υποδείξει ενεργή μορφή.

Γενικότερα, η διαδικασία της πήξης θα μπορούσαμε να πούμε ότι αποτελείται ουσιαστικά από τρία βασικά στάδια, ανεξαρτήτως των προαναφερθέντων οδών. Αυτά τα στάδια είναι η δημιουργία προθρομβινάσης, η μετατροπή της προθρομβίνης σε θρομβίνη διά της προθρομβινάσης, και τέλος, η μετατροπή του ινωδογόνου σε ινική διά της θρομβίνης.{3, 4, 5, 6, 7, 8}

Ο σχηματισμός της προθρομβινάσης επιτυγχάνεται με την αλληλεπίδραση της ενδογενούς και της εξωγενούς οδού πήξης του αίματος. {3, 4, 5, 6, 7}

1.2 Μονοπάτι ιστικού παράγοντα (εξωγενής οδός)

Η οδός αυτή ονομάζεται έτσι επειδή μία ιστική πρωτεΐνη που ονομάζεται ιστικός παράγοντας (TF), επίσης γνωστός ως θρομβοπλαστίνη ή παράγοντας πήξης III, διαρρέει εντός του αίματος από τα κύτταρα στο εξωτερικό των αιμοφόρων αγγείων και αρχίζει το σχηματισμό της προθρομβινάσης. Ο TF είναι ένα μικτό σύμπλεγμα λιποπρωτεϊνών και φωσφολιπιδίων απελευθερωμένων από την επιφάνεια των κατεστραμμένων κυττάρων. Μόλις ο ανωτέρω παράγοντας ενεργοποιηθεί συνδέεται με τον παράγοντα Χ και τον ενεργοποιεί. Ο ενεργοποιημένος παράγοντας Χ (Χ_a) με τη σειρά του συνδέεται με τον V με την παρουσία ιόντων ασβεστίου προς σχηματισμό του ενεργού ενζύμου προθρομβινάσης, ολοκληρώνοντας, έτσι, την εξωγενή οδό. {3, 4, 5, 6, 7}

1.3 Μονοπάτι ενεργοποίησης επαφής (ενδογενές)

Η οδός αυτή ονομάζεται έτσι γιατί οι ενεργοποιητές που συμμετέχουν σε αυτή έρχονται σε άμεση επαφή με το αίμα ή περιέχονται εντός αυτού. Έπειτα από την καταστροφή ενδοθηλιακών κυττάρων των αγγείων, επέρχεται καταστροφή και των διερχόμενων από τα αγγεία αυτά αιμοπεταλίων με αποτέλεσμα να απελευθερώνονται τα φωσφολιπίδια της επιφάνειάς τους. Επιπρόσθετα, με την κάκωση των αγγείων αποκαλύπτεται το κολλαγόνο του τοιχώματός τους. Έτσι, με αυτόν τον τρόπο, ενεργοποιείται ο παράγοντας XII, ο οποίος με τη σειρά του ενεργοποιεί τον παράγοντα XI και αυτός τον IX. Ο τελευταίος μπορεί δυνητικά να ενεργοποιηθεί και από τον παράγοντα VII της εξωγενούς οδού πήξης. Ο IX συνδέεται με τον παράγοντα VIII και μαζί με τα απελευθερωμένα φωσφολιπίδια των αιμοπεταλίων ενεργοποιούν τον παράγοντα X και αυτός συνδεόμενος με τον V ενεργοποιούν το ένζυμο προθρομβινάση, ολοκληρώνοντας έτσι την ενδογενή οδό. {3, 4, 5, 6, 7}

1.4 Τελικό κοινό μονοπάτι

Το τελικό κοινό μονοπάτι μετατρέπει μέσω της προθρομβινάσης, που ήδη έχει ενεργοποιηθεί πρωτίτερα μέσω της ενδογενούς και της εξωγενούς οδούς πήξης, και χρησιμοποιώντας ιόντα ασβεστίου ως καταλύτη, τη προθρομβίνη σε θρομβίνη. Η θρομβίνη με τη συμμετοχή πάλι ιόντων ασβεστίων ενεργοποιεί το ινωδογόνο προς σχηματισμό ινικής και επιπρόσθετα ενεργοποιεί τον παράγοντα XIII που ακολούθως σταθεροποιεί την ινική. {3, 4, 5, 6, 7}

1.5 Συμπαράγοντες/Αναστολείς

Απαιτούνται διάφορες ουσίες για την ορθή λειτουργία του καταρράκτη πήξης (συμπαράγοντες/αναστολείς){3, 4, 5, 6, 7}

Ασβέστιο και φωσφολιπίδια

Το ασβέστιο και τα φωσφολιπίδια είναι συστατικά της μεμβράνης των αιμοπεταλίων και είναι απαραίτητα για την έναρξη του καταρράκτη πήξης. Το ασβέστιο μεσολαβεί στη δέσμευση των συμπλοκών και απαιτείται σε πολλά σημεία του καταρράκτη πήξης.{3, 4, 5, 6, 7}

Βιταμίνη Κ

Η βιταμίνη Κ παράγεται φυσιολογικά από τη χλωρίδα του παχέος εντέρου και είναι βασικός παράγοντας για την επίτευξη πήξης, αν και δεν συμμετέχει στο σχηματισμό θρόμβου, άμεσα. Παρόλα αυτά, η βιταμίνη Κ είναι απαραίτητη για τη σύνθεση τεσσάρων από τους παράγοντες πήξης στα ηπατικά κύτταρα. Οι παράγοντες αυτοί είναι ο II (προθρομβίνη), ο VII, ο IX και ο X. {3, 4, 5, 6, 7}

Προστακυκλίνη(PGI₂)

Είναι ένας ισχυρός αναστολέας συγκόλλησης των αιμοπεταλίων αναστέλλοντας τη δράση της θρομβοξάνης A₂. {3, 4, 5, 6, 7}

Αντιθρομβίνη III

Αναστέλλει τη δράση των παραγόντων πήξης XI, XII, IX και της θρομβίνης, ασκώντας έτσι αντιπηκτική δράση.{3, 4, 5, 6, 7}

Πρωτεΐνη C

Η πρωτεΐνη C είναι ένα σημαντικό φυσικό αντιπηκτικό. Είναι ένα ένζυμο που εξαρτάται από τη βιταμίνη K και ενεργοποιείται από τη θρομβίνη σε ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C (APC). Η πρωτεΐνη C ενεργοποιείται με μια ακολουθία αντιδράσεων, που ξεκινά με τη σύνδεση της πρωτεΐνης C και της θρομβίνης, σε μια πρωτεΐνη θρομβομοντουλίνης της κυτταρικής επιφάνειας. Η θρομβομοντουλίνη δεσμεύει αυτές τις πρωτεΐνες έτσι ώστε να ενεργοποιεί την πρωτεΐνη C. Η ενεργοποιημένη μορφή της, μαζί με την πρωτεΐνη S και ένα φωσφολιπίδιο ως συμπαράγοντας, μειώνει τη δράση των παραγόντων Va και VIIIa. Συνοπτικά, η πρωτεΐνη C αδρανοποιεί τους παράγοντες V και VIII και ενισχύει τη δράση των ενεργοποιητών του πλασμινογόνου.{3, 4, 5, 6, 7}

Αντιθρομβίνη

Η αντιθρομβίνη είναι ένας αναστολέας πρωτεάσης σερίνης που διασπά τις πρωτεάσες σερίνης, δηλαδή τη θρομβίνη και τους παράγοντες IXa, XIa και XIIa. Είναι συνεχώς σε ενεργή μορφή.{3, 4, 5, 6, 7}

Αναστολέας οδού ιστικού παράγοντα (TFPI)

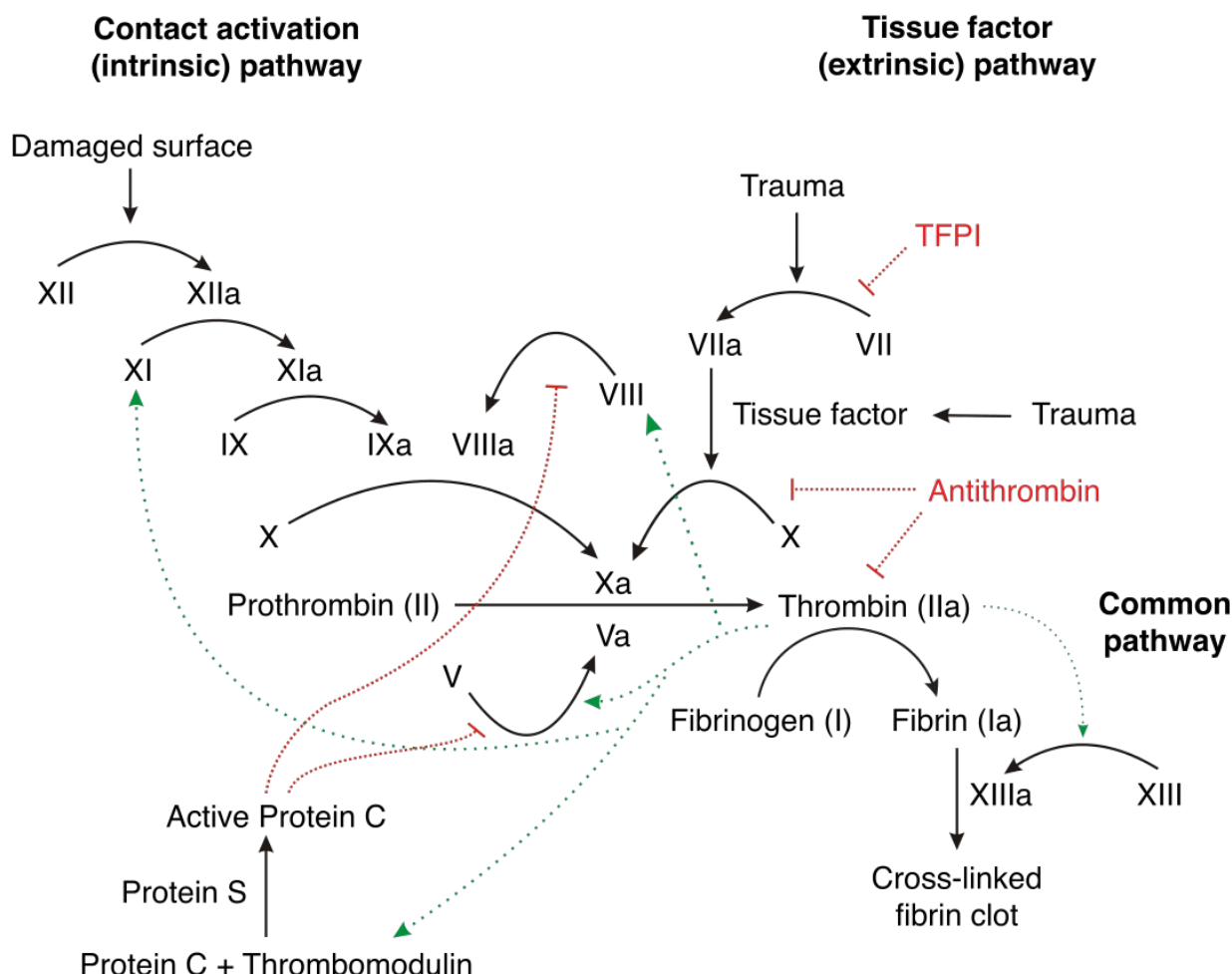
Ο αναστολέας οδού ιστικού παράγοντα (TFPI) περιορίζει τη δράση του ιστικού παράγοντα (TF). Εκτός αυτού, μπορεί να μειώσει τον ρυθμό ενεργοποίησης των παραγόντων VII και X, μέσω του ιστικού παράγοντα.{3, 4, 5, 6, 7}

Πλασμίνη

Κατά τη δημιουργία του θρόμβου ενσωματώνεται σε αυτόν ένα ανενεργό ένζυμο το πλασμινογόνο. Πολλές ουσίες μπορούν να ενεργοποιήσουν το

συγκεκριμένο ένζυμο και μέσα σε αυτές είναι ορισμένοι παράγοντες από τον καταρράκτη της πήξης, όπως ο XII και ο ιστικός ενεργοποιητής του πλασμινογόνου (t-PA). Όταν σχηματιστεί πλασμίνη διαλύει τον θρόμβο δια της πέψης του ή μέσω αδρανοποίησης παραγόντων πήξης όπως το ινωδογόνο, τη προθρομβίνη και των παραγόντων V, VIII και XII. {3, 4, 5, 6, 7}

Συνοπτικά ο καταρράκτης πήξης σε διάγραμμα



Σχεδιάγραμμα 1: Η πήξη του αίματος με θετική και αρνητική ανατροφοδότηση, σχηματική με βέλη. Όπου *contact activation pathway*: μονοπάτι ενεργοποίησης επαφής, *Tissue factor pathway*: μονοπάτι ιστικού παράγοντα, *damaged surface*: κατεστραμμένη επιφάνεια, *trauma*: τραύμα, *tissue factor*: ιστικός παράγοντας, *antithrombin*: αντιθρομβίνη, *prothrombin*: προθρομβίνη, *common pathway*: κοινό μονοπάτι, *thrombin*: θρομβίνη, *fibrinogen*: ινωδογόνο, *fibrin*: ινική, *active protein C*: ενεργός πρωτεΐνη C, *cross-linked fibrin clot*: βύσμα ινικής, *protein S*:, *protein C*: πρωτεΐνη C, *thrombomodulin*: θρομβομοντουλίνη.

(Joed., 2007) {9}

1.6 Τα αντιπηκτικά φάρμακα

Υπάρχουν δύο κύριοι τύποι αντιπηκτικών φαρμάκων, η ηπαρίνη και οι ανταγωνιστές της βιταμίνης K (κουμαρινικά αντιπηκτικά). Αυτές οι δύο κατηγορίες φαρμάκων διαφέρουν και ως προς τον μηχανισμό δράσης τους, αλλά και ως προς τις κλινικές εφαρμογές τους.{10, 11}

Επειδή η αναφορά όλων των πληροφοριών που αφορούν τα αντιπηκτικά φάρμακα ξεφεύγει από τους σκοπούς αυτής της εργασίας, θα επικεντρωθούμε περισσότερο στη χρησιμότητα των αντιπηκτικών φαρμάκων για την επίτευξη, τη διατήρηση και την ομαλή πορεία μιας κύησης.

- Ηπαρίνη

Η ηπαρίνη δρα συνδεδεμένη με την αντιθρομβίνηIII και προκαλεί ένα γρήγορο αντιπηκτικό αποτέλεσμα. Περιορίζει την επέκταση του θρόμβου παρεμποδίζοντας το σχηματισμό του ινώδους. Η ηπαρίνη αποτελεί το κατεξοχήν αντιπηκτικό φάρμακο για τη θεραπεία της εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης και της πνευμονικής εμβολής. Χρησιμοποιείται, επίσης, προφυλακτικά για να εμποδίσει τη μετεγχειρητική φλεβοθρόμβωση, στην οξεία φάση του εμφράγματος του μυοκαρδίου, καθώς και σε ασθενείς με τεχνητές προσθετικές καρδιακές βαλβίδες ή εξωσωματικές συσκευές.

Όσον αφορά στη χρήση της ηπαρίνης κατά την κύηση, είναι γνωστό ότι η ηπαρίνη δεν διέρχεται μέσω του πλακούντα και δε σχετίζεται με την εμφάνιση συγγενών ανωμαλιών ή άλλων επιπλοκών του εμβρύου. Παρόλα αυτά, έρευνες έχουν δείξει ότι η μακροχρόνια χρήση της ηπαρίνης, κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, σχετίζεται με οστεοπενία της εγκύου. Επίσης, έχει καταδειχθεί ότι η οστική απομετάλλωση από ηπαρίνη είναι δόσοεξαρτώμενη. Παρατηρείται η εμφάνιση πιο έντονων μεταβολών που συμβαίνουν μετά από μακροχρόνια λήψη ηπαρίνης (>25 εβδομάδες). Παρόμοια προβλήματα, βέβαια, δεν έχουν καταγραφεί στα νεογέννητα. Από την άλλη, κουμαρινικά παράγωγα έχουν ενοχοποιηθεί για ποικίλες επιπλοκές και παρενέργειες στο έμβρυο. Άρα, λοιπόν, η χορήγηση ηπαρίνης κατά τη διάρκεια της κύησης πλεονεκτεί των αντιπηκτικών από του στόματος (κουμαρινικά παράγωγα), ενώ μειονεκτεί σε κάποια σημεία έναντι των χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρινών. Το σίγουρο, πάντως, είναι ότι η χρήση ηπαρίνης θεωρείται ασφαλής τόσο για τη μητέρα, όσο και για το έμβρυο. Τέλος, η ηπαρίνη δεν απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα, λόγω του υψηλού μοριακού της βάρους και έτσι δεν συντρέχει κίνδυνος για το θηλάζων νεογνό.{10, 12, 13, 14, 15}

- Χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνη

Η ενοξαπαρίνη αποτελεί την πρώτη χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνη (LMWH) που κυκλοφόρησε και την πιο ευρέως χρησιμοποιούμενη μέχρι και σήμερα. Οι LMWH είναι εξίσου αποτελεσματικές σε θρομβοεμβολικές καταστάσεις έναντι της μη κλασματοποιημένης ηπαρίνης (UFH), έχουν αυξημένη βιοδιαθεσιμότητα από την υποδόρια ένεση χωρίς την ανάγκη νοσηλείας για ενδοφλέβια χορήγηση και δεν χρήζει ο έλεγχος της βιοδιαθεσιμότητάς της.

