

Канорский С. Г.

ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия

КАК СОХРАНИТЬ ПРИВЕРЖЕННОСТЬ К ПРИЕМУ АНТИКОАГУЛЯНТА У ПАЦИЕНТА С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ?

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, приверженность к лечению, антикоагулянты, предупреждение инсульта, ривароксабан.

Ссылка для цитирования: Канорский С. Г. Как сохранить приверженность к приему антикоагулянта у пациента с фибрилляцией предсердий? Кардиология. 2019;59(11):76–83.

РЕЗЮМЕ

Менее обременительное, по сравнению с варфарином, лечение прямыми пероральными антикоагулянтами (ППОАК) способно привести к лучшей приверженности к терапии больных с фибрилляцией предсердий (ФП). Однако у определенного числа пациентов с ФП, которым рекомендовались ППОАК, рецидивирует кардиоэмболический инсульт, что в значительной степени связано с невыполнением больными врачебных рекомендаций. Назначение ППОАК в качестве препаратов первой линии не гарантирует высокую приверженность больных с неклапанной ФП. Для пациентов с ФП пожилого и старческого возраста с многочисленными сопутствующими заболеваниями предложение более простой схемы фармакотерапии особенно актуально. В ряде крупных современных исследований, выполненных в клинической практике, установлена высокая приверженность к терапии ривароксабаном, которая может быть следствием приема данного ППОАК 1 раз в сутки, его безопасности и эффективности.

Kanorskii S. G.

Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

HOW TO MAINTAIN AN ADHERENCE TO ORAL ANTICOAGULANT IN A PATIENT WITH ATRIAL FIBRILLATION?

Keywords: atrial fibrillation; adherence to treatment; anticoagulants; stroke prevention; rivaroxaban.

For citation: Kanorskii S. G. How to maintain an adherence to oral anticoagulant in a patient with atrial fibrillation? Kardiologiia. 2019;59(11):76–83.

SUMMARY

Less onerous, compared with warfarin, treatment with direct oral anticoagulants (DOA) can lead to better adherence to treatment of patients with atrial fibrillation (AF). However, in a certain number of patients with AF, who were recommended by DOA, cardioembolic stroke recurs, which is largely due to the patients' failure to comply with medical recommendations. The appointment of DOA as first-line drugs does not guarantee a high adherence of patients with non-valvular AF. For elderly and old patients with AF and numerous comorbidities, the proposal of a simpler pharmacotherapy regimen is especially important. In a number of large modern studies performed in clinical practice, high adherence to rivaroxaban therapy has been established, which may be a result of taking this DOA 1 time per day, its safety and effectiveness.

Information about the corresponding author: Kanorskii Sergey G. – MD, professor. E-mail: kanorskysg@mail.ru

Распространенность фибрилляции предсердий (ФП) в общей популяции составляет 1–2%, а в возрасте старше 80 лет – более 10%. Неклапанная ФП констатируется в отсутствие умеренного или тяжелого митрального стеноза (как правило, ревматической этиологии), в том числе после восстановительной операции или протезирования митрального клапана [1, 2]. Неклапанная ФП – наиболее распространенный тип ФП вследствие старения населения и широкой распространенности предрасполагающей к этой аритмии патологии – артериальной гипертензии, ожирения, сахарно-

го диабета, сердечной недостаточности [3]. Хотя ФП часто протекает бессимптомно, у пациентов могут наблюдаться дискомфорт, сердцебиение, одышка, обморок, головокружение, снижение толерантности к физической нагрузке и хроническая усталость, ухудшающие качество их жизни [4]. ФП приводит к тяжелым сердечно-сосудистым осложнениям, увеличивая риск развития инсульта в 2–7 раз и риск смерти – примерно в 2 раза [1, 2]. Затраты системы здравоохранения США на стационарное и амбулаторное лечение больных с ФП составляют около 26 млрд долларов США в год [3].

Преимущества современной пероральной антикоагулянтной терапии при фибрилляции предсердий и сохраняющийся риск инсульта

Антикоагулянтная терапия у пациентов с ФП направлена на предотвращение кардиоэмболического инсульта. Антагонисты витамина К были первыми антикоагулянтами, применявшимися у больных с ФП, и долгое время оставались основой антитромботического лечения. Постоянный прием антагонистов витамина К пациентами с ФП уменьшал, по сравнению с контролем, риск развития инсульта на $\frac{2}{3}$ и смертность на $\frac{1}{4}$ [2].

Между тем терапия антагонистами витамина К требует регулярного мониторинга коагуляции с коррекцией доз препаратов, сопровождается многочисленными взаимодействиями с другими лекарственными средствами и пищевыми продуктами [2]. Использование прямых пероральных антикоагулянтов (ППОАК), не являющихся антагонистами витамина К, не требует регулярного мониторинга коагуляции, а их клиническая польза у пациентов с неклапанной ФП убедительно доказана в крупных рандомизированных контролируемых исследованиях RE-LY, ROCKET AF, ARISTOTLE и ENGAGE AF-TIMI 48, в которых ППОАК по сравнению с антагонистами витамина К продемонстрировали аналогичную или большую эффективность в сочетании с уменьшением риска развития геморрагического инсульта и внутричерепного кровоизлияния [5–8]. В связи с этим в современных европейских и американских руководствах рекомендовано предпочтительное назначение ППОАК пациентам с неклапанной ФП [1, 2].

Для получения ожидаемой пользы от антикоагулянтной терапии решающее значение имеет оптимальная приверженность больного с ФП к лечению. Она особенно важна в случаях использования ППОАК, для которых в целом характерен короткий период полувыведения (около 12 ч) [9]. Применение ППОАК по сравнению с варфарином предполагает улучшение качества жизни из-за меньшего количества взаимодействий с пищей и другими лекарственными средствами, стабильного режима дозирования и отсутствия регулярного лабораторного мониторинга. Менее обременительное лечение ППОАК теоретически способно привести к лучшей приверженности терапии. Однако у значительного числа пациентов с ФП, которым рекомендовались ППОАК, рецидивирует кардиоэмболический инсульт [10]. Одной из наиболее частых причин отсутствия защитного эффекта антикоагулянтов является невыполнение пациентами врачебных назначений [9].

Отсутствие регулярного мониторинга вызывает беспокойство по поводу того, что у некоторых пациентов могут возникнуть проблемы с написанием о необходимости постоянного приема ППОАК [11]. Поскольку антикоагулянты при ФП являются профилактическим лечением, которое не устраняет симптомы, мотивация

пациента ежедневно принимать препараты, особенно назначенные до развития кардиоэмболических осложнений, оказывается неустойчивой [12]. Врачи должны быть осведомлены о значительной вероятности такого развития событий и рассматривать возможность прямого опроса пациентов в отношении их приверженности к антикоагулянтной терапии.

Проблема низкой приверженности к антикоагулянтной терапии в реальной клинической практике

Пациенты разделяются на приверженных и не приверженных к лечению в соответствии с пороговым значением (выше или ниже порога) числа дней адекватного приема лекарств по отношению к продолжительности избранного периода наблюдения. Как правило, в исследованиях приверженности к пероральным антикоагулянтам [13–16] и другим методам постоянной терапии приверженными к лечению считали больных, которые принимали назначенный препарат $\geq 80\%$ дней в течение, например, 3, 6 мес, 1 года. Пороговое значение $\geq 80\%$ достаточно условно и впервые появилось в исследованиях антигипертензивной терапии, проведенных еще в 70-х годах XX века. Выбор данного порога применительно к оценке приверженности к лечению ППОАК оправдывается общепринятым соглашением [17].

Представляется очевидным, что пациенты должны принимать назначенные лекарства, чтобы получать от них пользу. Практически во всех исследованиях высокая приверженность к рекомендованному лечению снижала смертность, риск неблагоприятных клинических исходов, частоту повторных госпитализаций, затраты системы здравоохранения [13–18]. Современные когортные исследования, в которых изучалось влияние приверженности к ППОАК на исходы у пациентов с ФП, как правило, имели ретроспективный характер, но отличались большими размерами выборки.

I. Hurtado-Navarro и соавт. [19] использовали базу данных Valencia Health System в Испании, отобрав 38 026 больных с ФП и трепетанием предсердий, получавших пероральные антикоагулянты (аценокумарол, апиксабан, дабигатран или ривароксабан) для профилактики тромбоэмболических осложнений в 2011–2015 гг. У приверженных к лечению пациентов по сравнению с неприверженными наблюдались снижение общей смертности (относительный риск – ОР 0,82 при 95% доверительном интервале – ДИ от 0,72 до 0,93) и тенденция к снижению частоты ишемического инсульта (ОР 0,66 при 95% ДИ от 0,43 до 1,02) при сопоставимой частоте кровотечений (ОР 1,04 при 95% ДИ от 0,68 до 1,58). Авторы данной работы отмечали отрицательную роль прекращения терапии по инициативе врача в качестве основного фактора

снижения эффективности действия пероральных антикоагулянтов.

Г. Мауга и соавт. [20] провели свое исследование с использованием баз данных системы французского медицинского страхования (SNIIRAM) и выписок из больниц во Франции (PMSI). В когорте из 22267 больных с неклапанной ФП, которым впервые назначались ППОАК, отмечалась низкая приверженность к ним (менее 60% в течение 1 года). Авторы проекта констатировали, что полученные данные соответствовали результатам подобных работ, проведенных ранее (приверженность к лечению пероральными антикоагулянтами от 40 до 70%) [14, 21–23], и указывали на низкую приверженность к ППОАК в клинической практике. В качестве возможной причины данного явления они, как и другие исследователи [24], предположили отсутствие лабораторного мониторинга и, вследствие этого, менее интенсивное врачебное наблюдение за пациентами, чем при терапии антагонистами витамина К. По мнению авторов работы, возникновение больших кровотечений не может объяснить высокий уровень неприверженности к терапии в этом исследовании. Напротив, незначительные, но частые желудочно-кишечные побочные эффекты дабигатрана способны значительно ухудшать приверженность к этому ППОАК [25]. Ограниченный доступ пациентов к терапии ППОАК также не является возможным объяснением низких показателей приверженности в связи с широким охватом населения Франции медицинским страхованием. Повышение приверженности к пероральным антикоагулянтам закономерно наблюдалось у пациентов с неклапанной ФП, уже перенесших инсульт, вследствие лучшего понимания угрозы осложнений и преимуществ соблюдения режима назначенного лечения [26]. Исследователи сделали вывод о необходимости консультирования больных с ФП по вопросам приверженности к ППОАК в начале лечения и далее многократно в процессе длительной терапии.

Приверженность к лечению – сложный элемент поведения человека, подверженный влиянию факторов окружающей среды, в том числе повседневной жизни пациентов и качества медицинской помощи [27, 28]. Ранее сообщалось о факторах, ассоциирующихся с неприверженностью (мужской пол, отсутствие постоянного места жительства, психические расстройства, особенно депрессия), а также связанных с большей приверженностью (высокий уровень образования, стабильность семейного положения и доступность терапии) [29–32]. В среднем при назначении длительной терапии ППОАК 40–60% пациентов не привержены к ней, и их число растет по мере увеличения продолжительности лечения [33–36]. Назначение ППОАК в качестве препаратов первой линии не гарантирует высокую приверженность больных с неклапанной ФП. Это оказывает значительное влияние

на клинические исходы, поскольку вследствие снижения приверженности к терапии ППОАК риск смерти от всех причин и инсульта увеличивается примерно на 13 и 10% соответственно [22]. Закономерным направлением усилий для решения данной проблемы представляется комплексное вмешательство, способное улучшить приверженность к лечению антикоагулянтами у пациентов с ФП [9, 37], например, создание наиболее благоприятных условий для терапии (бесплатное обеспечение препаратами, регулярное консультирование больных, тщательный контроль выполнения назначений). Имеются ли примеры успешной реализации такого подхода к применению ППОАК в реальной клинической практике?