Κατά τη διάρκεια της κύησης η χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνη είναι αρκετά ασφαλής και αποτελεσματική όταν χορηγείται για τη σωστή διάρκεια και στη σωστή δοσολογία. Οι γυναίκες αυτές λάμβαναν LMWH, είτε ως θεραπεία, είτε προφυλακτικά για εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, πνευμονική εμβολή, ιστορικό θρομβοφιλίας, αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο, ή συστηματικό ερυθηματώδη λύκο. Συγκρινόμενες με τις υπόλοιπες εγκύους, δεν παρατηρήθηκε κανένα θρομβοεμβολικό επεισόδιο ή επισκληρίδιο αιμάτωμα (σε αυτές που έλαβαν τοπική αναλγησία και αναισθησία), καθόλου οστεοπορωτικά κατάγματα ή επεισόδια θρομβοπενίας οφειλόμενα στην ηπαρίνη (HIT), καθώς και μηδενικός κίνδυνος αιμορραγίας προ και μετά τοκετού. Παρατηρήθηκε, βέβαια, αυξημένη επίπτωση γέννησης πρόωρων νεογνών ή νεογνών με ενδομήτρια καθυστέρηση ανάπτυξης (IUGR), καθώς επίσης και αυξημένος αριθμός καισαρικών τομών σε αυτές τις υψηλού κινδύνου κυήσεις που δεν γνωρίζουμε αν οφείλονται στην ηπαρίνη ή στην υποκείμενη νοσηρότητα, λόγω της οποίας δινόταν αντιπηκτική αγωγή.

Επίσης, έχει φανεί ότι η συγχορήγηση χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνης και ασπιρίνης κατά τη διάρκεια της κύησης, σχετίζεται με χαμηλότερο κίνδυνο επιπλοκών σε εγκύους που πάσχουν από αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο. Συμπερασματικά, η χρήση της χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης δεν ενέχει κανένα κίνδυνο για το έμβρυο/νεογνό, είναι το ίδιο αποτελεσματική με την μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη και περισσότερο ασφαλής, γι' αυτό και προτιμάται. Τα υπόλοιπα πλεονεκτήματά της είναι ο εύκολος τρόπος χορήγησής της, ότι δεν απαιτείται συχνός εργαστηριακός έλεγχος και ότι φαίνεται να μειώνει τις επιπλοκές από τη χρήση της στη μητέρα, όπως είναι η αιμορραγία, η οστεοπόρωση και η θρομβοπενία.

Καταλήγοντας είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι παρά το χαμηλό μοριακό της βάρος, η απέκκρισή της στο μητρικό γάλα θεωρείται αμελητέα για το νεογνό που θηλάζει. {10, 12, 13, 14, 15}

- Παράγωγα κουμαρίνης

Τα κουμαρινικά αντιπηκτικά, όπως η βαρφαρίνη και η δικουμαρόλη δρουν ως ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ. Η βιταμίνη Κ δρα ως συμπαραγόντας για την σύνθεση πολλών παραγόντων πήξης (συμπεριλαμβανομένων και των II, VII, IX, X) στο ήπαρ. Έτσι, η από του στόματος χορήγηση των κουμαρινικών καθιστά ανενεργούς τους παράγοντες αυτούς και το αντιπηκτικό αποτέλεσμα εμφανίζεται συνήθως 8-12 ώρες μετά τη χορήγηση του φαρμάκου. Οι κύριες ενδείξεις τους είναι και πάλι η εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση, η πνευμονική εμβολή, αλλά σήμερα κυρίως η κολπική μαρμαρυγή.

Σε σχέση με την περίοδο της κύησης, έχει αποδειχθεί ότι η χρήση των κουμαρινικών αντιπηκτικών φέρει σημαντικό κίνδυνο για το έμβρυο. Τα κυριότερα προβλήματα που εμφανίζονται είναι η εμβρυοπάθεια λόγω βαρφαρίνης, έλλειμμα στην ανάπτυξη του κεντρικού νευρικού συστήματος του εμβρύου, αυτόματη αποβολή, θνησιγένεια, προωρότητα, καθώς και αιμορραγία. Ειδικότερα, μελέτες έχουν δείξει ότι η χρήση κουμαρινικών κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης οδηγεί πολύ συχνά (επίπτωση >25%) σε ένα σύνολο ανωμαλιών γνωστών ως εμβρυοπάθεια εκ βαρφαρίνης (fetal warfarin syndrome). Το συγκεκριμένο σύνδρομο πολύ συχνά οδηγεί σε απόφραξη του ανώτερου αεραγωγού και άρα σε αναπνευστική δυσχέρεια του νεογνού. Άλλα προβλήματα που εμφανίζονται είναι οφθαλμολογικά ελλείμματα (μικροφθαλμία, τύφλωση, ατροφία οπτικού νεύρου), υπολειπόμενη ανάπτυξη εμβρύου(<10η εκατοστιαία θέση), υποπλασία άκρων (βραχυδακτυλία, υποπλασία ονύχων), συγγενείς ανωμαλίες της καρδιάς όπως ανοιχτός βοτάλειος πόρος και μεσοκολπική επικοινωνία. Το καθοριστικότερο διάστημα έκθεσης στα κουμαρινικά αντιπηκτικά όπου υπάρχει αυξημένος κίνδυνος ανάπτυξης του συνδρόμου θεωρείται η 6^η έως την 9^η εβδομάδα κύησης. Από την άλλη, χρήση κουμαρινικών κατά το 2^ο και 3^ο τρίμηνο της κύησης φέρει αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ελλειμμάτων του κεντρικού νευρικού συστήματος στο έμβρυο. Τα ελλείμματα αυτά θεωρείται ότι οφείλονται σε προηγηθείσα εγκεφαλική αιμορραγία του εμβρύου που ουλοποιήθηκαν οδηγώντας σε ανώμαλη ανάπτυξη του εγκεφάλου. Οι κυριότερες διαταραχές που παρατηρούνται είναι η νοητική υστέρηση, η τύφλωση, η σπαστικότητα, η κώφωση, οι σπασμοί και η σκολίωση. Άλλες ανωμαλίες που παρατηρήθηκαν σε νεογνά γυναικών που λάμβαναν κουμαρινικά κατά τη διάρκεια της κύησης είναι ο μονήρης νεφρός, η ενδοεγκεφαλική αιμορραγία, όπως προαναφέρθηκε, η χειλοσχιστία ή/και η υπερωισχιστία.

Συμπερασματικά, τα κουμαρινικά ανάλογα είναι φάρμακα που

αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Στις περιπτώσεις, βέβαια, όπου η κατάσταση της εγκύου επιβάλλει τη χορήγηση μίας τέτοιας αντιπηκτικής αγωγής, όπως είναι η παρουσία τεχνητών προσθετικών βαλβίδων, προτείνεται τα παράγωγα αυτά να διακόπτονται πριν από την 6η έως και την 12 εβδομάδα κύησης και να επαναχορηγούνται μετά. Στο διάστημα αυτό μπορούν να αντικατασταθούν από άλλα αντιπηκτικά, όπως είναι η ηπαρίνη. Με τον τρόπο αυτό μπορούμε να μειώσουμε τον κίνδυνο να αναπτύξει το έμβρυο εμβρυοπάθεια εκ βαρφαρίνης ή να οδηγηθεί σε αυτόματη αποβολή ή νεογνικό θάνατο.

Όσο για την γαλουχία, σύμφωνα με την Αμερικάνικη Ακαδημία Παιδιατρικής, και η βαρφαρίνη και η δικουμαρόλη μπορούν να χορηγούνται με ασφάλεια σε γυναίκες που θηλάζουν και ταυτόχρονα χρειάζονται θεραπευτική αντιπηκτική αγωγή. {10, 12, 13, 14, 15}

1.7 Μεταβολές αιμοστατικών μηχανισμών στην εγκυμοσύνη και στην λοχεία

Όπως αναφέρθηκε ανωτέρω, υπάρχουν παθήσεις γυναικών που δυσχεραίνουν την επίτευξη και την ολοκλήρωση μίας εγκυμοσύνης. Μέσα σε αυτές συγκαταλέγονται και οι διαταραχές πήκτικότητας όπως το αντιφωσφολοπιδικό σύνδρομο, ο ερυθηματώδης λύκος και άλλες, που καθιστούν απαραίτητη τη χρήση αντιπηκτικών φαρμάκων. Εκτός, λοιπόν, από αυτές τις καταστάσεις χρήσιμη φαίνεται η χορήγηση αντιπηκτικών φαρμάκων και στην κύηση όπως θα αναλυθεί παρακάτω, αλλά και κατά τη λοχεία λόγω αναγκαιότητας μετεγχειρητικής φροντίδας και πρόληψης θρομβοεμβολικών επεισοδίων. Η φλεβική στάση των κάτω άκρων λόγω της αγγειοδιαστολής από τα οιστρογόνα, η αιμοσυμπύκνωση, η ενεργοποίηση αιμοστατικών μηχανισμών λόγω των λοχειών ή της καισαρικής τομής είναι μερικοί από τους παράγοντες που καθιστούν την προφύλαξη με αντιπηκτικά, αναγκαία.

Πιο συγκεκριμένα, κατά την κύηση υπάρχουν, εκτός των προαναφερθέντων, και μεταβολές της πήκτικότητας λόγω διαφορετικής δράσης των αιμοστατικών μηχανισμών στα φυσιολογικά πλαίσια της κύησης. Παρακάτω παρατίθεται πίνακας με τις μεταβολές αυτές.{16, 17, 18, 19, 20}

Changes in the Normal Functioning of the Coagulation System During Pregnancy	
Coagulant Factors	Change in Pregnancy
Procoagulants	
Fibrinogen	Increased
Factor VII	Increased
Factor VIII	Increased
Factor X	Increased
Von Willebrand factor	Increased
Plasminogen activator inhibitor-1	Increased
Plasminogen activator inhibitor-2	Increased
Factor II	No change
Factor V	No change
Factor IX	No change
Anticoagulants	
Free Protein S	Decreased
Protein C	No change
Antithrombin	No change

Data from Bremme KA. Haemostatic changes in pregnancy. Best Pract Res Clin Haematol 2003;16:153–68 and Medcalf RL, Stasinopoulos SJ. The undecided serpin. The ins and outs of plasminogen activator inhibitor type 2. Febs J 2005;272:4858–67.

Πίνακας 1: Changes in the normal functioning of the coagulation mechanism during pregnancy. Όπου coagulant factors: παράγοντες πήξης, procoagulants: πρόδρομες μορφές παραγόντων πήξης, fibrinogen: ινωδογόνο, factor: παράγοντας, plasminogen activator inhibitor: αναστολέας ενεργοποιητή πλασμινογόνου, anticoagulants: αντιπηκτικά, free protein C: ελεύθερη πρωτεΐνη C, antithrombin: αντιθρομβίνη, increased: αυξημένος, no change: χωρίς αλλαγή, decreased: μειωμένη. {16}

Συμπερασματικά, η χορήγηση συγκεκριμένων αντιπηκτικών φαρμάκων φαίνεται ευρέως χρήσιμη επί ενδείξεων, σε συγκεκριμένες δόσεις και για ορισμένο χρονικό πλαίσιο, πριν, κατά τη διάρκεια και μετά την εγκυμοσύνη. Παρά ταύτα, η κύρια κατηγορία αντιπηκτικών που χρησιμοποιούνται κατά τη διάρκεια αυτών των περιόδων, από μελέτες διαφαίνεται να είναι οι ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους, οι οποίες γίνονται υποδόρια. Έτσι, τίθεται το ερώτημα το κατά πόσο οι ασθενείς συμμορφώνονται στην ορθή λήψη των αντιπηκτικών τους και ποιοι παράγοντες παίζουν ρόλο σε αυτό.

2. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ - ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΣΤΗΝ ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗ ΚΑΙ ΤΗ ΛΟΧΕΙΑ

2.1 Γενικά

Είναι κοινώς αποδεκτό ότι η περίοδος της κύησης και της λοχείας αποτελούν ειδικές καταστάσεις κατά τις οποίες διενεργούνται σημαντικές φυσιολογικές αλλαγές στο σώμα μιας γυναίκας, αφού υπόκειται στις απαιτούμενες μεταβολές, ώστε να μπορεί να υποφέρει και να αντέξει την κυοφορία και τον τοκετό.

Στα πλαίσια των μεταβολών αυτών, περιλαμβάνονται και καταστάσεις που αφορούν την παρούσα εργασία. Η πρωταρχική όλων είναι η υπερπηκτικότητα που θα αναλυθεί παρακάτω και μετέπειτα η πιο συχνή είναι η φλεβική στάση. Η υπερπηκτικότητα οφείλεται κυρίως στην αύξηση των παραγόντων πήξης, αλλά και στην μειωμένη δραστηριότητα των αναστολέων της ινωδόλυσης. Από την άλλη πλευρά, η φλεβική στάση οφείλεται αφενός κυρίως στην αύξηση των επιπέδων οιστρογόνων στο αίμα της εγκύου προκαλώντας αγγειοδιαστολή και οιδήματα ανά σάρκας και αφετέρου στην πίεση που ασκείται στα αγγεία της κοιλίας λόγω μηχανικής πίεσης από τη διογκωμένη μήτρα, και κυρίως της κάτω κοίλης φλέβας, με επόμενο τη φλεβική στάση. Συνεπώς, ο κίνδυνος θρόμβωσης και εμβολής στις προαναφερθείσες καταστάσεις είναι μεγάλος και αποτελούν σήμερα τη συχνότερη αιτία μητρικού θανάτου. Υπάρχουν συμπαράγοντες πρόκλησης θρομβοεμβολικής νόσου και οι κυριότεροι είναι:

- Ηλικία της μητέρας μεγαλύτερη από τα 35 χρόνια (διπλασιάζεται ο κίνδυνος).
- Παχυσαρκία πάνω από 80 κιλά.
- Καισαρική τομή και μάλιστα επείγουσα.
- Ιστορικό φλεβοεμβολικής νόσου ή πνευμονικής εμβολής (ποσοστό υποτροπής 5% - 15%).
- Αριθμός κυήσεων πάνω από 4.
- Ακινητοποίηση, κίρσοι κάτω άκρων.
- Προεκλαμψία.
- Θρομβοφιλία συγγενής ή επίκτητη.
- Λοχεία

Πέραν αυτών αντιπηκτική φαρμακευτική αγωγή δίδεται και για την επίτευξη κύησης, σε υπογονιμότητα. Φαίνεται ότι σε υπογόνιμες γυναίκες, είναι ωφέλιμη η χρήση αντιπηκτικών φαρμάκων με το ποσοστό τους να αγγίζει το 65%.

Μαιευτικές επιπλοκές όπως η προεκλαμψία, η αποκόλληση του πλακούντα, η ενδομήτρια υπολειπόμενη ανάπτυξη και ο αιφνίδιος ενδομήτριος θάνατος οφείλονται σε θρομβώσεις των τριχοειδών του πλακούντα και έχουν συσχετιστεί με θρομβοφιλία. {18, 19, 20, 21, 22}

2.2 Κατηγοριοποίηση ασθενών με βάση την επικινδυνότητα θρόμβωσης

Χαμηλού κινδύνου ασθενείς

- Οικογενειακό ιστορικό φλεβοεμβολικής νόσου.
- Ασθενείς με έλλειψη πρωτεΐνης C ή πρωτεΐνης S ή ετεροζυγωτία παράγοντα Leiden με ή χωρίς ιστορικό φλεβοεμβολικής νόσου.

Ενδιαμέσου κινδύνου ασθενείς

- Ασθενείς με ομοζυγωτία παράγοντα Leiden ή χωρίς προηγούμενο επεισόδιο φλεβοθρόμβωσης ή οικογενειακό ιστορικό.
- Ασθενείς με ένα επεισόδιο φλεβοθρόμβωσης και θρομβοφιλία.
- Ασθενείς με ιστορικό επανειλημμένων αποβολών ή βαριάς προεκλαμψίας ή και θρομβοφιλία.

Υψηλού κινδύνου ασθενείς

- Ασθενείς με οξύ θρομβοεμβολικό επεισόδιο στην παρούσα κύηση.
- Ασθενείς με προσθετικές καρδιακές βαλβίδες.
- Ασθενείς με έλλειψη αντιθρομβίνης III.
- Ασθενείς με ιστορικό επανειλημμένων θρομβοεμβολικών επιπλοκών.
- Ασθενείς με συνδυασμό θρομβοφιλικών παραγόντων με ή χωρίς επεισόδιο φλεβοεμβολικής νόσου. {21}

2.3 Η αντιμετώπιση

Μέσα σε αυτά που πρέπει να σκεφτούμε για να αποφασίσουμε το κατάλληλο αντιπηκτικό θεραπευτικό σχήμα είναι η αποτελεσματικότητα του κάθε φαρμάκου ανά περίπτωση, το αν είναι ασφαλές για μητέρα και έμβρυο ή

νεογνό, και τέλος, θα πρέπει να οριοθετηθεί και η απαραίτητη δοσολογία του εκάστοτε φαρμάκου για θεραπεία ή για χημειοπροφύλαξη.

Τόσο η κλασική ηπαρίνη, όσο και οι χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνες δε διέρχονται του πλακούντα και συνεπώς θεωρούνται ασφαλείς για το έμβρυο. Αντιθέτως, τα κουμαρινικά περνούν δια μέσω του πλακούντα και μπορούν να προκαλέσουν εμβρυϊκές ανωμαλίες και αιμορραγική διάθεση. Όσο αφορά για την αποτελεσματικότητα των αντιπηκτικών φαρμάκων στην κύηση, τόσο η ηπαρίνη όσο και οι χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνες φαίνεται να είναι αποτελεσματικές στη θεραπεία και στην προφύλαξη από θρομβοεμβολικά επεισόδια στην κύηση, με κάποιες επιφυλάξεις για τις γυναίκες με προσθετικές καρδιακές βαλβίδες. Έτσι, λοιπόν, συμπεραίνουμε ότι οι χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνες φαίνεται ότι πλεονεκτούν σε σχέση με την κλασική ηπαρίνη, γιατί δε χρειάζεται τακτικός αιματολογικός έλεγχος. Εν αντιθέσει τα κουμαρινικά αντιπηκτικά βγαίνουν τελείως από το θεραπευτικό πλάνο λόγω των σοβαρών επιπλοκών που προκαλούν σε μητέρα και παιδί, ενώ κατά βάση η θεραπευτική και προφυλακτική τους δράση επιτυγχάνεται κάλλιστα και με τις ηπαρίνες. Είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι η ηπαρίνη ή οι χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνες πρέπει να διακόπτονται 24 ώρες προ της πρόκλησης τοκετού ή της προγραμματισμένης καισαρικής. Σε γυναίκες υψηλού κινδύνου μπορεί να συνεχιστούν μέχρι 4 - 6 ώρες προ του τοκετού. Επί αυτομάτου τοκετού δίνονται ειδικά φάρμακα που προφυλάσσουν από την αιμορραγία, χωρίς αυτό να είναι πάντοτε απαραίτητο. Σημειώνεται ότι στις περιπτώσεις αυτές απαγορεύεται η επισκληρίδιος αναισθησία, αν η αντιπηκτική τους ένεση έχει γίνει το τελευταίο εξάωρο και λαμβάνοντας βέβαια υπόψη τα υπέρ και τα κατά κάθε απόφασης. Τόσο η ηπαρίνη όσο και οι χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνες επαναχορηγούνται 12 ώρες μετά τον τοκετό. {13, 23}

2.4 Ειδική αντιπηκτική αγωγή

Γυναίκες με καθ' ἑξίν αποβολές πρέπει να ελέγχονται για αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα. Αν στις αποβολές περιλαμβάνονται μία ή περισσότερες του 2^{ου} τριμήνου, πρέπει να γίνεται έλεγχος για συγγενή θρομβοφιλία. Επιπλέον, γυναίκες με ιστορικό βαριάς ή υποτροπιάζουσας προεκλαμψίας, καθυστέρησης ενδομήτριας ανάπτυξης, αποκόλλησης πλακούντα ή ανεξήγητου ενδομήτριου θανάτου πρέπει να ελέγχονται για συγγενή θρομβοφιλία και για την ύπαρξη αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων. Οι γυναίκες αυτές χρειάζεται να λαμβάνουν κατά τη διάρκεια της κύησης χαμηλή

δόση ασπιρίνης (100 mg) σε συνδυασμό με προφυλακτική δόση χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνης.

Γυναίκες ομόζυγες στην μετάλλαξη ομοκυστεΐνης πρέπει να λαμβάνουν φυλλικό οξύ προ της σύλληψης ή το νωρίτερο δυνατό μετά τη διαπίστωση της εγκυμοσύνης.

Γυναίκες με θρομβοφιλικές διαταραχές, και πολλαπλές αποβολές ή εμβρυϊκό θάνατο 2^{ου} ή 3^{ου} τριμήνου ή προεκλαμψία, ενδομήτριο θάνατο ή αποκόλληση πλακούντα συνιστάται να λαμβάνουν χαμηλή δόση ασπιρίνης σε συνδυασμό με προφυλακτική δόση χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνη και αντιπηκτική αγωγή κατά τη λοχεία.

Γυναίκες με αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα ή/και ιστορικό φλεβοθρόμβωσης λαμβάνουν μακροχρόνια αντιπηκτική αγωγή λόγω αυξημένου κινδύνου υποτροπής. Στην εγκυμοσύνη συνιστάται θεραπευτική δόση και συνέχιση της τακτικής αντιπηκτικής τους αγωγής κατά τη λοχεία.

Γυναίκες με αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα χωρίς ιστορικό θρόμβωσης ή αποβολής θεωρούνται πάλι αυξημένου κινδύνου για θρόμβωση και πιθανή αποβολή. Σε αυτές τις γυναίκες συνιστάται προφυλακτική δόση ηπαρίνης ή χαμηλή δόση ασπιρίνης.

Πρέπει να τονιστεί ότι οποιοδήποτε από τα πιο πάνω προβλήματα εντοπίζεται σε μια έγκυο ή σε μια γυναίκα που έχει αποβάλει και θέλει να προχωρήσει σε επόμενη εγκυμοσύνη πρέπει πρώτα να εντοπιστεί το αίτιο και να δοθεί η κατάλληλη φαρμακευτική αγωγή και έπειτα να προχωρήσει σε επόμενη σύλληψη. {13, 23}

2.5 Κατευθυντήριες οδηγίες

Σύμφωνα με τις τελευταίες κατευθυντήριες οδηγίες του RCOG (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists), είτε σε ειδικές περιπτώσεις που αναφέρθηκαν νωρίτερα, είτε προφυλακτικά, η χορήγηση αντιπηκτικών φαρμάκων περιορίζεται στις ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους όπως η ενοξαπαρίνη, η τινζαπαρίνη και η βεμηπαρίνη ή και τη χρήση ακετυλοσαλικυλικού οξέος ανάλογα με την περίπτωση. Τα υπόλοιπα αντιπηκτικά φάρμακα είτε προκαλούν τερατογενέσεις όπως τα κουμαρινικά αντιπηκτικά ή διαπερνούν απλά τον διαπλακουντιακό φραγμό δημιουργώντας έτσι πιθανώς επιπλοκές στο έμβρυο. Ομοίως, κατά την περίοδο του θηλασμού, έρευνες έχουν αναδείξει πως οι ουσίες αυτές περνούν στο μητρικό γάλα. Έτσι, έχει επικρατήσει να χρησιμοποιούνται μόνο οι άνωθεν φαρμακευτικές ουσίες και σε διάφορες δοσολογίες κατά περίπτωση

(Πίνακας 2). {24}

Κατευθυντήριες γραμμές για την πρόληψη της θρομβοεμβολής στην εγκυμοσύνη από το Αμερικανικό Κολλέγιο Μαιευτήρων και Γυναικολόγων		
Κλινικό σενάριο	Κύηση	Μετά τον τοκετό
Υψηλού ρίσκου		
Χωρίς ιστορικό θρομβοεμβολής	Προφυλακτική δόση	θεραπευτική δόση
Με ιστορικό θρομβοεμβολής	Ενδιάμεση ή θεραπευτική δόση	θεραπευτική δόση
Χαμηλού ρίσκου		
Χωρίς ιστορικό θρομβοεμβολής	Παρακολούθηση	Παρακολούθηση ή προφυλακτική δόση εάν υπάρχουν επιπλέον παράγοντες κινδύνου
Με ιστορικό θρομβοεμβολής	Παρακολούθησή ή προφυλακτική δόση	Μη λήψη αντιπηκτικών Ενδιάμεση ή θεραπευτική δόση
Ιστορικό με 1 θρομβοεμβολή		
Σχετιζόμενη με εγκυμοσύνη, οιστρογόνα ή ιδιοπαθή	Προφυλακτική δόση	Θεραπευτική δόση
Μη σχετιζόμενη με την εγκυμοσύνη ή τα οιστρογόνα	Παρακολούθηση	Θεραπευτική δόση
Ιστορικό με ≥ 2 θρομβοεμβολών		
Λήψη αντιπηκτικών	Θεραπευτική δόση	Θεραπευτική δόση
Μη λήψη αντιπηκτικών	Προφυλακτική ή θεραπευτική δόση	Θεραπευτική δόση
<i>Προσαρμογή κατόπιν άδειας από τους Yarrington et al..2020</i>		

Πίνακας 2:Yarrington et al..2020 {25}

3. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ - ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΚΑΙ ΠΑΡΕΝΕΡΓΕΙΕΣ ΤΩΝ ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΣΤΗΝ ΚΥΗΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΛΟΧΕΙΑ

Όπως ήδη έχει αναφερθεί, η ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους και η ασπιρίνη είναι τα πλέον ευρέως διαδεδομένα αντιπηκτικά φάρμακα τα οποία χορηγούνται, με βάση τις διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες, στην περίοδο πριν, κατά τη διάρκεια και μετά εγκυμοσύνης. Παρά το ότι έχουν χαρακτηριστεί αυτές οι υποκατηγορίες φαρμάκων ως οι πιο ασφαλείς για τη λήψη τους κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και της λοχείας υπάρχουν αντενδείξεις για τη χορήγησή τους αλλά και ενδεχόμενες παρενέργειες, όπως φυσικά και όλων των χορηγούμενων φαρμάκων.

Παρενέργειες και αντενδείξεις των ηπαρινών χαμηλού μοριακού βάρους:

Η κυριότερη παρενέργεια των LMWH είναι οι αιμορραγίες. Ο κίνδυνος αυτός μπορεί να μειωθεί εξετάζοντας την εκάστοτε περίπτωση και χορηγώντας μόνο αντιπηκτικά επί ενδείξεων και έπειτα με προσαρμογή της δοσολογίας ανά περίπτωση. Γενικότερα, η δοσολογία των συγκεκριμένων ηπαρινών με βάση το βάρος των ασθενών, οδηγεί σε προβλέψιμη φαρμακοκινητική και επίπεδα συγκέντρωσης στο πλάσμα.

Η ηπαρίνη είναι ζωικής προέλευσης και πρέπει να χρησιμοποιείται προσεκτικά σε άτομα με αλλεργία. Επίσης, έχουν αναφερθεί αυξημένη τριχόπτωση και παροδική αναστρέψιμη αλωπεκία, ενώ η μακροχρόνια χρήση σχετίζεται με οστεοπόρωση.

Επιπλέον, στις παρενέργειες συμπεριλαμβάνεται η παροδική θρομβοκυττοπενία στο 25% των ασθενών και σοβαρή θρομβοκυττοπενία στο 5%. Μία ήπια μείωση των αιμοπεταλίων κατά τις 5 πρώτες ημέρες έναρξης της θεραπείας θεωρείται ότι είναι καλοήθης και παροδική.

Μία μικρότερη ομάδα ασθενών μπορεί να αναπτύξει θρομβοκυττοπενία λόγω εμφάνισης αντισωμάτων, η οποία σχετίζεται με παράδοξη θρόμβωση, κατάσταση η οποία αναφέρεται ως σύνδρομο HIT (Heparin Induced Thrombosis). Στις περιπτώσεις αυτές, το επαγόμενο από την ηπαρίνη αντίσωμα προκαλεί συσσώρευση αιμοπεταλίων και παράδοxo θρομβοεμβολισμό.

Καταλήγοντας συμπερασματικά, οι αντενδείξεις χορήγησης ηπαρίνης χαμηλού μοριακού βάρους κατά τη διάρκεια, προ και μετά εγκυμοσύνης είναι

η ενεργός αιμορραγία, η ύπαρξη αλλεργίας στο φάρμακο, σε αιμορροφιλίες, σε σημαντική θρομβοπενία, πορφύρα, ενδοκράνια αιμορραγία, λοιμώδη ενδοκαρδίτιδα, ενεργό φυματίωση, ελκωτικές αλλοιώσεις στον γαστρεντερικό σωλήνα και προχωρημένη ηπατοπάθεια ή νεφροπάθεια. Θα πρέπει, επίσης, σε διάφορες χειρουργικές ή επεμβατικές πράξεις, οι οποίες θα εφαρμοστούν σε γυναίκα που λαμβάνουν αντιπηκτική αγωγή, να ρυθμίζεται η δοσολογία αλλά και ο χρόνος λήψης. Πρέπει να καταστεί σαφές πως η χορήγηση, σε κυοφορούσα γυναίκα, θεραπείας με αντιπηκτικά φάρμακα θα πρέπει να γίνεται μόνο κι εφόσον υπάρχει ανάγκη πρόληψης ή θεραπείας επί ενδείξεων και μόνο και όχι να χορηγούνται σε όλες τις περιπτώσεις κύησης.

Τέλος, να σημειωθεί, πως οι καταστάσεις υπέρμετρης αντιπηκτικής δράσης της ηπαρίνης αντιμετωπίζονται με την διακοπή του φαρμάκου, ειδάλλως ενδείκνυται η χορήγηση ενός ειδικού ανταγωνιστή, όπως η θειική πρωταμίνη. Η θειική πρωταμίνη μπορεί να χορηγηθεί στην κύηση και στη περίοδο θηλασμού, μόνο και εφόσον κριθεί απαραίτητο, καθώς δεν υπάρχουν διαθέσιμες μελέτες που να ερευνούν την επίδρασή της.{10, 11, 12, 14, 15, 24}

Παρενέργειες και αντενδείξεις χορήγησης ασπιρίνης

Η χορήγηση ασπιρίνης χρησιμοποιείται συχνά κατά την κύηση. Παρά ταύτα, η ασπιρίνη μπορεί να επηρεάσει τους αιμοστατικούς μηχανισμούς της μητέρας αλλά και του εμβρύου. Στη μητέρα είναι δυνατό να προκαλέσει αναιμία και αιμορραγία προ ή μετά τοκετού. Αναφορικά με το νεογνό, είναι ποικίλες οι διαταραχές της αιμόστασης που μπορούν να προκληθούν, όπως οι πετέχειες, η αιματοουρία, το κεφαλαϊμάτωμα, η αιμορραγία του επιπεφυκότα, καθώς και εγκεφαλική αιμορραγία, ιδιαίτερα αν η μητέρα έχει λάβει ασπιρίνη μικρό χρονικό διάστημα πριν από τον τοκετό. Άλλες επιπλοκές στο έμβρυο που έχει εκτεθεί σε χρήση ασπιρίνης κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης είναι η αυξημένη περιγεννητική θνησιμότητα, η ενδομήτρια καθυστέρηση ανάπτυξης (IUGR), καθώς και η συγγενής δηλητηρίαση από σαλικυλικά. Είναι επίσης γνωστό ότι η ασπιρίνη, όντας αναστολέας της σύνθεσης της κυκλοοξυγενάσης, και άρα και των προσταγλανδινών, προκαλεί παράταση της κύησης και του τοκετού. Για το λόγο αυτό, πρέπει να αποφεύγεται η χορήγησή της τις τελευταίες 6-9 εβδομάδες από την πιθανή ημερομηνία τοκετού, για να προληφθούν οι παραπάνω καταστάσεις. Τέλος, ενώ η ασπιρίνη δεν έχει ενοχοποιηθεί για συγγενείς ανωμαλίες, έχει συσχετισθεί με αυξημένο κίνδυνο πρόωρης σύγκλεισης βοταλείου πόρου, με επακόλουθο καρδιοπάθεια λόγω πνευμονικής υπέρτασης του νεογνού. Το φαινόμενο αυτό έχει παρατηρηθεί συνήθως σε επίτοκες που έχουν καταναλώσει μεγάλες δόσεις ασπιρίνης το

τελευταίο τρίμηνο της κύησης.

Η ασπιρίνη απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα σε μικρές συγκεντρώσεις. Δεν υπάρχουν, όμως, καταγεγραμμένες επιπλοκές από θηλάζοντα νεογνά που η μητέρα τους λάμβανε ασπιρίνη. {8, 10, 12, 13, 14}

4. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ - Η ΣΥΜΜΟΡΦΩΣΗ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΣΤΗΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΤΟΥΣ ΑΓΩΓΗ-ΟΡΙΣΜΟΣ

4.1 Ορισμός συμμόρφωσης ασθενών σε φαρμακευτική αγωγή

Ως συμμόρφωση των ασθενών στη θεραπευτική αγωγή ορίζεται ως ο βαθμός στον οποίο η συμπεριφορά των ασθενών συμβαδίζει με τις αντίστοιχες κάθε φορά ιατρικές συστάσεις. **Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, η φαρμακευτική συμμόρφωση συνδέεται άμεσα με τη λήψη του σωστού φαρμακευτικού σκευάσματος, την κατάλληλη στιγμή, στην απαιτούμενη δόση και για το χρονικό διάστημα που συστήνει ο εκάστοτε θεράπων ιατρός.**

Το γεγονός της μη τήρησης των ιατρικών οδηγιών, είχε ήδη αναγνωρισθεί από τον Ιπποκράτη, ο οποίος προειδοποιούσε τους θεράποντες ιατρούς για την ενδεχόμενη απειθαρχία των ασθενών τους.

Μολονότι κατά καιρούς χρησιμοποιήθηκαν διάφοροι όροι, που προσπαθούσαν να προσεγγίσουν την έννοια της υποταγής των ασθενών στις παραγγελίες του ιατρού τους, τον πλέον διαδεδομένο όρο μέχρι σήμερα συνιστά η «συμμόρφωση», η οποία δεν περιορίζεται στη συνιστώμενη φαρμακευτική αγωγή, αλλά εμπλέκει και τις υπόλοιπες οδηγίες που μπορεί, κατά περίπτωση, να δοθούν από τον θεράποντα ιατρό.{1, 2}

4.2 Παράγοντες που διαμορφώνουν την ελλιπή συμμόρφωση στη θεραπεία

Ο παγκόσμιος οργανισμός υγείας (WHO) έχει διατυπώσει στο παρελθόν ότι η συμμόρφωση επηρεάζεται από τους εξής παράγοντες:

- 1) Τη σχέση μεταξύ ιατρού-ασθενούς,
- 2) το είδος της ασθένειας,
- 3) το είδος της θεραπείας,
- 4) τα χαρακτηριστικά του ασθενούς

Στα πλαίσια των τεσσάρων παραπάνω παραγόντων έχουν παρατηρηθεί 100 με 250 διαφορετικούς παράγοντες που επηρεάζουν την θεραπευτική συμμόρφωση. Για το λόγο αυτό, η προσωποποιημένη αντιμετώπιση των ασθενών και οι κατά περίπτωση προσαρμοσμένες θεραπευτικές λύσεις

συνιστούν επιτακτική ανάγκη ώστε να αυξηθεί η συμμόρφωσή τους.