В ретроспективное когортное исследование R. T. Borne и соавт. [15] включили 2882 пациента из системы здравоохранения Veterans Administration Healthcare System США, которые начинали фармакотерапию дабигатраном, ривароксабаном или апиксабаном по поводу неклапанной ФП с риском развития инсульта по CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 балла в период с 2010 по 2015 г. В данной крупной интегрированной системе здравоохранения предусмотрены специальные процедуры оказания медицинской помощи, включая работу антикоагуляционных клиник и инфраструктуры клинических фармацевтов, с помощью которых безопасно назначается и проводится антикоагулянтная терапия, не требующая оплаты из собственных средств пациентов. В связи с ранним периодом времени начала учета больных 72,7% из них получали первый из доступных в практике ППОАК дабигатран. Несмотря на создание оптимальных условий для лечения, 27,6% пациентов не были привержены к нему, что сопровождалось увеличением частоты неблагоприятных исходов, включая смерть от всех причин и инсульт. Исследование продемонстрировало значительную распространенность неприверженности к ППОАК в клинической практике, контрастирующую с высокими показателями приверженности к ним в рандомизированных контролируемых исследованиях.

Когнитивные расстройства – одна из причин низкой приверженности к терапии

Применительно к антикоагулянтной терапии при ФП необходимо отметить, что в современных условиях возраст более 50% пациентов с этой аритмией превышает 80 лет [38]. Поэтому следует учитывать риск нерегулярного приема назначенных препаратов по причине забывчивости. Так, примерно 30% больных с ФП старческого возраста сообщали, что принимают ППОАК с режимом дозирования 2 раза в день только 1 раз в день [39]. Но даже небольшие промежутки в действии ППОАК из-за однократно пропущенных доз могут иметь трагические последствия по причине короткого периода полувы-

ведения этих препаратов [40]. Для пациентов с ФП пожилого и старческого возраста с многочисленными сопутствующими заболеваниями предложение более простой программы фармакотерапии наиболее актуально, особенно с учетом самостоятельного отрицательного влияния ФП на функции мозга.

ФП независимо повышает риск когнитивных нарушений/деменции по сравнению с синусовым ритмом, а среди предполагаемых механизмов ее негативного действия упоминают ишемический инсульт (с клиническими проявлениями и без них), бессимптомную церебральную ишемию вследствие субклинической микроэмболии, кровоизлияние в мозг, транзиторные критические расстройства гемодинамики, приводящие к гипоперфузии головного мозга, воспаление, генетические факторы [41, 42]. Сообщалось о почти трехкратном повышении частоты развития деменции в течение 12 лет у больных с ФП (ОР 2,8 при 95% ДИ от 1,3 до 5,7; $p=0,004$), причем ее риск сохранялся после исключения лиц с инсультом, развивавшимся до включения в исследование и в ходе последующего наблюдения [43].

D. Conen и соавт. [44] обследовали 1737 пациентов с ФП (средний возраст 73 ± 8 года, прием антикоагулянтов в 90% случаев) с помощью магнитно-резонансной томографии мозга и выполняли у всех участников работы когнитивное тестирование с использованием шкалы Montreal Cognitive Assessment. Инсульт в анамнезе имелся у 13%, транзиторная ишемическая атака – у 9% больных. Среди 1390 пациентов без острого нарушения мозгового кровообращения в анамнезе в 15% случаев обнаруживались крупные некортикальные или кортикальные инфаркты, в 18% – небольшие некортикальные инфаркты, что сопровождалось значительным ($p<0,001$) ухудшением когнитивной функции.

Зависимость приверженности к лечению от свойств препарата

Уже в конце 2013 г. ППОАК как класс превзошли варфарин по частоте назначений больным с ФП [45], и с тех пор их доля на рынке антикоагулянтов продолжает увеличиваться на фоне многочисленных отказов от лечения антагонистами витамина К [46]. Широкому применению ППОАК с целью предупреждения кардиоэмболического инсульта при неклапанной ФП способствует осознание необходимости длительной непрерывной антикоагуляции, приверженность к которой в клинической практике при назначении ППОАК выше, чем при назначении варфарина [47, 48].

Традиционно приверженность к ППОАК оценивалась при сопоставлении с варфарином, тогда как сравнительная приверженность больных с ФП к апиксабану, дабигатрану и ривароксабану оставалась менее изученной. Эти пре-

параты различаются по режиму дозирования (ривароксабан – 1 раз в день, апиксабан и дабигатран – 2 раза в день), а также профилями побочных эффектов, которые способны влиять на приверженность к терапии [49].

Актуальный вопрос об обоснованности приема ривароксабана 1 раз в день получил убедительный ответ в перекрестном исследовании у здоровых добровольцев, получавших после рандомизации ривароксабан по 20 мг 1 раз в день или апиксабан по 5 мг 2 раза в день в течение 7 дней с последующим периодом вымывания не менее 7 дней перед проведением другой терапии. Антикоагулянтная анти-Ха активность ривароксабана не только сохранялась до 24 ч, но и сопровождалась более устойчивым подавлением генерации тромбина и продлением протромбинового времени по сравнению с двукратным приемом апиксабана [50].

Понимание различий по приверженности к каждому из ППОАК должно помочь информированию пациентов и врачей для обоснованного принятия решения о выборе лечения.