Οι μέχρι τώρα έρευνες πάνω στην θεραπευτική συμμόρφωση δεν έχουν καταφέρει να συσχετίσουν δημογραφικά χαρακτηριστικά ασθενών όπως η ηλικία, το φύλο, η εθνικότητα, η οικογενειακή κατάσταση, η εκπαίδευση, το βιοτικό επίπεδο με το αν συμμορφώνονται ή όχι στις υποδείξεις των ιατρών τους. Ωστόσο, οι παράγοντες αυτοί σχετίζονται με το πολιτιστικό και κοινωνικοοικονομικό υπόβαθρο των ασθενών, επηρεάζοντας τις πεποιθήσεις, τις προσεγγίσεις και τις συμπεριφορές τους, που πολλές φορές αποτελούν τα κύρια εμπόδια για την επίτευξη συμμόρφωσης.

Οι δυσκολίες που εμφανίζονται, στις εξεταζόμενες έρευνες, προκειμένου να εφαρμοστεί συμμόρφωση υψηλού επιπέδου, χωρίζονται σε τρεις κύριες κατηγορίες:

1. Εμπόδια σχετιζόμενα με την έλλειψη γνώσης που έχουν οι ασθενείς για την πάθησή τους και την σημαντικότητα της θεραπείας τους.
2. Εμπόδια που σχετίζονται με την συμπεριφορά των ασθενών ώστε να επιτυγχάνεται ικανοποιητική διαχείριση του νοσήματός τους και της αντίστοιχης θεραπείας.
3. Εμπόδια που αναφέρονται στην δυσκολία πρόσβασης των ασθενών στις διάφορες δομές υγείας.{1, 2, 25}

Στον παρακάτω πίνακα φαίνονται οι σημαντικότεροι παράγοντες που επηρεάζουν την συμμόρφωση:

Παράγοντες που σχετίζονται με τον ασθενή	■ Ανεπαρκής γνώση της νόσου και της θεραπείας ■ Αντίληψη της διάγνωσης και των κινδύνων για την υγεία που σχετίζονται με την ασθένεια και τη θεραπεία ■ Παρανόηση των οδηγιών θεραπείας και της τακτικής παρακολούθησης ■ Αμελής και επίμονη συμπεριφορά
Παράγοντες που σχετίζονται με το σύστημα υγειονομικής περίθαλψης και τους	■ Ανεπαρκής αποζημίωση - όπως τύπος ασφάλισης υγείας, σχεδιασμός παροχών φαρμακείου ■ Χαμηλής ποιότητας συστήματα διανομής φαρμάκων ■ Εμπόδιο στη φροντίδα από τους παρόχους - έλλειψη γνώσεων / κατάρτισης των παρόχων, ασθενέστερη

παρόχους (ομάδα θεραπείας)	ικανότητα, αδυναμία δημιουργίας κοινοτικής υποστήριξης ■ Κακή σχέση πάροχου-ασθενούς - χρόνος που ξοδεύεται, μορφή επικοινωνίας και παρακολούθηση
Παράγοντες που σχετίζονται με τη θεραπεία	■ Αποτελεσματικότητα και ανεκτικότητα των φαρμάκων ■ Τρόπος χορήγησης ■ Διάρκεια θεραπείας ■ Πολυπλοκότητα της ιατρικής αγωγής ■ Προηγούμενες αποτυχίες θεραπείας ■ Συχνές αλλαγές στη θεραπεία
Παράγοντες που σχετίζονται με την κατάσταση / ασθένεια	■ Σοβαρότητα των συμπτωμάτων ■ Επίπεδο αναπηρίας (σωματική, ψυχολογική, κοινωνική και επαγγελματική) ■ Ποσοστό εξέλιξης και σοβαρότητας της νόσου ■ Διαθεσιμότητα αποτελεσματικών θεραπειών
Παράγοντες που σχετίζονται με το κόστος	■ Πληρωμή συμμετοχής ■ Πληρωμή από τον ασθενή
Κοινωνικοοικονομικοί παράγοντες	■ Δημογραφικά στοιχεία όπως η ηλικία, η φυλή και το φύλο του ασθενούς ■ Κατάσταση εισοδήματος ■ Έλλειψη αποτελεσματικού δικτύου κοινωνικής υποστήριξης ■ Πολιτισμοί και πεποιθήσεις για την ασθένεια ή τη θεραπεία

Πίνακας 3: Παράγοντες που επηρεάζουν τη συμμόρφωση των ασθενών
(CapGeminiConsulting, 2011) {26}

5. ΤΥΠΟΙ ΜΗ ΣΥΜΜΟΡΦΩΣΗΣ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΣΤΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΤΟΥΣ ΑΓΩΓΗ

5.1 Γενικά

Η έλλειψη της συμμόρφωσης των ασθενών αποτελεί μία τεράστια πρόκληση για την παγκόσμια ιατρική κοινότητα. Τα τελευταία χρόνια το θέμα της συμμόρφωσης των ασθενών σε συνδυασμό με την παγκόσμια οικονομική κρίση, φαίνεται να απασχολεί όλο και πιο πολύ τον επιστημονικό κόσμο, τους κρατικούς φορείς και τις φαρμακευτικές εταιρίες.

Το γεγονός μη συμμόρφωσης των ασθενών στις οδηγίες των ιατρών τους, φαίνεται να προβληματίζει τον ιατρικό κόσμο εδώ και πολλούς αιώνες. Πριν ακόμα από 2.000 χρόνια ο Ιπποκράτης προειδοποιούσε τους μαθητές του και μελλοντικούς ιατρούς να «ελέγχουν τα λάθη που κάνουν οι ασθενείς τους στην εφαρμογή της προτεινόμενης θεραπείας», καθώς και ότι «την αμέλεια του ασθενή, την χρεώνεται ο ιατρός του».

Η συμμόρφωση αρχικά περιγράφεται αδρά ως η ανταπόκριση του ασθενούς στις απαιτήσεις του ιατρού του. Την δεκαετία του 1970, πραγματοποιήθηκε για πρώτη φορά μια πιο λεπτομερής περιγραφή του όρου συμμόρφωσης σύμφωνα με την οποία η συμμόρφωση του ασθενούς ορίζεται ως «ο βαθμός στον οποίο η συμπεριφορά ενός ατόμου, όσον αφορά τη λήψη φαρμάκων, συνοδευόμενη από αλλαγές του τρόπου ζωής, συμπίπτει με τις ιατρικές συμβουλές». Στην ιατρική λοιπόν, η συμμόρφωση, έχει καταλήξει να περιγράφει τον βαθμό σύμφωνα με τον οποίο οι ασθενείς ακολουθούν ή όχι τις υποδείξεις των επαγγελματιών υγείας (ιατροί, φαρμακοποιοί, νοσηλευτές, φυσικοθεραπευτές, κ.ά.). Δύο άλλοι δόκιμοι όροι που έχουν χρησιμοποιηθεί κατά καιρούς για τη συγκεκριμένη έννοια είναι η αφοσίωση (adherence) και η επιμονή (persistence).

Όσον αφορά τον όρο αφοσίωση, χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί η περίπτωση ασθενούς που προμηθεύεται φάρμακα για θεραπεία ενός μήνα, και παρά τις υποδείξεις του ιατρού του, υποδιπλασιάζει τη δοσολογία καθυστερώντας την ολοκλήρωση της θεραπείας κατά έναν ολόκληρο μήνα. Αντίστοιχα, με τον όρο επιμονή τονίζεται η απαίτηση για την συνεχή εφαρμογή μιας θεραπείας, κατά την διάρκεια μιας συγκεκριμένης περιόδου. Η αφοσίωση και η επιμονή του ασθενούς στη θεραπεία συνιστούν τη συμμόρφωσή του, δηλαδή το πόσο πιστός είναι στις οδηγίες και τις υποδείξεις του ιατρού του.{1, 2, 25}

5.2 Τύποι μη-συμμόρφωσης

Η έλλειψη συμμόρφωσης χωρίζεται σε τέσσερις κύριες κατηγορίες: Στην πρωτογενή μη συμμόρφωση (Primary non-adherence), στην μη-συμμόρφωση με χαμηλά ποσοστά επιμονής στην θεραπεία (non-persistence) και στη μη-συμμόρφωση με χαλαρή στάση του ασθενούς απέναντι στην θεραπεία (non-conforming). Οι τέσσερις αυτοί τύποι μη-συμμόρφωσης περιγράφονται αναλυτικότερα παρακάτω:

- ✓ **Primary non-adherence:** Στην κατηγορία αυτή ο ασθενής, εκ πεποιθήσεως, επιλέγει να μην ακολουθήσει τις οδηγίες του ιατρού του. {1, 2, 26}
- ✓ **Non-Persistence:** Αυτού του είδους η συμμόρφωση είναι συνήθως αποτέλεσμα πλημμελούς επικοινωνίας ή συνεργασίας μεταξύ ιατρού-ασθενούς, σχετικά με την θεραπεία που πρέπει να ακολουθηθεί. Οι δυσχέρειες στην εφαρμογή της θεραπείας προκαλείται πολλές φορές από παράγοντες όπως η δυσκολία πρόσβασης του ασθενούς σε πρωτοβάθμιες υπηρεσίες υγείας, το κόστος της θεραπείας, καθώς και η έλλειψη εκπαίδευσης για την σωστή λήψη του φαρμάκου (π.χ. ενέσιμα). {1, 2, 25}
- ✓ **Non-Conforming:** Αυτή η κατηγορία αφορά την κατηγορία των ασθενών οι οποίοι δρουν με τρόπο διαφορετικό από τον ιατρικά υποδεικνυόμενο. Οι ασθενείς σε αυτή την περίπτωση λαμβάνουν φάρμακα με λανθασμένη δοσολογία, ή/και αλλάζουν τον χρόνο λήψης των φαρμάκων τους κατά το δοκούν. {1, 2, 25}
- ✓ **Partial Compliance:** Οι ασθενείς αυτοί είναι σχετικά συμμορφωμένοι (partial compliance). Για παράδειγμα, μπορεί κάποιος να είναι πολύ τυπικός με την θεραπεία του, αλλά να αλλάζει τις οδηγίες κατά πόσο τον βολεύουν ποσοτικά ή χρονικά ανάλογα με τις διαθέσεις του. {1, 2, 25}

5.3 Πως μπορούμε να συμμορφώσουμε έναν ασθενή στη φαρμακευτική του αγωγή;

Το πρώτο βήμα για τη επίτευξη συμμόρφωσης αποτελεί η κατανόηση, εκ μέρους του ασθενούς, των αιτιών βάσει των οποίων επιλέγεται μία συγκεκριμένη θεραπεία. Υπάρχουν όμως πολλές περιπτώσεις, για παράδειγμα, όπου οι ασθενείς πάσχουν ταυτόχρονα από πολλές παθήσεις οπότε δυσχεραίνει ο συντονισμός και η οργάνωση των ασθενών ώστε να πειθαρχήσουν στις οδηγίες των ιατρών τους. Είναι φανερό πως, η διατήρηση καλής επικοινωνίας μεταξύ γιατρού και ασθενούς και η αποδοχή της ασθένειας και της θεραπείας από τον ασθενή θα μπορούσαν να συμβάλλουν θετικά στη συμμόρφωση των ασθενών. Πέραν αυτών, για τον έλεγχο της συμμόρφωσης θα ήταν δυνητικά χρήσιμο να εξετάζεται η εκτέλεση της συνταγής, η λήψη του φαρμάκου με ορθό τρόπο, η διαθεσιμότητα του φαρμάκου στα φαρμακεία και το αν διενεργείται έγκαιρα, κάθε φορά, η συνταγογράφησή τους για τη συνέχιση της φαρμακευτικής αγωγής.

Τις περισσότερες φορές, όπως και στην συγκεκριμένη εργασία, ο όρος συμμόρφωση αναφέρεται, πιο συγκεκριμένα, στην φαρμακευτική συμμόρφωση, δηλαδή στο αν ο ασθενής λαμβάνει το σωστό φάρμακο, την σωστή στιγμή, στη σωστή δόση και με τον σωστό τρόπο. Αυτοί οι παράγοντες είναι αυτοί που καθορίζουν το αν η συμμόρφωση κάποιου ασθενούς κυμαίνεται σε υψηλά ή σε χαμηλά επίπεδα.{1, 2, 25}

6. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ - ΜΕΘΟΔΟΙ ΚΑΘΟΡΙΣΜΟΥ-ΥΠΟΛΟΓΙΣΜΟΥ-ΜΕΤΡΗΣΗΣ ΤΗΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ ΣΥΜΜΟΡΦΩΣΗΣ

Οι υπάρχοντες μέθοδοι για τον υπολογισμό της συμμόρφωσης των ασθενών μπορούν να χωριστούν σε άμεσες και έμμεσες. Η κάθε μέθοδος φέρει τα πλεονεκτήματα και τα μειονεκτήματά της και δεν μπορεί κάποια να θεωρηθεί ως καλύτερη από κάποια άλλη.

6.1 Έμμεσες μέθοδοι

Οι έμμεσες μέθοδοι υπολογισμού της συμμόρφωσης αφορούν το πόσο εύκολο είναι στους ασθενείς να λαμβάνουν τα φάρμακά τους. Επίσης, οι μέθοδοι αυτοί εξετάζουν το κατά πόσο οι ασθενείς έχουν εύκολη πρόσβαση στο σύστημα υγείας και αν οι ασθενείς είναι σε θέση να υπολογίζουν το πότε θα τελειώσουν τα φάρμακά τους, ώστε να τα προμηθευτούν εκ νέου από τα φαρμακεία. Οι έμμεσες μέθοδοι περιλαμβάνουν την καταγραφή της συμμόρφωσης, την καταγραφή ψυχομετρικών δεικτών και την τήρηση ημερολογίου από τον ασθενή. Η απάντηση ερωτηματολογίου, η τήρηση ημερολογίου από τον ασθενή και η συλλογή κλινικών στοιχείων, είναι σχετικά εύκολος τρόπος εκτίμησης της συμμόρφωσης των ασθενών. Ωστόσο, πολλές φορές, το να μην ολοκληρωθεί σωστά η διαδικασία είναι πολύ πιθανό, καθώς είναι εύκολο να υπάρξει δυσχέρεια στην επικοινωνία με τους ασθενείς και έτσι μη ολοκληρωμένες, μη ευκρινείς ή λάθος απαντήσεις. Πολλοί ασθενείς δυσκολεύονται να αντιληφθούν, έστω και απλοποιημένους, τους ιατρικούς όρους των ερωτηματολογίων, οπότε είτε δεν απαντούν καθόλου είτε απαντούν στις ερωτήσεις που αυτοί έχουν καταλάβει λανθασμένα. Σαν συνέπεια, τα αποτελέσματα δεν είναι πάντοτε ακριβή. Τα μοντέλα μέτρησης έχουν προσπαθήσει να συγκεκριμενοποιήσουν τις ερωτήσεις έτσι ώστε να μην υπάρχουν διάφορες μεταφράσεις/απαντήσεις σε μια ερώτηση. Οι ιατροί τις περισσότερες φορές συνηθίζουν να βασίζονται στη δική τους κρίση και εμπειρία για να καταλάβουν αν οι ασθενείς συμμορφώνεται. Δυστυχώς όμως αυτός ο τρόπος δεν είναι ιδιαίτερα αποτελεσματικός. Η συμμόρφωση συνήθως μετριέται με έναν από τους παρακάτω τρόπους:

1. Αυτό-αξιολόγηση του ασθενούς και ενημέρωση του θεράποντα ιατρού.

2. Έλεγχος του συνταγολογίου.
3. Ηλεκτρονικά μέσα.