В когорте пациентов с ФП ($n=12283$), включенных в американскую базу данных Truven Health Analytics MarketScan в 2013–2014 гг., приверженность к дабигатрану в течение 9 мес была существенно ($p<0,001$) ниже, чем к апиксабану и ривароксабану [51]. Анализ базы данных Humana за 2013 г. показал более высокую в течение 1 года приверженность больных с ФП к лечению ривароксабаном ($n=4194$) – 75,4% по сравнению с терапией дабигатраном ($n=5489$) – 67,6% ($p<0,001$) или апиксабаном ($n=265$) – 70,6% ($p=0,076$) [52].

C. A. McNorney и соавт. [53] изучали приверженность больных с ФП к антикоагулянтной терапии ривароксабаном ($n=13645$), апиксабаном ($n=6304$), дабигатраном ($n=3360$) или варфарином ($n=13366$), используя американскую базу данных IMS Health Real-World Adjudicated Claims за 2012–2015 гг. В течение 6 мес при общепринятом пороге ($\geq 80\%$ дней «покрыто» приемом препарата) приверженными к лечению ривароксабаном признавались 80,1%, апиксабаном – 75,8%, дабигатраном – 69,2% и варфарином – 64,5% ($p<0,001$ для всех сравнений с ривароксабаном), а при более строгом пороге ($\geq 90\%$ дней «покрыто» приемом препарата) – 63,5; 56,9; 51,3 и 47,1% пациентов из групп ривароксабана, апиксабана, дабигатрана и варфарина соответственно ($p<0,001$ для всех сравнений с ривароксабаном). Авторы исследования отмечали, что для предупреждения кардиоэмболического инсульта целесообразно применять более строгий порог приверженности к антикоагулянтной терапии, и в таком случае преимущество ривароксабана становилось еще более заметным. Оно, по-видимому, связано с различием в рекомендованной частоте приема ривароксабана (1 раз в день) и апиксабана или дабигатрана (2 раза в день). Низкая при-

верженность к терапии варфарином объясняется необходимостью частого контроля международного нормализованного отношения и коррекции дозы препарата.

В многоцентровом исследовании S.V. Emren и соавт. [54] с помощью шкалы Morisky Medication Adherence сопоставлялась приверженность 2214 больных с ФП к лечению ППОАК с однократным (ривароксабан) и двукратным (апиксабан, дабигатран) приемом в сутки. Приверженность к терапии ППОАК 2 раза в день оказалась ниже по сравнению с лечением ривароксабаном 1 раз в день (47% против 53% соответственно; $p=0,001$), но не выявлялось различий между группами в отношении небольших (15% против 16% соответственно; $p=0,292$) и больших (3% против 3% соответственно; $p=0,796$) кровотечений. По мнению авторов работы, ключевым фактором более высокой приверженности к лечению ривароксабаном является однократный прием в сутки, тогда как риск кровотечения не оказывает на нее влияния.

C. G. Deshpande и соавт. [55] оценивали влияние приверженности к ППОАК на общие медицинские затраты у 2981 больного с ФП из общенациональной базы коммерческой медицинской помощи США. Через 12 мес только 54% пациентов оставались приверженными к назначенному лечению ППОАК. При этом уровень приверженности значительно ($p<0,001$) увеличивался с увеличением риска развития инсульта (оценка по шкале CHA₂DS₂VASc 1, 2–3, 4+ балла), тяжести сопутствующей патологии (Charlson Co-morbidity Index 0, 1–2, 3+ балла) и риска кровотечения (оценка по шкале HAS-BLED 0–1, 2, 3+ балла). Подобные тенденции отмечались и в исследовании J.D. Brown и соавт. [56]. Скорректированная общая стоимость терапии за 12 мес оказалась значительно ниже (29 742 против 33 609 долларов США) среди приверженных к лечению по сравнению с неприверженными. Более высокие затраты на препараты у приверженных (5 595 против 2 233 долларов США) компенсировались более низкими расходами на их стационарную (сокращение сроков лечения в больнице) и амбулаторную (уменьшение частоты посещений) медицинскую помощь (23 544 против 30 485 долларов США). Информация об общих медицинских затратах, основанная на приверженности к ППОАК, риске развития инсульта и кровотечения, может помочь принять экономически обоснованное решение о выборе тактики ведения больных с ФП. В другом исследовании при использовании американской базы данных Optum Clinformatics Data Mart за 2012–2016 гг. у 54 280 пациентов с помощью математического моделирования была установлена возможность улучшения исходов за счет большей приверженности к приему ППОАК 1 раз против 2 раз в день. Значительное снижение риска развития инсульта (ОР 0,67; $p<0,001$) при сопоставимой частоте больших кровотечений (ОР 1,09; $p=0,179$) при расчете на 100 000 пациентов с ФП в течение 1 года

за счет однократного приема ППОАК способно привести к экономии затрат системы здравоохранения, оцененной в 58 млн долларов США [57].

Наиболее крупным сравнением приверженности к ППОАК у больных с ФП является исследование С.А. McNorney и соавт. [12], в которое включали 27 311 пациентов с ФП, получавших ривароксабан, и 13 890 – апиксабан, согласно данным базы Truven Health Analytics MarketScan США за 2012–2015 гг. По данным 6-месячного наблюдения, приверженность к ривароксабану ($\geq 80\%$ дней «покрыто» приемом препарата) оказалась выше, чем к апиксабану (81,8% пациентов против 78,0% соответственно; $p<0,001$) с большим преимуществом в подгруппе получавших ранее другие антикоагулянты (85,5% против 80,3% соответственно; $p<0,001$). При использовании более строгого ($\geq 90\%$) критерия приверженности к терапии она также была значительно выше в группе ривароксабана (66,6% против 60,4% в группе апиксабана; $p<0,001$), в том числе в подгруппе принимавших ранее другие антикоагулянты (70,3% против 63,4% соответственно; $p<0,001$). Авторы работы объясняли полученные результаты тем, что упрощенные режимы дозирования препаратов улучшают приверженность к лечению [39, 58].

В данном исследовании ряд факторов ассоциировался со снижением приверженности к лечению. Например, наличие многочисленных сопутствующих заболеваний снижало приверженность к ППОАК независимо от препарата, но приверженность к терапии ривароксабаном все же оказывалась значительно выше. Авторы проекта полагают, что это связано с необходимостью приема большего количества таблеток у пациентов с сочетанной патологией, обуславливающей высокий риск неприверженности к терапии. Следовательно, прием препарата 1 раз в день является позитивным фактором, упрощающим схему фармакотерапии и, возможно, увеличивающим приверженность к ППОАК среди этой специфической группы пациентов. Полученные данные свидетельствуют о большей приверженности к ППОАК больных с ФП, принимающих ривароксабан 1 раз в день, по сравнению с пациентами, которым назначен ППОАК, требующий применения 2 раза в день. Недавно показано, что при необходимости полифармакотерапии (прием 5 препаратов и более в день) ривароксабан по сравнению с варфарином снижал риск развития инсульта/системной эмболии на 34% (ОР 0,66 при 95% ДИ от 0,50 до 0,88) и риск ишемического инсульта на 40% (ОР 0,60 при 95% ДИ от 0,43 до 0,84) [59].

В этом исследовании снижение когнитивной функции сопровождалось также уменьшением приверженности к ППОАК, независимо от препарата, однако снова приверженность к ривароксабану оказывалась значительно выше, то есть менее сложная схема терапии являлась более

предпочтительной. Поскольку представители группы ППОАК, по-видимому, в равной мере способны предупреждать инсульт у больных с ФП [60, 61], более высокая приверженность к препарату, который достаточно принимать 1 раз в день, может обеспечивать большую профилактическую эффективность у больных с когнитивными нарушениями и низкой приверженностью к ППОАК, которые необходимо принимать 2 раза в день.

Зависимость приверженности больных с ФП к терапии ППОАК от рекомендованного режима дозирования препарата отмечалась в ряде современных исследований. М. S. Jacobs и соавт. [62] проанализировали данные пациентов из Swedish Prescribed Drug Register (n=5 254) и Dutch regional IADB.nl (n=430), получавших ППОАК в постоянной дозе не менее 180 дней подряд. Многофакторный логистический регрессионный анализ показал, что схема антикоагулянтной терапии с двукратным приемом в день ассоциируется с более низкой приверженностью по сравнению со схемой приема ППОАК 1 раз в день. У больных с ФП в возрасте 65 лет и старше необходимость принимать ППОАК 2 раза в день оказалась независимым фактором, определяющим недостаточную приверженность к лечению (ОР 2,88 при 95% ДИ от 1,003 до 8,286; p=0,048) [63].

В проспективном наблюдательном исследовании Dresden NOAC Registry у 1204 больных с ФП, получавших ривароксабан в 2011–2013 гг., приверженность к терапии антикоагулянтом составляла 85% через 1 год и 79% – через 2 года [64].

XANTUS POOLED – крупнейшее проспективное наблюдательное исследование повседневной клинической практики применения ривароксабана для предупреждения инсульта у пациентов с ФП [65]. Этот уникальный объединенный анализ с централизованным рассмотрением результатов суммировал данные наблюдения в течение 1 года за 11 121 больным из Западной Европы, Канады, Азиатско-Тихоокеанского региона, Восточной Европы, Ближнего Востока, Африки и Южной Америки. Результаты проекта, полученные в разных регионах и отдельных группах пациентов, существенно не различались, демонстрируя высокую приверженность к ривароксабану и его благоприятный профиль безопас-

ности. В целом 77,4% пациентов продолжали принимать ривароксабан в течение года, и в 96% случаев не отмечалось ни одного неблагоприятного события, связанного с эффективностью и безопасностью препарата (большое кровотечение, инсульт/системная эмболия или смертельный исход). Поэтому высокая приверженность к терапии ривароксабаном может быть следствием благоприятного профиля безопасности и эффективности в реальной практике.

Заключение

Особенности применения и дозирования ривароксабана в наибольшей степени отвечают потребностям пациентов с фибрилляцией предсердий. Среди них календарная упаковка, помогающая не пропустить прием препарата или не принять его по ошибке дважды, возможность измельчить таблетку и принять ее с пищей, облегчающая использование препарата у пожилых больных с затруднением глотания. Существенное влияние на выбор антикоагулянтной терапии с помощью прямых пероральных антикоагулянтов у больных с фибрилляцией предсердий оказывает возможность применения ривароксабана 1 раз в день, тогда как апиксабан и дабигатран требуется принимать 2 раза в день. Решающее значение для предотвращения инсульта у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий имеет приверженность к прямым пероральным антикоагулянтам, которая весьма высока при приеме ривароксабана в реальной клинической практике. Необходимы дальнейшие усилия, направленные на улучшение показателей приверженности к лечению прямыми пероральными антикоагулянтами в соответствии с действующими рекомендациями по ведению больных с фибрилляцией предсердий, которые должны привести к снижению риска неблагоприятных клинических исходов.

Конфликт интересов автора не заявлен.

Публикация подготовлена при поддержке компании АО «БАЙЕР».

PP-XAR-RU-0141-1.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. January CT, Wann LS, Calkins H, Chen LY, Cigarroa JE, Cleveland JC et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the management of patients with atrial fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;74 (1):104–32. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.01.011
2. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *European Heart Journal*. 2016;37 (38):2893–962. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw210
3. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP et al. Heart Disease and Stroke Statistics – 2019 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139 (10):e56–S28. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000659
4. Bunch TJ, Gersh BJ. Rhythm Control Strategies and the Role of Antiarrhythmic Drugs in the Management of Atrial Fibrillation: Focus on Clinical Outcomes. *Journal of General Internal Medicine*. 2011;26 (5):531–7. DOI: 10.1007/s11606-010-1574-8
5. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2009;361 (12):1139–51. DOI: 10.1056/NEJMoa0905561
6. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation.