Οι τρεις προαναφερθέντες τρόποι, επίσης, δεν αποτελούν αρκετά ακριβείς μεθόδους. Η αυτο-αξιολόγηση του ασθενούς είναι τελείως υποκειμενική. Εφόσον δεν υπάρχει απόδειξη, είναι πολύ πιθανό τα στοιχεία που θα μεταφέρει στον ιατρό του να μην ανταποκρίνονται στην πραγματικότητα. Από την άλλη, με τον έλεγχο του συνταγολογίου ή του ηλεκτρονικού συστήματος, πλέον, συνταγογράφησης, ο ιατρός είναι σε θέση να ελέγξει τι έχει συνταγογραφηθεί, τότε και αν οι συνταγές εκτελέστηκαν. Ωστόσο, δεν είναι σε θέση να γνωρίζει αν πραγματοποιήθηκε η λήψη ή γενικότερα η σωστή λήψη των φαρμάκων.{1,4}

➤ Αυτό-αξιολόγηση – Κλίμακες μέτρησης συμμόρφωσης

Υπάρχουν διάφορα ερωτηματολόγια που χρησιμοποιούνται για να υπολογίζουν την φαρμακευτική συμμόρφωση.{27, 28}

- ✓ Η κλίμακα Μορίσκυ (Morisky scale) είναι μία ευρέως χρησιμοποιούμενη κλίμακα υπολογισμού της συμμόρφωσης των ασθενών και αποτελείται από 8 απλές ερωτήσεις.{4}

Στον παρακάτω πίνακα αναφέρεται το εν λόγω ερωτηματολόγιο:

Οι ερωτήσεις που περιλαμβάνονται στην κλίμακα Μορίσκυ (Morisky scale) είναι:

Ερωτηματολόγιο -Morisky- 8 σημείων για τη φαρμακευτική συμμόρφωση
Ερωτήσεις
1. Παραλείπτε μερικές φορές να πάρετε το φάρμακο σας;
2. Είναι πιθανό για κάποιον να παραλείψει να πάρει το φάρμακο του, όχι επειδή το ξέχασε αλλά για διαφορετικούς λόγους (φόρτος εργασίας, ταξίδι, λήξη της συνταγής, κ.τ.λ.). Τις τελευταίες 2 εβδομάδες υπήρξαν κάποιες μέρες που παραλείψατε να πάρετε το φάρμακο σας για λόγους όπως οι παραπάνω;
3. Σας έχει τύχει ποτέ να παραλείψετε ή ακόμα και να διακόψετε το φάρμακο σας, χωρίς να ενημερώσετε τον ιατρό σας, γιατί νιώθατε χειρότερα μετά την λήψη του;

4. Όταν ταξιδεύετε ή πάτε διακοπές, υπάρχουν φορές που ξεχνάτε να πάρετε τα φάρμακά σας μαζί;
5. Λάβατε όλα σας τα φάρμακα χθες;
6. Όταν νιώθατε καλά και χωρίς συμπτώματα, υπάρχουν φορές που σταματάτε να παίρνετε το φάρμακο σας;
7. Το να παίρνεις φάρμακα σε καθημερινή βάση, μπορεί να είναι πολύ κουραστικό για πολλούς ανθρώπους. Εσείς έχετε νιώσει ποτέ κουρασμένος προσπαθώντας να παραμείνετε πιστός στην θεραπεία σας και στις οδηγίες του ιατρού σας;
8. Πόσο συχνά αντιμετωπίζετε δυσκολίες στο να θυμόσαστε να παίρνετε όλα σας τα φάρμακα; (ποτέ, λίγες φορές, μερικές φορές, συχνά, όλη την ώρα)
Απαντήσεις ασθενών: ΝΑΙ/ΟΧΙ
ΝΑΙ: 1 ΟΧΙ: 0
ΠΟΤΕ: 0 ΤΑ ΥΠΟΛΟΙΠΑ: 1

Πίνακας 4: Ερωτηματολόγιο -Morisky- 8 σημείων για τη φαρμακευτική συμμόρφωση (Ντάτσιος, 2016).{29}

Η κάθε μία από τις 8 ερωτήσεις αξιολογεί τη συμπεριφορά του ασθενούς σε κάθε περίπτωση που σχετίζεται με την λήψη της φαρμακευτικής του αγωγής. Αρχικά η κλίμακα περιλάμβανε 4 ερωτήσεις, ωστόσο η νέα διευρυμένη κλίμακα των 8 ερωτήσεων αποδείχθηκε ότι παρέχει καλύτερα και πιο λεπτομερή αποτελέσματα. Ανάλογα με τις απαντήσεις των ερωτήσεων συλλέγονται βαθμοί, το άθροισμα των οποίων από το 0 μέχρι το 10 χωρίζεται σε εύρη με την εκάστοτε ερμηνεία, ως εξής:

- ✓ Σκορ >8: Υψηλή συμμόρφωση
- ✓ Σκορ από 6 έως 8: Μέτρια συμμόρφωση
- ✓ Σκορ <6: Χαμηλή συμμόρφωση

- ✓ Ανάλογες κλίμακες μέτρησης της συμμόρφωσης των ασθενών είναι η «brief medication questionnaire» και η «drug attitude inventory» οι οποίες παρατίθενται παρακάτω, στους πίνακες αντίστοιχα.

Ερωτηματολόγιος brief medication scale (BMQ1)	
Ερωτήσεις	
1. Πόσα φάρμακα λαμβάνεται σε καθημερινή βάση;	
2. Σταματήσατε να παίρνετε από μόνος σας κάποιο φάρμακο το τελευταίο εξάμηνο;	
3. Είναι δύσκολο για σας να θυμόσαστε όλες τις δόσεις;	
4. Είναι δύσκολο για σας να πληρώνεται το ποσό που χρειάζεται για να προμηθευτείτε το φάρμακο σας;	
5. Είναι δύσκολο για σας να προμηθευτείτε την συνταγή τον κατάλληλο χρόνο;	
6. Ανησυχείτε για τις μακροχρόνιες αντιδράσεις των φαρμάκων που λαμβάνετε;	

Πίνακας 5: Ερωτηματολόγιο της brief medication scale (Ντάτσιος, 2016). {30}

Ερωτηματολόγιο Drug attitude inventory (DAI-30)	
Ερωτήσεις	
1. Δεν μου χρειάζεται να παίρνω φάρμακα όταν αισθάνομαι καλύτερα.	
2. Πιστεύω πως τα οφέλη από τα φάρμακα είναι περισσότερα από τις απειλές.	
3. Υπάρχουν φορές που νιώθω πως έχω "μπουχτίσει" από τα φάρμακα.	
4. Γνωρίζω καλύτερα από τον ιατρό μου πότε πρέπει να σταματήσω τα φάρμακα μου.	
5. Εάν παίρνω τα φάρμακα μου νιώθω πως δεν θα αρρωστήσω.	
6. Λαμβάνετε το φάρμακο σας τις σωστές ώρες κατά την διάρκεια της ημέρας;	
7. Σας είναι δύσκολο να ακολουθείτε πιστά τις οδηγίες του ιατρού σας;	

Πίνακας 6: Ερωτηματολόγιο Drug attitude inventory(Ντάτσιος, 2016). {31}

- ✓ Τέλος, μία άλλη κλίμακα αυτό-αξιολόγησης είναι η «Adherence estimator». Αποτελείται από 3 σύντομες ερωτήσεις και οι ασθενείς επιλέγουν προκαθορισμένες απαντήσεις. Η συγκεκριμένη κλίμακα παρακάτω έχει αναπτυχθεί από την φαρμακευτική εταιρεία Merck.

Adherence Estimator®

Your Patients Respond to 3 Quick Statements to Help You Gauge How They Feel About Taking a Newly Prescribed Oral Medication for Certain Chronic, Asymptomatic Conditions

Have your patient respond to the following statements, then click **Submit**:

Condition

Select a condition

1. I am convinced of the importance of my prescription medication.

Please select

2. I worry that my prescription medication will do more harm than good to me.

Please select

3. I feel financially burdened by my out-of-pocket expenses for my prescription medication.

Please select

Please select

Agree completely

Agree mostly

Agree somewhat

Disagree somewhat

Disagree mostly

Disagree completely

Εικόνα 1: Ερωτηματολόγιο εκτίμησης της φαρμακευτικής συμμόρφωσης (adherence estimator) από την εταιρεία Merck (Ντάτσιος, 2016).{32}

➤ Έλεγχος φαρμακείων

Πηγή βιβλιογραφίας που σχετίζεται με την φαρμακευτική συμμόρφωση αποτελούν τα φαρμακεία. Οι πληροφορίες που λαμβάνονται από τα αρχεία των φαρμακείων είναι πολύ χρήσιμες στην έρευνα συμμόρφωσης των ασθενών γιατί αφορούν πολλές θεραπευτικές κατηγορίες, μεγάλους πληθυσμούς ασθενών και γενικά δεν κοστίζουν πολύ.

Καλή συμμόρφωση ενός ασθενή, με βάση αυτό το είδος ελέγχου, θεωρείται η εκτέλεση της συνταγής του. Παρά ταύτα, ο υπολογισμός του ποσοστού συμμόρφωσης των ασθενών μέσω των φαρμακείων μπορεί να δώσει πλασματικές τιμές συμμόρφωσης. Αυτό συμβαίνει διότι με τον τρόπο αυτό υπολογισμού δεν μπορούμε όντως να γνωρίζουμε αν ο ασθενής έλαβε την θεραπεία του.{27, 28}

➤ Ηλεκτρονικός Έλεγχος

Ο όρος ηλεκτρονικός έλεγχος αφορά το σύστημα του ελέγχου, που διενεργείται από έναν μικροεπεξεργαστή, ο οποίος τοποθετείται στο μπουκάλι του φαρμάκου και ενεργοποιείται, μέσω διακόπτη, όταν ανοίγει το καπάκι του μπουκαλιού. Κάθε φορά, λοιπόν, που ο μικροεπεξεργαστής ενεργοποιείται καταγράφεται η ημερομηνία και η ώρα που ανοίχτηκε το μπουκάλι.{34}

Τα συστήματα ηλεκτρονικού ελέγχου έχουν δυνατότητα καταγραφής και αποθήκευσης δεδομένων πολλών μηνών και τα δεδομένα αυτά μπορούν να μεταφερθούν και να επεξεργαστούν σε ηλεκτρονικό υπολογιστή. Μέσω των καταγεγραμμένων δεδομένων μπορεί να ελεγχθεί η συμμόρφωση των ασθενών. Επίσης, μπορούν να παρθούν πληροφορίες για τη συχνότητα και τις μεταβολές της προγραμματισμένης ώρας, όσον αφορά τη λήψη του φαρμάκου.{27, 28}

Γενικότερα, υπάρχουν και άλλες συσκευές ηλεκτρονικού ελέγχου που χρησιμοποιούνται με σκοπό τον έλεγχο της συμμόρφωσης των ασθενών. Για παράδειγμα, υπάρχουν συσκευές που έχουν τις ίδιες δυνατότητες με τις ανωτέρω και επιπρόσθετα μπορούν να προωθούν αυτόματα την πληροφορία μέσω ιντερνέτ στον επαγγελματία υγείας. Αυτός με την σειρά μπορεί μετέπειτα να κάνει αλλαγές στο φαρμακευτικό σχήμα, ώστε τελικά να επιτευχθεί η συμμόρφωση. Είναι σημαντικό να αναφερθεί πως πλέον υπάρχουν και συσκευές ειδοποίησης των ασθενών για την ώρα λήψης των φαρμάκων τους, μέσω κάποιου οπτικού ή ηχητικού σήματος, είτε ακόμα και με μήνυμα (SMS) στο κινητό.

Παρόλα αυτά, οι προαναφερθείσες συσκευές δεν χρησιμοποιούνται ευρέως στην καθ' ημέρα ιατρική πράξη παρά μόνο είτε αποσπασματικά, είτε για λόγους έρευνας. Άλλο σημαντικό μειονέκτημα αποτελεί το υψηλό κόστος τους. Τέλος, υπάρχουν περιπτώσεις που οι ασθενείς λαμβάνουν πολλά διαφορετικά φαρμακευτικά σκευάσματα και η σωστή καταγραφή όλων των λήψεων και για όλα τα φάρμακα, είναι ιδιαίτερα δύσκολη. Αυτό που γίνεται, συνήθως, είναι να υπολογίζεται η συμμόρφωση των ασθενών για το ένα φάρμακο κάθε φορά και στην συνέχεια θεωρώντας δεδομένη την αμετάβλητη συμμόρφωση ως προς αυτό να γίνεται έλεγχος και για τα υπόλοιπα σκευάσματα. Βέβαια, οι υποθέσεις αυτές, δεν είναι πάντα ορθές.

Εξαιτίας όλων των παραπάνω, ο ηλεκτρονικός έλεγχος της συμμόρφωσης αποτελεί μικρής αξιοπιστίας δείκτη συμμόρφωσης. Σύμφωνα με έρευνες, ηλεκτρονικός έλεγχος δίνει 10% - 20% μικρότερες τιμές από αυτές που υπολογίζονται με άλλες μεθόδους, όπως η αυτο-αξιολόγηση και τα δεδομένα των φαρμακείων.{27, 28}

6.2 Άμεσες μέθοδοι

➤ Βιολογικοί δείκτες

Παραδείγματα άμεσων μεθόδων μέτρησης της συμμόρφωσης των ασθενών στη φαρμακευτική τους αγωγή αποτελούν οι αιματολογικές εξετάσεις και οι μετρήσεις που σχετίζονται άμεσα με την θεραπεία. Παραδείγματα τέτοιων μετρήσεων είναι ο έλεγχος της συγκέντρωσης και του μεταβολισμού της δραστικής ουσίας στο αίμα και στα ούρα. Επιπλέον είναι εφικτή η τοποθέτηση στο φάρμακο κάποιου βιοδείκτη, ώστε ο ερευνητής να τον ανιχνεύσει ώστε να καταλάβει αν ο ασθενής λαμβάνει το φάρμακό του ή όχι.

Παρά ταύτα, οι έλεγχοι αυτοί δεν είναι πλήρως αξιολογήσιμοι, καθώς η σωστή λήψη των φαρμάκων δεν είναι ανάλογη της βιοδιαθεσιμότητάς τους και μεταβάλλονται από διάφορους άλλους υποκείμενους παράγοντες. Υπάρχουν διαφορές είτε ιδιοσυγκρασιακές, είτε λόγω πιθανών συννοσηροτήτων που προκαλούν δυσαπορρόφηση (π.χ. Ιδιοπαθείς Φλεγμονώδεις Νόσοι του Εντέρου) καθιστώντας δυσχερή την αξιολόγηση.

Για να ξεπεραστούν τα παραπάνω προβλήματα, πραγματοποιούνται προσθήκες βιολογικών ουσιών στα φάρμακα, που δρουν ως «ιχνηλάτες». Η βιοδιαθεσιμότητα αυτών των ουσιών δεν μεταβάλλεται από υποκείμενους παράγοντες και έτσι λύνουν τα χέρια των ερευνητών. Για συγκεκριμένες θεραπείες, οι μετρήσεις αυτές είναι ιδιαίτερας αποτελεσματικής και χρησιμοποιούνται συχνά για την μέτρηση της συμμόρφωσης.{27, 28}

➤ **Εποπτευόμενη δοσολογία**

Εκτός από περιπτώσεις θεραπειών όπως οι αντιφυματικές και τις θεραπείες με μεθαδόνη, η εποπτευόμενη δοσολογία δεν χρησιμοποιείται στην καθημερινή κλινική πράξη, όμως η μέθοδος αυτή είναι πολύ αποτελεσματική για την επίτευξη συμμόρφωσης. Με τη μέθοδο αυτή ο θεράπων ιατρός γνωρίζει επακριβώς για το αν ο ασθενής έλαβε την αγωγή του ή όχι. Προφανώς, όμως, η συγκεκριμένη μέθοδος είναι πολύ κοστοβόρα για το σύστημα υγείας και ο ασθενής δυσκολεύεται να παραμείνει ουσιαστικά νοσηλευόμενος χωρίς κάποιον ιδιαίτερο λόγο, αλλά παρά μόνο για να ελεγχθεί για τη συμμόρφωσή του στη φαρμακευτική του θεραπεία. Για αυτούς τους λόγους η χρήση της μεθόδου πραγματοποιείται σε ειδικές περιπτώσεις, όπου το κοινωνικό κόστος από την έλλειψη συμμόρφωσης είναι πολύ υψηλό. {27, 28}

7. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ-ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η επίτευξη συμμόρφωσης των ασθενών στις οδηγίες που τους δίνονται από τους θεράποντες ιατρούς τους και κυρίως στη φαρμακευτική τους αγωγή, αποτελεί σημαντική προϋπόθεση για την ολοκλήρωση της θεραπείας τους. Η υγεία αποτελεί το πολυτιμότερο αγαθό και θα έπρεπε πάντα να τη θωρακίζουμε με όσα μέσα είναι εφικτά για τον καθένα και με το να ακολουθούμε τις οδηγίες του ιατρού μας, κάνουμε το πρώτο πιο ουσιώδες βήμα για να την διατηρήσουμε.

Ένα από τα συνηθέστερα προβλήματα των κλινικών ιατρών είναι η μη συμμόρφωση των ασθενών τους, δυσχεραίνοντας το έργο τους. Έτσι, η θεραπεία φαντάζει όλο και πιο δύσβατη, με τον αριθμό των αθεράπευτων ασθενών να μεγαλώνει. Πολλοί ασθενείς, εκτός από το ηθικό κομμάτι που περιλαμβάνει την κακουχία, τον πόνο και ακόμα και τον θάνατό τους, έχουν οικογενειακό περίγυρο. Το οικογενειακό περιβάλλον τους εκτός του συναισθηματικού κάματος που τους προκαλείται, υπάρχει η οικονομική δυσπραγία. Πέραν αυτού, τα κράτη δαπανούν πάρα πολλά χρήματα ετησίως, ώστε να καλύπτουν υγειονομικούς τομείς, οι οποίοι αν υπήρχε περισσότερη οργάνωση, με ενημερώσεις των ασθενών με προγράμματα επίβλεψης της κλινικής πορείας των ασθενών και μέσα σε αυτό το πλαίσιο και τη συμμόρφωσή τους, θα μπορούσαν να εξοικονομούν για να επωφεληθεί διαφορετικά το κοινωνικό σύνολο. Επίσης, το να αναλογιστούμε ασθενείς που να μη συμμορφώνονται στις προτεινόμενες ιατρικές οδηγίες, να επιδεινώνουν κατά πάσα πιθανότητα την υγεία τους, να μην είναι λειτουργικές μονάδες στο κοινωνικό σύνολο, να χρήζουν μετέπειτα περισσότερη ιατροφαρμακευτική φροντίδα, για να σωθεί ότι έχει απομείνει, αποτελεί γεγονός και μείζων πρόβλημα. Από την άλλη, η συμμόρφωση των ασθενών είναι ένας από τους βασικούς στόχους

του θεράποντα ιατρού. Ένας ιατρός πρέπει να κερδίσει την εμπιστοσύνη του ασθενή του, να είναι σαφής στις οδηγίες του, να βεβαιωθεί ότι ο ασθενής του έχει κατανοήσει τι πρέπει να κάνει και τέλος να δώσει οδηγίες για την μετέπειτα παρακολούθησή του προβλέποντας τις πιθανές εκβάσεις της πορείας του. Μέσα σε όλο αυτό που περιγράφεται εντάσσεται και η έννοια της συμμόρφωσης των ασθενών.

Όλα αυτά με παρακίνησαν ώστε να ψάξω να βρω τι μελετάται για αυτή την έννοια, βρίσκοντας ελάχιστες μελέτες, πάνω σε συγκεκριμένες κυρίως παθήσεις, περιορισμένο αριθμό χρησιμοποιούμενων μεθόδων για την εξέτασή της, παρά την περιγραφή της ακόμα και από την αρχαιότητα.

8.Υλικό και μεθοδολογία

8.1 Το υλικό της έρευνας

Ως εργαλείο της έρευνας χρησιμοποιήθηκε ερωτηματολόγιο που μοιράστηκε σε 24 εγκυμονούσες γυναίκες ηλικίας 20 έως 50 ετών. Αυτό αποτελείται από 2 μέρη, το πρώτο που αφορά τα δημογραφικά στοιχεία καθώς και ερωτήσεις που αφορούν την αντιπηκτική τους αγωγή και πιθανά προβλήματα που αντιμετωπίζουν, ενώ το δεύτερο είναι το ερωτηματολόγιο συμμόρφωσης κατά Morisky. Το ερωτηματολόγιο φαίνεται στο παράρτημα παρακάτω. Το ερωτηματολόγιο εγκρίθηκε από το επιστημονικό συμβούλιο του “Γ.Ν.Α. ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ” πριν δοθεί σε γυναίκες των Εξωτερικών Μαιευτικών Ιατρείων, στα τμήματα Παθολογίας κύησης και σε τμήματα λεχουσών του νοσοκομείου. Όλα τα ερωτηματολόγια απαντήθηκαν παρουσία μου, βοηθώντας γυναίκες που είχαν δυσχέρεια στο να κατανοήσουν κάποιες έννοιές του και στη συνέχεια τα συνέλεγα.

Το πρώτο μέρος του ερωτηματολογίου πέρα από τις δημογραφικές ερωτήσεις, περιέχει κυρίως ποσοτικές μεταβλητές τακτικής κλίμακας που αφορούν τη συχνότητα προβλημάτων, παρενεργειών, λήψης φαρμάκων και το βαθμό κατανόησης της σημαντικότητας του προβλήματος. Το μέρος που αφορά το ερωτηματολόγιο Morisky, αποτελείται από 8 ερωτήσεις, 7 εκ των οποίων είναι ποιοτικές με απαντήσεις «ναι» - 1, «όχι» - 0 και μία τακτική κλίμακας, με πιθανές απαντήσεις «ποτέ» - 0 και «τουλάχιστον λίγες φορές» - 1.

Σκοπός της έρευνας, όπως έχει ήδη αναφερθεί, είναι να ελέγξει το βαθμό συμμόρφωσης των εγκυμονουσών γυναικών στην αγωγή τους με αντιπηκτικά φάρμακα, καθώς επίσης και το ποιοι είναι οι παράγοντες που μπορεί να επηρεάζουν τον βαθμό συμμόρφωσής τους. Συγκεκριμένα τέθηκαν τα εξής ερευνητικά ερωτήματα:

- 1ο ερευνητικό ερώτημα: Πόσο καλά συμμορφώνονται οι εγκυμονούσες στην αντιπηκτική αγωγή;

- 2ο ερευνητικό ερώτημα: Επηρεάζει η οικονομική κατάσταση των γυναικών τη συμμόρφωσή τους στην αντιπηκτική αγωγή;
- 3ο ερευνητικό ερώτημα: Επηρεάζει το μορφωτικό επίπεδο τη συμμόρφωση των γυναικών με την αντιπηκτική αγωγή;
- 4ο ερευνητικό ερώτημα: Επηρεάζει η ελλιπής ενημέρωση του γιατρού τη συμμόρφωση των γυναικών με την αντιπηκτική αγωγή;
- 5ο ερευνητικό ερώτημα: Αυξάνεται η συμμόρφωση των γυναικών με την αντιπηκτική αγωγή όσο αυξάνεται η ηλικία τους;

Ακολουθεί το ερωτηματολόγιο που δόθηκε:

Ερωτηματολόγιο

Παρακαλούμε σημειώσατε με ένα ✓, το βαθμό που συμφωνείτε με τους παρακάτω ισχυρισμούς:

Ηλικία:

10-20 ετών ☐ 20-30 ☐ 30-40 ☐ 40-50 ☐

Μορφωτικό επίπεδο:

Πρωτοβάθμια

εκπαίδευση ☐ Δευτεροβάθμια εκπαίδευση ☐ Τριτοβάθμια εκπαίδευση ☐

Μηνιαίος μισθός:

Άμισθη ☐ Μέχρι 650€ ☐ 650€-1000€ ☐ 1000€-2000€ ☐ 2000€ και άνω ☐

Οικογενειακή κατάσταση:

Άγαμη ☐ Έγγαμη ☐ Διαζευγμένη ☐

Ειδικές πληθυσμιακές ομάδες:

Ναι ☐ Όχι ☐

Ποια είναι η συμμόρφωση των ασθενών στη λήψη των φαρμάκων με βάση τις συμβουλές του θεράποντος ιατρού...

Έχετε πρόβλημα στη λήψη των αντιπηκτικών σας φαρμάκων καθημερινά;

Συνεχώς ☐ Κάποιες φορές ☐ Καθόλου ☐

Υπάρχουν τοπικές αντιδράσεις από την εφαρμογή των αντιπηκτικών σας φαρμάκων;

Ευγκεκριμένα, χρησιμοποιούνται οι στοιχεία περιγραφικής στατιστικής, όπως η συχνότητα, η σχετική συχνότητα για την περιγραφή των τακτικών μεταβλητών του πρώτου μέρους. Για τη μελέτη της κλίμακας Morisky, βρέθηκε το άθροισμα – σκορ – των απαντήσεων της κάθε ερωτώμενης αφού προστέθηκαν οι απαντήσεις της, δημιουργώντας μία νέα μεταβλητή συμμόρφωσης, την μεταβλητή «Κλίμακα Morisky», που αναφέρεται αλλιώς ως «κλίμακα συμμόρφωσης Morisky». Σύμφωνα με την κλίμακα αυτή, βαθμολογία μεγαλύτερη του 8 δηλώνει υψηλή συμμόρφωση, βαθμολογία από 6 έως 8 μέτρια συμμόρφωση, ενώ τιμές μικρότερες του 6 χαμηλή συμμόρφωση με τη θεραπεία.

Χρησιμοποιούνται ο μέσος όρος και η τυπική απόκλιση (τ.α) των τιμών της ποσοτικής κλίμακας που δημιουργήσαμε στις διάφορες κατηγορίες, οι σχετικές και οι απόλυτες συχνότητες για την περιγραφή των ποιοτικών μεταβλητών για την περιγραφική στατιστική. Έλεγχοι υποθέσεων και συσχετίσεων πραγματοποιήθηκαν αναλόγως. Λόγω του μικρού πλήθους δεδομένων, για τον έλεγχο κανονικότητας ποσοτικής μεταβλητής έγινε ο

έλεγχος Shapiro – Wilk. Τα δεδομένα δεν ακολουθούν κανονική κατανομή, οπότε προτιμώνται μη παραμετρικοί έλεγχοι υποθέσεων μέσων όρων, Mann – Whitney όταν έχουμε 2 ανεξάρτητα δείγματα και Kruskal – Wallis για 3 ή περισσότερα ανεξάρτητα δείγματα. Χρησιμοποιήθηκε ο έλεγχος ομοιογένειας Chi- square και για τον έλεγχο συσχέτισης ο συντελεστής συσχέτισης Spearman.

9.ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Το επίπεδο της στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε στο 5% ($\alpha=0,05$).

Για τον έλεγχο της αξιοπιστίας της έρευνας χρησιμοποιήσαμε τον συντελεστή Cronbach's α , για το κάθε μέρος του ερωτηματολογίου.

Η αξιοπιστία του ερωτηματολογίου ελέγχθηκε χωριστά για το κάθε μέρος και για ερωτήσεις με ίδια κλίμακα - πιθανές απαντήσεις. Ο συντελεστής αξιοπιστίας του Cronbach βρέθηκε να είναι 0,747 για το πρώτο και 0,808 για το δεύτερο μέρος, γεγονός που καθιστά αξιόπιστη την ανάλυσή μας.

ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Για την ανάλυση των δεδομένων χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό πακέτο SPSS (Statistical Package for the Social Science) v.22. Για την περιγραφική ανάλυση των κατηγορικών μεταβλητών χρησιμοποιήθηκαν περιγραφικά μέτρα όπως η συχνότητα. Προκειμένου να διερευνηθούν τα ερευνητικά ερωτήματα, πραγματοποιήθηκε στατιστικός έλεγχος ANOVA, σε επίπεδο σημαντικότητάς 5%. Η αξιοπιστία του ερωτηματολογίου ελέγχθηκε χωριστά για το κάθε μέρος και για ερωτήσεις με ίδια κλίμακα - πιθανές απαντήσεις. Ο συντελεστής αξιοπιστίας του Cronbach βρέθηκε να είναι 0,747 για το πρώτο και 0,808 για το δεύτερο μέρος, γεγονός που καθιστά αξιόπιστη την ανάλυσή μας.

9.1 ΠΕΡΙΓΡΑΦΙΚΗ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ

9.1.1. Δημογραφικά Χαρακτηριστικά Δείγματος

Το δείγμα αποτέλεσαν 23 εγκυμονούσες που λάμβαναν αντιπηκτική αγωγή. Η πλειοψηφία τους ήταν ηλικίας 30-40 ετών (65,2%), τριτοβάθμιας εκπαίδευσης (52,2%), έγγαμες (87%) και δεν ανήκαν σε κάποια ειδική πληθυσμιακή ομάδα (87,0%).

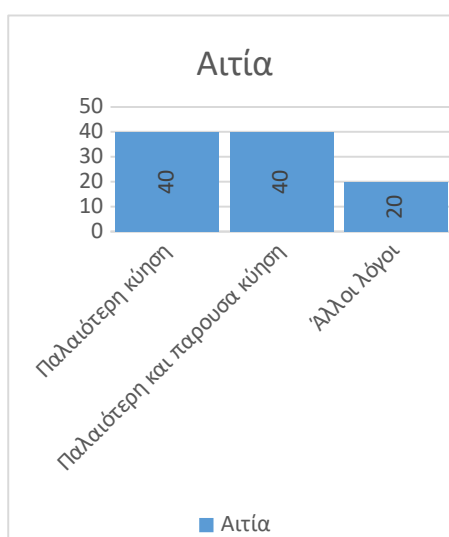
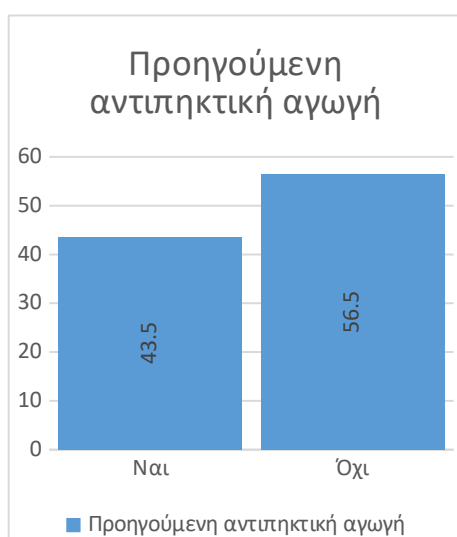
Στον **Πίνακα 7** παρουσιάζονται τα δημογραφικά χαρακτηριστικά του δείγματος.

Πίνακας 7. Δημογραφικά χαρακτηριστικά ομάδας παρέμβασης.

Μεταβλητή	Απαντήσεις	Συχνότητα (%)
Ηλικία	10-20	4,3
	20-30	17,4
	30-40	65,2
	40-50	13,0
Μορφωτικό Επίπεδο	Πρωτοβάθμια	21,7
	Δευτεροβάθμια	26,1
	Τριτοβάθμια	52,2
Οικογενειακή κατάσταση	Έγγαμη	87,0
	Άγαμη	13,0
Ειδική Πληθυσμιακή Ομάδα	Ναι	13,0
	Όχι	87,0

9.1.2. Προηγούμενη αντιπηκτική αγωγή

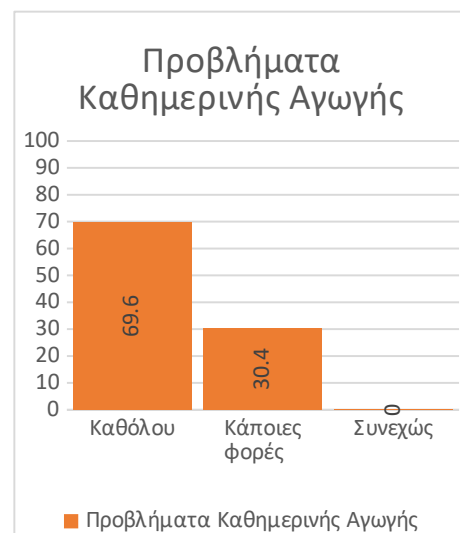
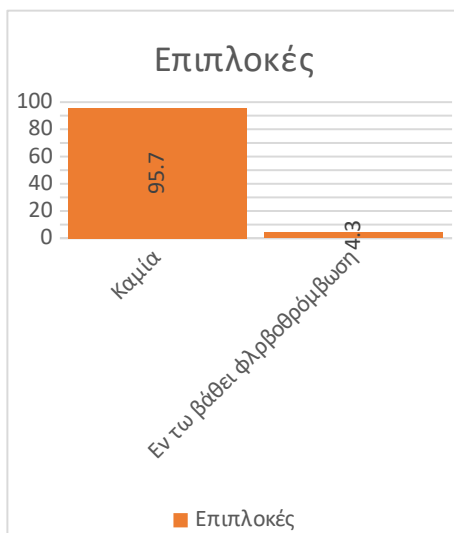
Το ποσοστό των εγκύων του δείγματος που έχει λάβει παλαιότερα αντιπηκτική αγωγή ανέρχεται στο 43,5%. Η κύρια αιτία ήταν η λήψη της αγωγής σε παλαιότερη κύηση (40%) (**Γράφημα 1**).

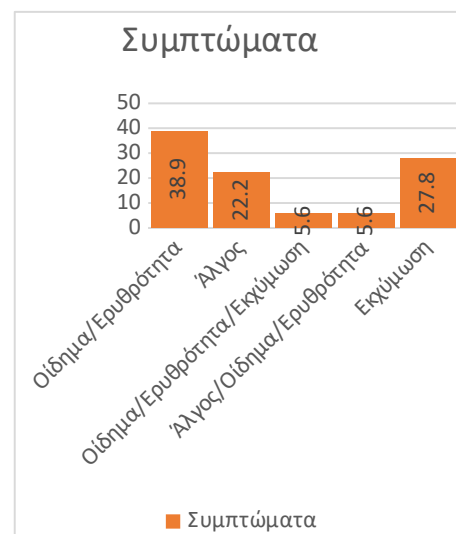


Γράφημα 1. Κατανομή συχνοτήτων απαντήσεων σχετικά με προηγούμενη λήψη αντιπηκτικής αγωγής.

9.1.3. Επιπλοκές από την αντιπηκτική αγωγή

Η πλειοψηφία των εγκύων απάντησαν ότι δεν είχαν κάποια επιπλοκή από τη μη σωστή λήψη της αγωγής (95,7%), καθώς ούτε και προβλήματα από την καθημερινή αγωγή (69,6%). Ωστόσο, κάποιες φορές παρουσίασαν τοπικές αντιδράσεις (69,6%), οι οποίες ήταν κυρίως οίδημα/ερυθρότητα (38,9%), χωρίς όμως αυτές οι αντιδράσεις να είναι συστηματικές (91,3%) (Γράφημα 2).





Γράφημα 2. Κατανομή συχνοτήτων απαντήσεων σχετικά με επιπλοκές από την αντιπηκτική αγωγή.

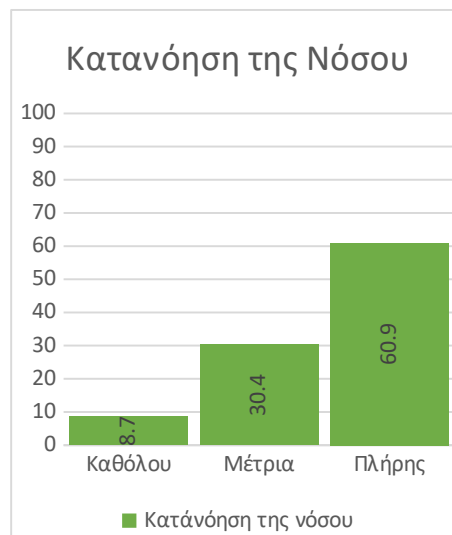
9.1.4. Συμμόρφωση στην αντιπηκτική αγωγή

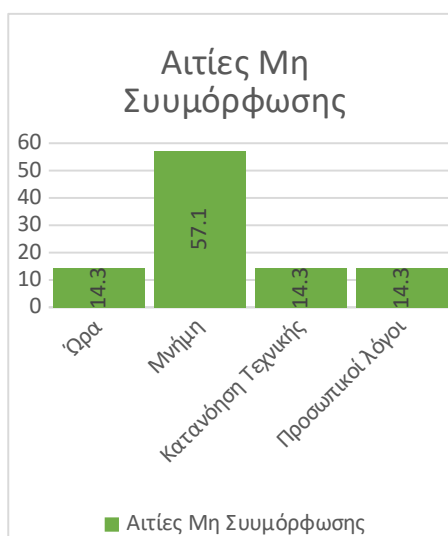
Η πλειοψηφία των εγκύων δήλωσε αυξημένη συμμόρφωση στην αντιπηκτική αγωγή λαμβάνοντας συνεχώς στη σωστή ώρα την αντιπηκτική αγωγή (78,3%). Η ενημέρωση από τον θεράποντα χαρακτηρίστηκε ως πλήρης σε ποσοστό 56,5%, ενώ το 60,9% των εγκύων είχε κατανοήσει πλήρως τη νόσο.

Αξίζει να σημειωθεί πως 30,4% και 8,7% των εγκύων είχαν κατανοήσει μέτρια και καθόλου αντίστοιχα τη νόσο και τα πιθανά προβλήματα που μπορεί να προκαλέσει. Ανάλογα είναι και τα ποσοστά που ενημερώθηκαν μετρίως (34,8%) έως και καθόλου (8,7%) από την ιατρική ομάδα.