- New England Journal of Medicine. 2011;365 (10):883–91. DOI: 10.1056/NEJMoa1009638
7. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2011;365 (11):981–92. DOI: 10.1056/NEJMoa1107039
8. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *The New England Journal of Medicine*. 2013;369 (22):2093–104. DOI: 10.1056/NEJMoa1310907
9. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, Albaladejo P, Antz M, Desteghe L et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *European Heart Journal*. 2018;39 (16):1330–93. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy136
10. Shinoda N, Mori M, Tamura S, Korosue K, Kose S, Kohmura E. Risk of Recurrent Ischemic Stroke with Unintended Low-Dose Oral Anticoagulant Therapy and Optimal Timing of Review. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2018;27 (6):1546–51. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.01.002
11. Rodriguez RA, Carrier M, Wells PS. Non-adherence to new oral anticoagulants: a reason for concern during long-term anticoagulation? *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2013;11 (2):390–4. DOI: 10.1111/jth.12086
12. McHorney CA, Crivera C, Laliberté F, Germain G, Wynant W, Lefebvre P. Adherence to rivaroxaban versus apixaban among patients with non-valvular atrial fibrillation: Analysis of overall population and subgroups of prior oral anticoagulant users. *PLOS ONE*. 2018;13 (4):e0194099. DOI: 10.1371/journal.pone.0194099
13. Alberts MJ, Peacock WF, Fields LE, Bunz TJ, Nguyen E, Milentijevic D et al. Association between once- and twice-daily direct oral anticoagulant adherence in nonvalvular atrial fibrillation patients and rates of ischemic stroke. *International Journal of Cardiology*. 2016;215:11–3. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.03.212
14. Madhavan M, Yao X, Sangaralingham LR, Asirvatham SJ, Friedman PA, McLeod CJ et al. Ischemic Stroke or Systemic Embolism after Transseptal Ablation of Arrhythmias in Patients with Cardiac Implantable Electronic Devices. *Journal of the American Heart Association*. 2016;5 (4):e003163. DOI: 10.1161/JAHA.115.003163
15. Borne RT, O'Donnell C, Turakhia MP, Varosy PD, Jackevicius CA, Marzec LN et al. Adherence and outcomes to direct oral anticoagulants among patients with atrial fibrillation: findings from the veterans health administration. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2017;17 (1):236. DOI: 10.1186/s12872-017-0671-6
16. Deshpande CG, Kogut S, Laforge R, Willey C. Impact of medication adherence on risk of ischemic stroke, major bleeding and deep vein thrombosis in atrial fibrillation patients using novel oral anticoagulants. *Current Medical Research and Opinion*. 2018;34 (7):1285–92. DOI: 10.1080/03007995.2018.1428543
17. Gellad WF, Thorpe CT, Steiner JF, Voils CI. The myths of medication adherence. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2017;26 (12):1437–41. DOI: 10.1002/pds.4334
18. Spivey CA, Liu X, Qiao Y, Mardekian J, Parker RB, Phatak H et al. Stroke associated with discontinuation of warfarin therapy for atrial fibrillation. *Current Medical Research and Opinion*. 2015;31 (11):2021–9. DOI: 10.1185/03007995.2015.1082995
19. Hurtado-Navarro I, García-Sempere A, Rodríguez-Bernal C, Santa-Ana-Tellez Y, Peiró S, Sanfeliix-Gimeno G. Estimating Adherence Based on Prescription or Dispensation Information: Impact on Thresholds and Outcomes. A Real-World Study With Atrial Fibrillation Patients Treated With Oral Anticoagulants in Spain. *Frontiers in Pharmacology*. 2018;9:1353. DOI: 10.3389/fphar.2018.01353
20. Maura G, Pariente A, Alla F, Billonnet C. Adherence with direct oral anticoagulants in nonvalvular atrial fibrillation new users and associated factors: a French nationwide cohort study. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2017;26 (11):1367–77. DOI: 10.1002/pds.4268
21. Tsai K, Erickson SC, Yang J, Harada AS, Solow BK, Lew HC. Adherence, persistence, and switching patterns of dabigatran etexilate. *The American Journal of Managed Care*. 2013;19 (9):e325–332. PMID: 24449962