Οι πιθανές αιτίες μη συμμόρφωσης στην αντιπηκτική αγωγή, που αναφέρθηκαν από τις έγκυες που δεν λαμβάνουν σωστά την αγωγή τους (N=7), περιλαμβάνουν την λάθος ώρα λήψης (14,3%), τη δυσκολία να θυμηθούν καθημερινά την αγωγή (57,1%), μη κατανόηση της τεχνικής χορήγησης (14,3%) και προσωπικούς λόγους όπως την άρνηση λήψη φαρμακευτικής αγωγής (14,3%).

Στο **Γράφημα 3** παρουσιάζονται οι κατανομές συχνοτήτων των απαντήσεων των εγκύων σχετικά με τη συμμόρφωση στην αντιπηκτική αγωγή.





Γράφημα 3. Κατανομή συχνοτήτων απαντήσεων σχετικά με τη συμμόρφωση στην αντιπηκτική αγωγή.

9.2. ΕΠΑΓΩΓΙΚΗ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ

9.2.1. 1^ο Ερευνητικό ερώτημα: Επηρεάζει η οικονομική κατάσταση των γυναικών τη συμμόρφωσή τους με την αντιπηκτική αγωγή;

Από τον στατιστικό έλεγχο που έγινε για τη διερεύνηση του συγκεκριμένου ερευνητικού ερωτήματος, δεν βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ εισοδήματος και συμμόρφωσης των εγκύων στην αντιπηκτική αγωγή ($p=0.251>0.05$). Συγκεκριμένα, φαίνεται πως όλες οι κυοφορούσες λαμβάνουν κατά μέσο όρο συνεχώς την αγωγή τους, είτε είναι άμισθες (**Μ.Ο. 2,4**), είτε λαμβάνουν υψηλό εισόδημα (**Μ.Ο. 3**).

Πίνακας 8: Έλεγχος ANOVA με ανεξάρτητη μεταβλητή την **οικονομική κατάσταση των εγκύων** και εξαρτημένη τη συμμόρφωση στην αντιπηκτική αγωγή.

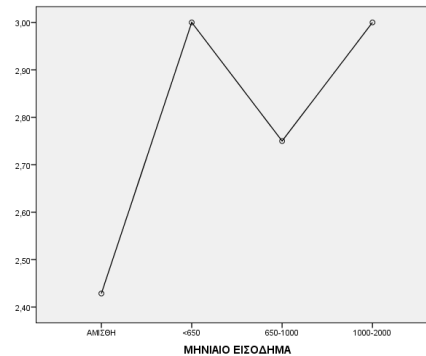
Πίνακας 9: Μέσοι όροι των απαντήσεων
σε σχέση με την οικονομική κατάσταση

ANOVA

ΣΥΜΜΟΡΦΩΣΗ ΣΤΗΝ ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	1,220	3	,407	1,482	,251
Within Groups	5,214	19	,274		
Total	6,435	22			

Γράφημα 4: Μέσοι όροι των απαντήσεων
σε σχέση με την οικονομική κατάσταση



Οικονομική κατάσταση	Mean	Std. Deviation
ΑΜΙΣΘΗ	2,4286	,78680
<650	3,0000	,00000
650-1000	2,7500	,46291
1000-2000	3,0000	,00000

9.2.2. 2^ο Ερευνητικό ερώτημα: Επηρεάζει το μορφωτικό επίπεδο τη συμμόρφωση των γυναικών με την αντιπηκτική αγωγή;

Από τον στατιστικό έλεγχο που έγινε για τη διερεύνηση του συγκεκριμένου ερευνητικού ερωτήματος, βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ του μορφωτικού επιπέδου και της συμμόρφωσης των εγκύων στην αντιπηκτική αγωγή ($p=0.031<0.05$). Αναλυτικότερα, φαίνεται πως οι κυοφορούσες που έχουν ολοκληρώσει μόνο την πρωτοβάθμια βαθμίδα εκπαίδευσης έχουν χαμηλότερη συμμόρφωση (Μ.Ο. 2,2) σε σχέση με τις κυοφορούσες που έχουν ολοκληρώσει δευτεροβάθμια και τριτοβάθμια εκπαίδευση (Μ.Ο.2,8 και Μ.Ο. 2,9 αντίστοιχα).

Πίνακας 10: Έλεγχος ANOVA με ανεξάρτητη μεταβλητή το **μορφωτικό επίπεδο των εγκύων** και εξαρτημένη τη συμμόρφωση στην αντιπηκτική αγωγή.

ANOVA

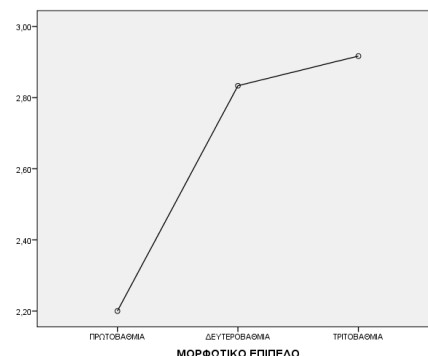
ΣΥΜΜΟΡΦΩΣΗ ΣΤΗΝ ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	1,885	2	,942	4,142	,031
Within Groups	4,550	20	,227		
Total	6,435	22			

Μορφωτικό επίπεδο	Mean	Std. Deviation
ΠΡΩΤΟΒΑΘΜΙΑ	2,2000	,83666
ΔΕΥΤΕΡΟΒΑΘΜΙΑ	2,8333	,40825
ΤΡΙΤΟΒΑΘΜΙΑ	2,9167	,28868

Πίνακας 11: Μέσοι όροι των απαντήσεων σε σχέση με το μορφωτικό επίπεδο

Γράφημα 5: Μέσοι όροι των απαντήσεων σε σχέση με το μορφωτικό επίπεδο



9.2.3. 3^ο Ερευνητικό ερώτημα: Επηρεάζει η ελλιπής ενημέρωση του γιατρού τη συμμόρφωση των γυναικών με την αντιπηκτική αγωγή;

Από τον στατιστικό έλεγχο που έγινε για τη διερεύνηση του συγκεκριμένου ερευνητικού ερωτήματος, βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στη συμμόρφωση των εγκύων στην αντιπηκτική αγωγή μεταξύ αυτών που είχαν πλήρη ή μέτρια ενημέρωση από τον ιατρό κι εκείνων που δεν είχαν καθόλου ($p=0.001<0.05$). Συγκεκριμένα, εκείνες που δεν είχαν καθόλου ενημέρωση ανέφεραν πως κατά μέσο όρο λάμβαναν κάποιες φορές την αγωγή στη σωστή ώρα (**M.O. 1,5**), ενώ εκείνες που ο γιατρός τους είχε ενημερώσει πλήρως ή μετρίως για τους λόγους λήψης και τις πιθανές παρενέργειες, τον τρόπο λήψης και τις πιθανές επιπλοκές λόγω μη συμμόρφωσης στην ενδεδειγμένη θεραπεία κατά μέσο όρο λάμβαναν διαρκώς την αγωγή τους στη σωστή ώρα (**M.O. 2,87** και **M.O. 2,84** αντίστοιχα).

Πίνακας 12: Έλεγχος ANOVA με ανεξάρτητη μεταβλητή την **ενημέρωση των εγκύων από τον γιατρό** και εξαρτημένη τη συμμόρφωση στην αντιπηκτική αγωγή.

ANOVA

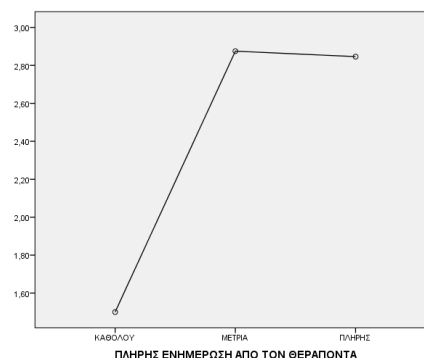
ΣΥΜΜΟΡΦΩΣΗ ΣΤΗΝ ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	3,367	2	1,684	10,979	,001
Within Groups	3,067	20	,153		
Total	6,435	22			

Πίνακας 13: Μέσοι όροι των απαντήσεων σε σχέση με την ενημέρωση από τον γιατρό

Ενημέρωση από τον γιατρό	Mean	Std. Deviation
ΚΑΘΟΛΟΥ	1,5000	,70711
ΜΕΤΡΙΑ	2,8750	,35355
ΠΛΗΡΗΣ	2,8462	,37553

Γράφημα 6: Μέσοι όροι των απαντήσεων σε σχέση με την ενημέρωση από τον γιατρό



9.2.4. 4^ο Ερευνητικό ερώτημα: Αυξάνεται η συμμόρφωση των γυναικών με την αντιπηκτική αγωγή όσο αυξάνεται η ηλικία τους;

Από τον στατιστικό έλεγχο που έγινε για τη διερεύνηση του συγκεκριμένου ερευνητικού ερωτήματος, βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στη

συμμόρφωση των εγκύων στην αντιπηκτική αγωγή σε σχέση με την ηλικιακή ομάδα ($p=0.001<0.05$). Από τον Πίνακα 8, παρατηρείται η διαφοροποίηση μεταξύ των ηλικιακών ομάδων. Αφαιρώντας την ηλικιακή ομάδα 10-20 που περιλάμβανε μόνο μία έγκυο κι επομένως δεν μπορούν να διεξαχθούν συμπεράσματα, φαίνεται πως όσο πιο νεαρές είναι οι έγκυες τόσο αυξάνεται η πιθανότητα να έχουν μειωμένη συμμόρφωση στην αντιπηκτική αγωγή (**M.O.₂₀₋₃₀2,5, M.O.₃₀₋₄₀2,8, M.O.₄₀₋₅₀3,0**).

Πίνακας 14: Έλεγχος ANOVA με ανεξάρτητη μεταβλητή την **ηλικία των εγκύων** και εξαρτημένη τη συμμόρφωση στην αντιπηκτική αγωγή.

ANOVA

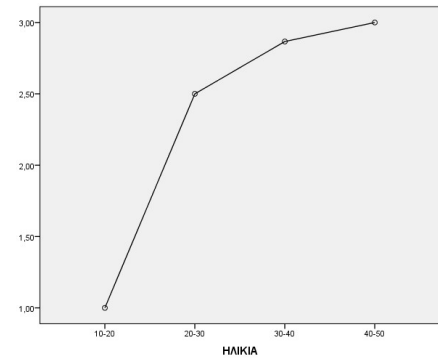
ΣΥΜΜΟΡΦΩΣΗ ΣΤΗΝ ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	3,701	3	1,234	8,577	,001
Within Groups	2,733	19	,144		
Total	6,435	22			

Ηλικία εγκύων	Mean	Std. Deviation
10-20	1,0000	,
20-30	2,5000	,57735
30-40	2,8667	,35187
40-50	3,0000	,00000

Πίνακας 15: Μέσοι όροι των απαντήσεων σε σχέση με την ηλικία των εγκύων

Γράφημα 7: Μέσοι όροι των απαντήσεων
σε σχέση με την ηλικία των εγκύων



ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Παρά τις προσπάθειές μας για λήψη μεγαλύτερου δείγματος του πληθυσμού, υπήρχαν εμπόδια, που δεν το επέτρεψαν.

Η έρευνα διεξήχθη λαμβάνοντας υπόψιν τις απαντήσεις, σε συγκεκριμένο ερωτηματολόγιο, εγκυμονουσών γυναικών που επισκέπτονται το Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Αλεξάνδρα», ένα νοσοκομείο που καλύπτει μεγάλο πληθυσμό. Παρά ταύτα, το δείγμα εν τέλει ήταν μικρό, αλλά στατιστικά αξιόπιστο από το δείκτη Cronbach, όπως έχει ήδη προαναφερθεί.

Η παγκόσμια κρίση, λόγω της πανδημίας από τον ιό SARS-Covid-19, λαμβάνει χώρα σε όλη τη διάρκεια της έρευνας. Οι περισσότεροι πληθυσμοί και κυρίως οι πιο κοινωνικοοικονομικά ανεπτυγμένοι προτιμούν να εξεταστούν από ιδιώτες ιατρούς κατά τη διάρκεια της πανδημίας, πόσο μάλλον και σε περιπτώσεις πιο ευαίσθητες όπως είναι η εγκυμοσύνη. Έτσι, οι εξεταζόμενοι πληθυσμοί, ίσως τελικά να μην είναι αντιπροσωπευτικοί του γενικότερου πληθυσμού που σε άλλη περίπτωση θα εξεταζόταν στο συγκεκριμένο νοσοκομείο.

Επιπλέον, οι ασθενείς που εξετάζονται αφορούν, κατά κύριο λόγο, επείγοντα περιστατικά, είτε λόγω φόβου των ίδιων των ασθενών στο να προσέλθουν σε ένα χώρο που υπάρχει αυξημένος κίνδυνος να τους μεταδοθεί ο ιός από το να είναι σε κατ' οίκον περιορισμό, είτε λόγω των λαμβανόμενων μέτρων από το Εθνικό Σύστημα Υγείας με μείωση των εξεταζόμενων στα τακτικά εξωτερικά ιατρεία.

Πέραν της πανδημίας, δεν θα μπορούσε να βοηθήσει στη διεξαγωγή της έρευνας και η αναζήτηση των αρχείων του νοσοκομείου, καθότι δεν το επιτρέπει η φύση της έρευνας. Η έρευνα διεξάγεται με βάση συγκεκριμένο

ερωτηματολόγιο που θέτει ερωτήματα στις κυοφορούσες γυναίκες που λαμβάνουν αντιπηκτικά φάρμακα, για το αν τους είναι εύκολο να συμμορφωθούν και να λάβουν σωστά την αντιπηκτική φαρμακευτικής τους αγωγή και τους λόγους που δεν το κάνουν, όποτε αυτό δεν συμβαίνει.

Επιπρόσθετα, δεν υπήρχε η δυνατότητα συμμετοχής πολλών γυναικών στην έρευνα. Συγκεκριμένες πληθυσμιακές ομάδες δεν μιλούσαν καμία από τις πιο διαδεδομένες, παγκόσμια, γλώσσες και δεν υπήρχαν πάντα διαθέσιμοι

μεταφραστές για αυτές, οπότε ήταν δυσχερής ή και αδύνατη η επικοινωνία μαζί τους.

Τέλος, είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι πολλές από τις επιτόκους που λαμβάνουν αντιπηκτική αγωγή και προσέρχονται στο Γ. Ν. Α. Αλεξάνδρα χρήζοντας νοσηλείας, είναι ψυχολογικά επιβαρυνμένες λόγω της κατάστασής τους, της επικινδυνότητας δηλαδή για την κατάσταση της υγείας της δικής τους και των παιδιών τους, οπότε δεν θέλησαν να συμμετάσχουν στην έρευνα.

Με βάση τις αρχικές υποθέσεις μας για το ποιοι παράγοντες μπορεί να επηρεάζουν τη συμμόρφωση των κυοφορούντων και λεχουσών γυναικών στην αντιπηκτική φαρμακευτική τους αγωγή, φαίνεται να υπάρχουν εν τέλει κάποιες αποκλίσεις. Στο ερωτηματολόγιο που δόθηκε στις γυναίκες, για να απαντηθεί, εξετάζονταν το κατά πόσο η ηλικία, το μορφωτικό επίπεδο, η κοινωνικοοικονομική κατάσταση, η κακή ή ελλιπής ενημέρωση από το αρμόδιο προσωπικό για τον τρόπο και τον λόγο χορήγησης αντιπηκτικών φαρμάκων, καθώς επίσης και οι πιθανές παρενέργειες από το φάρμακο επηρεάζουν τελικά την συμμόρφωσή τους στην αγωγή. Τέλος, εξετάστηκε γενικότερα στο τυχαίο δείγμα γυναικών που συμπεριλήφθηκε στην έρευνα κατά πόσο συμμορφώνεται στην φαρμακευτική αντιπηκτική τους αγωγή. Έπειτα, λοιπόν, από την στατιστική ανάλυση των απαντήσεων των γυναικών αυτών καταλήξαμε σε κάποια συμπεράσματα.

Γενικότερα, φαίνεται πως οι εγκυμονούσες παρουσιάζουν κατά κύριο λόγο αυξημένη συμμόρφωση στην αντιπηκτική τους αγωγή, λαμβάνοντας συνεχώς και στη σωστή ώρα την αγωγή τους με ποσοστό που ανέρχεται στο 78,3%, με βάση το δείγμα του πληθυσμού που εξετάστηκε. Η ηλικία, το μορφωτικό επίπεδο και η σωστή ενημέρωση των ασθενών από το ιατρικό και παραϊατρικό προσωπικό, φαίνεται να συσχετίζεται με τη συμμόρφωση των εγκυμονουσών γυναικών. Αντίθετα, το οικονομικό υπόβαθρο φαίνεται να μην έχει συσχέτιση με τη συμμόρφωση των ασθενών. Πρέπει να σημειωθεί ότι, εκτός των ανωτέρων παραγόντων, αρχικά η έρευνα περιλάμβανε ερωτήσεις που αφορούσαν και το κοινωνικό υπόβαθρο των ασθενών, όμως το δείγμα που ελήφθη εν τέλει δεν διαφοροποιούνταν ως προς αυτό για να διεξαχθεί αποτέλεσμα

Αναλυτικότερα, οι ασθενείς που ήταν απόφοιτοι πρωτοβάθμιας εκπαίδευσης, μειονεκτούσαν ως προς τη συμμόρφωση έναντι αυτών της δευτεροβάθμιας και τριτοβάθμιας. Επιπλέον, βάσει των συμπερασμάτων που διεξήχθησαν από τις απαντήσεις των ασθενών στα ερωτηματολόγια, όσο αυξάνεται η

ηλικία των ασθενών, αυξάνεται και η συμμόρφωσή τους, όπως επίσης, η ελλιπής ενημέρωση των σθενών από το ιατρικό περιβάλλον για την αντιπηκτική τους αγωγή φαίνεται να επηρεάζει τη συμμορφωσιμότητά τους, μειώνοντάς την.

Επομένως, είναι μείζονος σημασίας η επένδυση στην πλήρη και λεπτομερή ενημέρωση των γυναικών για τις επιπτώσεις της παθολογικής κατάστασης στην οποία βρίσκονται και για τους ενδεχόμενους κινδύνους από την κακή συμμόρφωσή τους στην αντιπηκτική τους αγωγή, τόσο για τις ίδιες, όσο και για τα κυοφορούντα έμβρυα. Η σωστή ενημέρωση των ασθενών αποτελεί ένα από τα βασικότερα στοιχεία ενός ευσυνείδητου ιατρού που ασκεί το ιατρικό λειτούργημα, όχι μόνο για τις γυναίκες ασθενείς του και τα μελλοντικά παιδιά τους, αλλά και για ολόκληρη την κοινωνία που χρειάζεται υγιή μέλη. Όσων αφορούν τους λοιπούς παράγοντες που αναδείχθηκαν από την έρευνα ότι επηρεάζουν τη συμμόρφωση των ασθενών στην αντιπηκτική τους αγωγή, δηλαδή το μορφωτικό επίπεδο και η ηλικία των ασθενών, είναι παράμετροι που δεν χρήζουν συζήτησης καθότι δεν είναι εφικτό να γίνει προσπάθεια της επιστημονικής κοινότητας για να μεταβληθούν.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Με το πέρας της παρούσας έρευνας και έπειτα από τη συλλογή και τη στατιστική ανάλυση των απαντήσεων των ερωτηματολογίων που δόθηκαν σε εγκύους και λεχούσες που λάμβαναν αντιπηκτική αγωγή, διεξήχθησαν κάποια συμπεράσματα και ορισμένες από τις υποθέσεις που τέθηκαν, αρχικά, επιβεβαιώθηκαν, ενώ άλλες απορρίφθηκαν.

Αρχικά, με βάση τις υποθέσεις που τέθηκαν, βασιζόμενοι στην ως τώρα υπάρχουσα βιβλιογραφία, δημιουργήθηκε το ερωτηματολόγιο που δόθηκε προς απάντηση στις ασθενείς. Έτσι, λοιπόν εξετάστηκε η συμμόρφωση των κυοφορούντων και λεχουσών γυναικών που λάμβαναν αντιπηκτική αγωγή γενικότερα, αλλά και η συσχέτιση της μη συμμόρφωσής τους στην αντιπηκτική τους αγωγή με βάση το κοινωνικοοικονομικό τους υπόβαθρο, το μορφωτικό τους επίπεδο, την ηλικία τους και τέλος την ενημέρωσή τους από το ιατρικό και παραϊατρικό προσωπικό για την πάθησή τους, για τους λόγους λήψης αντιπηκτικής αγωγής, για τον τρόπο χορήγησης και για τις συνέπειες της μη συμμόρφωσής τους.

Συμπερασματικά, η πλειοψηφία των εγκύων δήλωσε αυξημένη συμμόρφωση στην αντιπηκτική αγωγή λαμβάνοντας συνεχώς στη σωστή ώρα την αντιπηκτική αγωγή, ενώ οι πιθανές αιτίες μη συμμόρφωσης στην αντιπηκτική αγωγή, που αναφέρθηκαν από τις έγκυες που δεν λαμβάνουν σωστά την αγωγή τους, περιλαμβάνουν την λάθος ώρα λήψης (14,3%), τη δυσκολία να θυμηθούν καθημερινά την αγωγή (57,1%), τη μη κατανόηση της τεχνικής χορήγησης (14,3%) και προσωπικούς λόγους όπως την άρνηση λήψης φαρμακευτικής αγωγής (14,3%).

Πέραν αυτών, δεν ανευρέθηκε συσχέτιση της συμμόρφωσης των ασθενών αυτών στην αντιπηκτική τους αγωγή, με το οικονομικό τους υπόβαθρο.

Αντίθετα, από τον στατιστικό έλεγχο που έγινε για τη διερεύνηση της συσχέτισης μορφωτικού επιπέδου και συμμόρφωσης, βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ του μορφωτικού επιπέδου και της συμμόρφωσης των εγκύων στην αντιπηκτική αγωγή. Αναλυτικότερα, φαίνεται πως οι έγκυες που έχουν ολοκληρώσει μόνο την πρωτοβάθμια βαθμίδα εκπαίδευσης έχουν χαμηλότερη συμμόρφωση σε σχέση με τις έγκυες που έχουν ολοκληρώσει δευτεροβάθμια και τριτοβάθμια εκπαίδευση. Ομοίως, βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στη συμμόρφωση των εγκύων στην αντιπηκτική αγωγή σε σχέση με την ηλικιακή ομάδα. Αφαιρώντας την ηλικιακή ομάδα 10-20 χρόνων που περιλάμβανε μόνο μία έγκυο κι επομένως δεν μπορούν να διεξαχθούν συμπεράσματα, φαίνεται πως όσο πιο νεαρές είναι οι έγκυες, τόσο αυξάνεται η πιθανότητα να έχουν μειωμένη συμμόρφωση στην αντιπηκτική αγωγή.

Συνοψίζοντας, βασιζόμενοι στα αποτελέσματα της παρούσας έρευνας, η βέλτιστη συμμόρφωση των εγκύων και των λεχουσών, που χρήζουν και λαμβάνουν αντιπηκτική αγωγή, επιτυγχάνεται με την άνοδο της ηλικιακής ομάδας της οποίας ανήκουν, το υψηλότερο μορφωτικό επίπεδο που διαθέτουν, αλλά και το σημαντικότερο, που αποτελεί τροφή για επιπρόσθετη μελέτη και αντιμετώπιση ή ενημέρωση από τον ιατρό τους. Αυτή αποτελεί τον μόνο παράγοντα που παρέχει περιθώρια βελτίωσης και δίνει στην κοινότητα των υγειονομικών τη δυνατότητα επίτευξης μεγαλύτερων ποσοστών συμμόρφωσης των ασθενών, καθώς οι υπόλοιποι παράγοντες δε ρυθμίζονται από τον ιατρικό κόσμο.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ως συμμόρφωση ορίζουμε τη συμπεριφορά ενός ατόμου, όσον αφορά στην εκτέλεση επακριβώς των ιατρικών συμβουλών. Παράγοντες σχετιζόμενοι είτε με τους ασθενείς, είτε με τη θεραπεία, είτε με το είδος της ασθένειας, κοινωνικοοικονομικά κριτήρια, πεπιοιθήσεις ασθενών σχετικά με τη θεραπεία, καθώς και με τη σχέση επικοινωνίας μεταξύ ασθενούς-ιατρού, διαφαίνεται να έχουν σταθερό αντίκτυπο στη συμμόρφωση, η επίτευξη της οποίας αποτελεί κάριο παράγοντα ρύθμισης της δημόσιας υγείας και του κοινωνικοοικονομικού επιπέδου μίας κοινωνίας.

Επιπρόσθετα, ένας κλάδος της ιατρικής, η μαιευτική, που στην καθ' ημέρα πράξη έχει να κάνει με δύο οργανισμούς ταυτόχρονα, το έμβρυο και τη μητέρα του, καθίσταται ένας από τους σημαντικότερους τομείς προς εξέταση για την επίτευξή τους. Από την άλλη τα τελευταία χρόνια η χρήση αντιπηκτικών φαρμάκων στην κύηση και τη λοχεία λαμβάνει χώρα σε όλο και περισσότερες περιπτώσεις παθολογίας κύησης αλλά και η προληπτική χρήση τους. Γυναίκες με ιστορικό πολλαπλών αποβολών που έπεται από τον έλεγχο τους φαίνεται να πάσχουν από αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο, από διάφορων ειδών θρομβοφιλίες, από αυτοάνοσα νοσήματα όπως ο ερυθηματώδης λύκος, αλλά και σε τυχαία περιστατικά όπως εμβολικό επεισόδιο εκ μυκωνίου έπεται από ρήξη υμένων, διάχυτη ενδαγγειακή πήξη, έπεται από μαιευτική αιμορραγία, υπερπηκτικότητα λόγω φυσιολογικών μεταβολών κατά την περίοδο της κύησης και της λοχείας, ακόμα και η πίεση της κάτω κοίλης φλέβας, φαίνεται να χρήζουν αντιπηκτικής αγωγής.

Ορμώμενη από τα ανωτέρω, στην παρούσα εργασία εξετάστηκε η συμμόρφωση των κυοφορούντων γυναικών και των λεχουσών στην αντιπηκτική τους αγωγή. Έτσι, δόθηκαν ερωτηματολόγια στις γυναίκες αυτές, εξετάζοντας το κατά πόσο συμμορφώνονται στη φαρμακευτική τους αγωγή και έπεται ερευνώντας τους παράγοντες που δυνητικά επηρεάζουν την συμμόρφωσή τους.

Τα αποτελέσματα της έρευνας φαίνεται να δείχνουν πως μεγάλο ποσοστό των γυναικών που εξετάστηκαν να συμμορφώνονται στη φαρμακευτική τους αγωγή. Επιπλέον, οι βασικοί παράγοντες από αυτούς που εξετάστηκαν και

φαίνεται να επηρεάζουν τη συμμόρφωση είναι κατά κύριο λόγο η σωστή ενημέρωση των γυναικών από τον θεράποντα ιατρό τους, η ηλικία τους που όσο αυξάνεται αυξάνει και τη συμμόρφωσή τους, καθώς επίσης και το μορφωτικό επίπεδό τους, οπότε γυναίκες με αποφοιτούσες της πρωτοβάθμιας εκπαίδευσης δεν συμμορφώνονται καλά, ενώ αυτές με δευτεροβάθμια και τριτοβάθμια είχαν καλή συμμόρφωση.

Καταλήγοντας, σκοπός της έρευνας είναι να δώσει τροφή στην επιστημονική κοινότητα για μετέπειτα έρευνες ίσως με μεγαλύτερα δείγματα πληθυσμού για τη συμμόρφωση στη φαρμακευτική αγωγή των ασθενών. Όμως, βασικότερα, σκοπός της είναι να τονιστεί ότι η σωστή ενημέρωση των γυναικών για τις παθήσεις τους, για την σωστή χρήση των αντιπηκτικών τους φαρμάκων και για τις πιθανές επιπτώσεις της λανθασμένης λήψης τους είναι οι σημαντικότεροι παράμετροι για να επιτευχθεί η βέλτιστη συμμόρφωση των γυναικών αυτών.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. E Vermeire, H Hearnshaw, P Van Royen, J Denekens, "Patient adherence to treatment: three decades of research. A comprehensive review", PubMed, 2001.
2. Brian R. Haynes, D. Wayne Taylor και David L. Sackett, "Compliance in Health Care.", the Johns Hopkins University Press, 1979, VOL. 121, p.p. 1495-1496.
3. Andrew La Pelusa και Heeransh D. Dave, "Physiology, Hemostasis", PubMed, 2021.
4. Hoffbrand, A. V., Moss P. A., Pettit J.E., 'Essential hematology', Blackwell Science, 2002, 4^η έκδοση, pp. 241-245.
5. Schmaier, Alvin H., Lazarus, Hillard M, 'Concise Guide to Hematology', Blackwell Publishing, 2011, pp. 91-101.
6. Schmaier, Alvin H., Lazarus, Hillard M, 'Concise Guide to Hematology', Blackwell Publishing, 2011, pp. 91-101.
7. Halton Ch., 'Lecture notes Hematology', Blackwell Publishers, 2008, pp. 145-166.
8. Gene Mayer, 'Immunology – Chapter One: Innate of non-specific immunity', University of South Carolina, 2017.
9. Joe D., Wiki, 2007.
10. Huber J., Simon J Stanworth, Doree C., Fortin P., Trivella M., Brunskill S., Hopewell S., Wilkinson K., Estcourt L., 'Prophylactic plasma transfusion for patients without inherited bleeding disorders or anticoagulant use undergoing non-cardiac surgery or invasive procedures', The Cochrane Database of Systematic Reviews, 2019, 11^η έκδοση.
11. Huber J., Simon J Stanworth, Doree C., Fortin P., Trivella M., Brunskill S., Hopewell S., Wilkinson K., Estcourt L., 'Prophylactic plasma transfusion for patients without inherited bleeding disorders or anticoagulant use undergoing non-cardiac surgery or invasive procedures', The Cochrane Database of Systematic Reviews, 2019, 11^η έκδοση.
12. Carla S. Huber, ARNP, James M. Levett, MD, FACS, and Joan M. Atkinson, RN, "A Tool to Assess Compliance in Anticoagulation Management", Advances in Patient Safety: New Directions and Alternative Approaches, PubMed, 2008, Vol. 3: Performance and Tools.
13. Θ. Θεοδωρίδης, 'Αντιθρομβωτική αγωγή', Αιματολογικό Εργαστήριο Γ.Ν.Α. «Ευαγγελισμός», 2011.
14. Michelson A. D., 'Platelets', Academic Press, 2006, 2η έκδοση, pp 3-5.
15. Henriksen K, Battles JB, Keyes MA, et al., "A Tool to Assess Compliance in Anticoagulation Management", "Advances in Patient Safety: New Directions and Alternative Approaches", 2008, Vol. 3: Performance and Tools.
16. Muller Corina, 'Hematologic disorders in pregnancy', American College of Osteopathic Obstetricians and Gynecologists (ACOOG), 2020, p. 11.
17. Bremme, K. A., 'Hemostatic changes in pregnancy', Best Practice & Research Clinical Hematology, 2003, Vol. 16, No. 2, pp. 153 – 168.
18. Κ. Πανούλης και Θ. Καλαμπόκας, 'Φάρμακα στην κύηση', Ιατρική Σχολή Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, 2010.
19. Ευφημία Π. Βρακίδου, 'Εγκυμοσύνη-Πότε χρειάζεται η αντιπηκτική αγωγή', Νοσοκομείο ΥΓΕΙΑ, Αθήνα, 2007.
20. Royal College of Obstetricians and Gynecologists, 'Reducing the Risk of Venous Thromboembolism during Pregnancy and the Puerperium', Green-top Guideline,

2015, No 37a.

21. Nichols K. et al., 'Venous Thromboembolism associated with pregnancy.', Journal of the American College of Cardiology, 2020, vol. 76.
22. Long A., Kenne E., Jung R., Fuchs T., Renné T., 'Contact system revisited: an interface between inflammation, coagulation, and innate immunity', Journal of Thrombosis and Hemostasis, 2016, 14η έκδοση, pp. 427-437.
23. J Clin Invest., 'Thrombus formation in vivo', The Journal of Clinical Investigation, 2005, vol. 115, no.12, pp. 3355-3362.
24. Ελληνική Μαιευτική και Γυναικολογική Εταιρεία, Κατευθυντήρια οδηγία No 31, 'Θρομβοπροφύλαξη στην κύηση και στη λοχεία', Απρίλιος 2020.
25. Yarrington Christina D., Anne Marie Valente και Katherine E. Economy, 'Cardiovascular management in pregnancy-antithrombotic agents and antiplatelets agents', 2015, πίνακας 2.
26. Global Research Report by CapGemini Consulting, "Patient Adherence: The next frontier in patient.", CapGemini, 2017, 9th Edition, p. 11, πίνακας 3.
27. Xi Tan, Isha Patel και Jongwha Chang, "Review of the four item Morisky Medication Adherence Scale (MMAS-4) and eight item Morisky Medication Adherence Scale (MMAS-8)", Innovations in pharmacy, 2014, Vol 5, No 3, Article 165, p.p.2-4.
28. An international educational activity developed by J Kane (USA), W Kissling (Germany), T Lambert (Australia) and E Parellada (Spain), "Adherence rating scales", Centers of Excellence for Relapse Prevention, 2002.
29. Φ. Ντάτσιος, 2016, 'Καταναλωτική συνέπεια και συμμόρφωση στον φαρμακευτικό κλάδο', Σχολή Οικονομικών Επιχειρηματικών και Διεθνών Σπουδών-Τμήμα Οργάνωσης και Διοίκησης Επιχειρήσεων, πρόγραμμα μεταπτυχιακών σπουδών στη Διοίκηση Επιχειρήσεων για Στελέχη, Πειραιάς, p. 25, πίνακας 4.
30. Φ. Ντάτσιος, 2016, 'Καταναλωτική συνέπεια και συμμόρφωση στον φαρμακευτικό κλάδο', Σχολή Οικονομικών Επιχειρηματικών και Διεθνών Σπουδών-Τμήμα Οργάνωσης και Διοίκησης Επιχειρήσεων, πρόγραμμα μεταπτυχιακών σπουδών στη Διοίκηση Επιχειρήσεων για Στελέχη, Πειραιάς, p. 25, πίνακας 5.
31. Φ. Ντάτσιος, 2016, 'Καταναλωτική συνέπεια και συμμόρφωση στον φαρμακευτικό κλάδο', Σχολή Οικονομικών Επιχειρηματικών και Διεθνών Σπουδών-Τμήμα Οργάνωσης και Διοίκησης Επιχειρήσεων, πρόγραμμα μεταπτυχιακών σπουδών στη Διοίκηση Επιχειρήσεων για Στελέχη, Πειραιάς, p. 26, πίνακας 6.
32. Φ. Ντάτσιος, 2016, 'Καταναλωτική συνέπεια και συμμόρφωση στον φαρμακευτικό κλάδο', Σχολή Οικονομικών Επιχειρηματικών και Διεθνών Σπουδών-Τμήμα Οργάνωσης και Διοίκησης Επιχειρήσεων, πρόγραμμα μεταπτυχιακών σπουδών στη Διοίκηση Επιχειρήσεων για Στελέχη, Πειραιάς, p. 26, εικόνα 1.