22. Shore S, Carey EP, Turakhia MP, Jackevicius CA, Cunningham F, Pilote L et al. Adherence to dabigatran therapy and longitudinal patient outcomes: Insights from the Veterans Health Administration. *American Heart Journal*. 2014;167 (6):810–7. DOI: 10.1016/j.ahj.2014.03.023
23. Beyer-Westendorf J, Ehlken B, Evers T. Real-world persistence and adherence to oral anticoagulation for stroke risk reduction in patients with atrial fibrillation. *Europace*. 2016;18 (8):1150–7. DOI: 10.1093/europace/euv421
24. Shore S, Ho PM, Lambert-Kerzner A, Gloriosso TJ, Carey EP, Cunningham F et al. Site-Level Variation in and Practices Associated with Dabigatran Adherence. *JAMA*. 2015;313 (14):1443–50. DOI: 10.1001/jama.2015.2761
25. Thorne K, Jayathissa S, Dee S, Briggs N, Taylor J, Reid S et al. Adherence and outcomes of patients prescribed dabigatran (Pradaxa) in routine clinical practice: Adherence and outcomes of patients. *Internal Medicine Journal*. 2014;44 (3):261–5. DOI: 10.1111/imj.12370
26. Yamada K, Nabeshima T. Pharmacist-managed clinics for patient education and counseling in Japan: current status and future perspectives. *Journal of Pharmaceutical Health Care and Sciences*. 2015;1 (1):2. DOI: 10.1186/s40780-014-0001-4
27. Vrijens B, De Geest S, Hughes DA, Przemyslaw K, Demonceau J, Ruppert T et al. A new taxonomy for describing and defining adherence to medications: New taxonomy for adherence to medications. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2012;73 (5):691–705. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2012.04167.x
28. Finkelman BS, French B, Bershaw L, Kimmel SE. Factors affecting time to maintenance dose in patients initiating warfarin. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2015;24 (3):228–36. DOI: 10.1002/pds.3735
29. Ho PM, Magid DJ, Shetterly SM, Olson KL, Maddox TM, Peterson PN et al. Medication nonadherence is associated with a broad range of adverse outcomes in patients with coronary artery disease. *American Heart Journal*. 2008;155 (4):772–9. DOI: 10.1016/j.ahj.2007.12.011
30. Mochari H, Ferris A, Adigopula S, Henry G, Mosca L. Cardiovascular disease knowledge, medication adherence, and barriers to preventive action in a minority population. *Preventive Cardiology*. 2007;10 (4):190–5. PMID: 17917515
31. Song X, Sander SD, Varker H, Amin A. Patterns and Predictors of Use of Warfarin and Other Common Long-Term Medications in Patients with Atrial Fibrillation: *American Journal Cardiovascular Drugs*. 2012;12 (4):245–53. DOI: 10.2165/11632540-000000000-00000
32. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *The New England Journal of Medicine*. 2005;353 (5):487–97. DOI: 10.1056/NEJMra050100
33. Johnson ME, Lefèvre C, Collings S-L, Evans D, Kloss S, Ridha E et al. Early real-world evidence of persistence on oral anticoagulants for stroke prevention in non-valvular atrial fibrillation: a cohort study in UK primary care. *BMJ Open*. 2016;6 (9):e011471. DOI: 10.1136/bmjopen-2016-011471
34. Collings S-L, Lefèvre C, Johnson ME, Evans D, Hack G, Stynes G et al. Oral anticoagulant persistence in patients with non-valvular atrial fibrillation: A cohort study using primary care data in Germany. *PLOS ONE*. 2017;12 (10):e0185642. DOI: 10.1371/journal.pone.0185642
35. Sørensen R, Jamie Nielsen B, Langtved Pallisgaard J, Ji-Young Lee C, Torp-Pedersen C. Adherence with oral anticoagulation in non-valvular atrial fibrillation: a comparison of vitamin K antagonists and non-vitamin K antagonists. *European Heart Journal – Cardiovascular Pharmacotherapy*. 2017;3 (3):151–6. DOI: 10.1093/ehjcvp/pvw048
36. Lip GYH, Pan X, Kamble S, Kawabata H, Mardekian J, Masseria C et al. Discontinuation risk comparison among ‘real-world’ newly anticoagulated atrial fibrillation patients: Apixaban, warfarin, dabigatran, or rivaroxaban. *PLOS ONE*. 2018;13 (4):e0195950. DOI: 10.1371/journal.pone.0195950
37. Raparelli V, Proietti M, Cangemi R, Lip GYH, Lane DA, Basili S. Adherence to oral anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation: Focus on non-vitamin K antagonist oral anticoagu-

- lants. *Thrombosis and Haemostasis*. 2017;117 (02):209–18. DOI: 10.1160/TH16-10-0757
38. Miyasaka Y. Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence. *Circulation*. 2006;114 (2):119–25. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.595140
39. Andrade JG, Krahn AD, Skanes AC, Purdham D, Ciacchia A, Connors S. Values and Preferences of Physicians and Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation Who Receive Oral Anticoagulation Therapy for Stroke Prevention. *Canadian Journal of Cardiology*. 2016;32 (6):747–53. DOI: 10.1016/j.cjca.2015.09.023
40. Rosanio S, Keyhani AM, D'Agostino DC, DeLaughter CM, Vitarelli A. Pharmacology, benefits, unaddressed questions, and pragmatic issues of the newer oral anticoagulants for stroke prophylaxis in non-valvular atrial fibrillation and proposal of a management algorithm. *International Journal of Cardiology*. 2014;174 (3):471–83. DOI: 10.1016/j.ijcard.2014.04.179
41. Rivard L, Khairy P. Mechanisms, Clinical Significance, and Prevention of Cognitive Impairment in Patients With Atrial Fibrillation. *Canadian Journal of Cardiology*. 2017;33 (12):1556–64. DOI: 10.1016/j.cjca.2017.09.024
42. Diener H-C, Hart RG, Koudstaal PJ, Lane DA, Lip GYH. Atrial Fibrillation and Cognitive Function. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;73 (5):612–9. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.10.077
43. Rydén L, Zettergren A, Seidu NM, Guo X, Kern S, Blennow K et al. Atrial fibrillation increases the risk of dementia amongst older adults even in the absence of stroke. *Journal of Internal Medicine*. 2019;286 (1):101–10. DOI: 10.1111/joim.12902
44. Conen D, Rodondi N, Müller A, Beer JH, Ammann P, Moschovitis G et al. Relationships of Overt and Silent Brain Lesions With Cognitive Function in Patients With Atrial Fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;73 (9):989–99. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.12.039
45. Desai NR, Krumme AA, Schneeweiss S, Shrank WH, Brill G, Pezalla EJ et al. Patterns of Initiation of Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation— Quality and Cost Implications. *The American Journal of Medicine*. 2014;127 (11):1075–1082.e1. DOI: 10.1016/j.amjmed.2014.05.013
46. Forslund T, Wettermark B, Hjemdahl P. Comparison of treatment persistence with different oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2016;72 (3):329–38. DOI: 10.1007/s00228-015-1983-z
47. Yao X, Abraham NS, Alexander GC, Crown W, Montori VM, Sangaralingham LR et al. Effect of Adherence to Oral Anticoagulants on Risk of Stroke and Major Bleeding Among Patients With Atrial Fibrillation. *Journal of the American Heart Association*. 2016;5 (2):e003074. DOI: 10.1161/JAHA.115.003074
48. Kim H, Lee YS, Kim T-H, Cha M-J, Lee JM, Park J et al. A prospective survey of the persistence of warfarin or NOAC in nonvalvular atrial fibrillation: a COMparison study of Drugs for symptom control and complication prEvention of Atrial Fibrillation (CODE-AF). *The Korean Journal of Internal Medicine*. 2019; [Epub ahead of print]. DOI: 10.3904/kjim.2017.415
49. Vrijens B, Heidbuchel H. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: considerations on once- vs. twice-daily regimens and their potential impact on medication adherence. *Europace*. 2015;17 (4):514–23. DOI: 10.1093/eurpace/euu311
50. Kreutz R, Persson PB, Kubitz D, Thelen K, Heitmeier S, Schwes S et al. Dissociation between the pharmacokinetics and pharmacodynamics of once-daily rivaroxaban and twice-daily apixaban: a randomized crossover study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2017;15 (10):2017–28. DOI: 10.1111/jth.13801
51. Brown JD, Shewale AR, Talbert JC. Adherence to Rivaroxaban, Dabigatran, and Apixaban for Stroke Prevention for Newly Diagnosed and Treatment-Naïve Atrial Fibrillation Patients: An Update Using 2013–2014 Data. *Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy*. 2017;23 (9):958–67. DOI: 10.18553/jmcp.2017.23.9.958
52. Crivera C, Nelson WW, Bookhart B, Martin S, Germain G, Laliberté F et al. Pharmacy quality alliance measure: adherence to non-warfarin oral anticoagulant medications. *Current Medical Research and Opinion*. 2015;31 (10):1889–95. DOI: 10.1185/03007995.2015.1077213
53. McHorney CA, Ashton V, Laliberté F, Germain G, Wynant W, Crivera C et al. Adherence to Rivaroxaban Compared with Other Oral Anticoagulant Agents Among Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy*. 2017;23 (9):980–8. DOI: 10.18553/jmcp.2017.23.9.980
54. Emren SV, Zoghi M, Berilgen R, Özdemir İH, Çelik O, Çetin N et al. Safety of once- or twice-daily dosing of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs) in patients with nonvalvular atrial fibrillation: A NOAC-TR study. *Bosnian Journal of Basic Medical Sciences*. 2018;18 (2):185–90. DOI: 10.17305/bjbm.2017.2279
55. Deshpande CG, Kogut S, Willey C. Real-World Health Care Costs Based on Medication Adherence and Risk of Stroke and Bleeding in Patients Treated with Novel Anticoagulant Therapy. *Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy*. 2018;24 (5):430–9. DOI: 10.18553/jmcp.2018.24.5.430
56. Brown JD, Shewale AR, Talbert JC. Adherence to Rivaroxaban, Dabigatran, and Apixaban for Stroke Prevention in Incident, Treatment-Naïve Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy*. 2016;22 (11):1319–29. DOI: 10.18553/jmcp.2016.22.11.1319
57. McHorney CA, Peterson ED, Ashton V, Laliberté F, Crivera C, Germain G et al. Modeling the impact of real-world adherence to once-daily (QD) versus twice-daily (BID) non-vitamin K antagonist oral anticoagulants on stroke and major bleeding events among non-valvular atrial fibrillation patients. *Current Medical Research and Opinion*. 2019;35 (4):653–60. DOI: 10.1080/03007995.2018.1530205
58. Weeda ER, Coleman CI, McHorney CA, Crivera C, Schein JR, Sobieraj DM. Impact of once- or twice-daily dosing frequency on adherence to chronic cardiovascular disease medications: A meta-regression analysis. *International Journal of Cardiology*. 2016;216:104–9. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.04.082
59. Martinez BK, Baker WL, Sood NA, Bunz TJ, Meinecke A-K, Eriksson D et al. Influence of Polypharmacy on the Effectiveness and Safety of Rivaroxaban Versus Warfarin in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*. 2019;39 (2):196–203. DOI: 10.1002/phar.2213
60. Coleman CI, Peacock WF, Bunz TJ, Alberts MJ. Effectiveness and Safety of Apixaban, Dabigatran, and Rivaroxaban Versus Warfarin in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation and Previous Stroke or Transient Ischemic Attack. *Stroke*. 2017;48 (8):2142–9. DOI: 10.1161/STROKEAHA.117.017474
61. Staerk L, Gerds TA, Lip GYH, Ozenne B, Bonde AN, Lamberts M et al. Standard and reduced doses of dabigatran, rivaroxaban and apixaban for stroke prevention in atrial fibrillation: a nationwide cohort study. *Journal of Internal Medicine*. 2018;283 (1):45–55. DOI: 10.1111/joim.12683
62. Jacobs MS, Schouten JF, de Boer PT, Hoffmann M, Levin L-Å, Postma MJ. Secondary adherence to non-vitamin-K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation in Sweden and the Netherlands. *Current Medical Research and Opinion*. 2018;34 (10):1839–47. DOI: 10.1080/03007995.2018.1459528
63. Rossi AP, Facchinetti R, Ferrari E, Nori N, Sant S, Masciocchi E et al. Predictors of self-reported adherence to direct oral anticoagulation in a population of elderly men and women with non-valvular atrial fibrillation. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2018;46 (2):139–44. DOI: 10.1007/s11239-018-1679-1
64. Hecker J, Marten S, Keller L, Helmert S, Michalski F, Werth S et al. Effectiveness and safety of rivaroxaban therapy in daily-care patients with atrial fibrillation: Results from the Dresden NOAC Registry. *Thrombosis and Haemostasis*. 2016;115 (05):939–49. DOI: 10.1160/TH15-10-0840
65. Kirchhof P, Radaideh G, Kim Y-H, Lanas F, Haas S, Amarenco P et al. Global Prospective Safety Analysis of Rivaroxaban. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;72 (2):141–53. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.04.058

Поступила 16.05.19 (Received 16.05.19)