



Факторы риска неприверженности терапии пероральными антикоагулянтами и возможности их коррекции у пациентов с фибрилляцией предсердий (нарративный обзор литературы)

Феликов И. М.¹, Кашталап В. В.²

Приверженность лечению является ключевым условием эффективности профилактики инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий, получающих терапию оральными антикоагулянтами. При этом с течением времени комплаентность пациентов может значительно снижаться, что приводит к повышению риска тромбозомболических осложнений. В ряде исследований показано, что большое количество пациентов, получающих антикоагулянтную терапию, недостаточно ей привержены (по данным различных источников от 30 до 50% пациентов не соблюдают предписанный режим лечения, либо прерывают терапию). Независимыми факторами риска некомплаентности являются более молодой возраст, старческий возраст, перенесенный инсульт, мужской пол, полиморбидность, полифармация. Отдельно отмечается риск снижения комплаентности при двукратном применении препарата в сравнении с однократным. Целью данного литературного обзора является изучение факторов риска неприверженности терапии пероральными антикоагулянтами у пациентов с фибрилляцией предсердий и возможные меры её профилактики.

Ключевые слова: приверженность, методы диагностики, шкалы, опросники, реальная клиническая практика.

Отношения и деятельность. Публикация подготовлена при поддержке АО "Байер".

¹АО "Байер", Москва; ²ФГБНУ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово, Россия.

Феликов И. М.* — региональный медицинский советник, ORCID 0000-0003-4400-0814, Кашталап В. В. — д.м.н., профессор, зав. отделом клинической кардиологии, ORCID: 0000-0003-3729-616X.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
ignat.felikov@bayer.com

АГ — артериальная гипертензия, ДИ — доверительный интервал, НОДФ — национальное общество доказательной фармакотерапии, ОР — отношение рисков, ПОАК — прямые пероральные антикоагулянты, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ТЭО — тромбозомболические осложнения, УДД — уровень достоверности доказательств, УУР — уровень убедительности рекомендаций, ФП — фибрилляция предсердий, ФР — фактор риска, ММАС-4 — опросник лекарственной приверженности ММАС-4, ММАС-8 — опросник лекарственной приверженности ММАС-8, PDC — proportion of days covered.

Рукопись получена 24.09.2024

Рецензия получена 10.10.2024

Принята к публикации 23.10.2024



Для цитирования: Феликов И. М., Кашталап В. В. Факторы риска неприверженности терапии пероральными антикоагулянтами и возможности их коррекции у пациентов с фибрилляцией предсердий (нарративный обзор литературы). *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(10):6140. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6140. EDN WVECZM

Risk factors for non-adherence to oral anticoagulant therapy and the potential of their modification in patients with atrial fibrillation: a narrative literature review

Felikov I. M.¹, Kashtalap V. V.²

Medication adherence is a key factor of effective stroke prevention in patients with atrial fibrillation receiving oral anticoagulant therapy. At the same time, patient compliance can significantly decrease over time, which leads to an increased thromboembolism risk. A number of studies have shown that a large number of patients receiving anticoagulant therapy are insufficiently adherent to therapy (according to various sources, from 30 to 50% of patients do not comply with the prescribed treatment regimen or interrupt therapy).

Independent risk factors for non-compliance include younger age, old age, prior stroke, male sex, multimorbidity, polypharmacy. The risk of decreased compliance with double drug intake compared to single one is noted separately.

The review aim is to study the risk factors for non-adherence to oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and possible measures for its prevention.

Keywords: adherence, diagnostic methods, scales, questionnaires, clinical practice.

Relationships and Activities. The publication was prepared with the support of Bayer.

¹AO Bayer, Moscow; ²Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia.

Felikov I. M.* ORCID: 0000-0003-4400-0814, Kashtalap V. V. ORCID: 0000-0003-3729-616X.

*Corresponding author:
ignat.felikov@bayer.com

Received: 24.09.2024 Revision Received: 10.10.2024 Accepted: 23.10.2024

For citation: Felikov I. M., Kashtalap V. V. Risk factors for non-adherence to oral anticoagulant therapy and the potential of their modification in patients with atrial fibrillation: a narrative literature review. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(10):6140. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6140. EDN WVECZM

Высокая приверженность лечению (комплаентность) является одним из ключевых условий эффективности профилактики инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП), получающих терапию оральными антикоагулянтами. При этом с течением времени комплаентность пациентов может значительно снижаться, что приводит к повышению риска тромбоэмболических осложнений (ТЭО). В ряде исследований показано, что большое количество пациентов, получающих антикоагулянтную терапию, недостаточно привержены ей (по данным различных источников до 50% пациентов не соблюдают предписанный режим лечения, либо прерывают терапию), что может приводить к возрастающему риску тромбоэмболических событий [1, 2].

Отдельные исследования показали, что телемониторинг, обучение пациентов и календарь напоминаний могут улучшать приверженность пациентов назначенной врачом терапии оральными антикоагулянтами [3, 4].

Данный литературный обзор описывает факторы риска (ФР) неприверженности терапии пациентов с ФП, получающих прямые пероральные антикоагулянты (ПОАК), что может помочь выявлению потенциально некомплаентных пациентов и коррекции модифицируемых ФР. Это может повысить приверженность этих пациентов и снизить у них риски ТЭО.

Актуальность проблемы

Исследований, изучающих приверженность пациентов назначенной терапии оральными антикоагулянтами, в т.ч. её количественное измерение, выполняется недостаточно. Для изучения приверженности используются различные, часто плохо сопоставимые способы, инструменты и шкалы, которые обладают разной чувствительностью, специфичностью и валидностью для конкретных когорт пациентов.

До настоящего времени отсутствуют общемировые рекомендации по изучению комплаентности, её классификация и общепринятые способы валидации. При этом появляется всё больше данных, что приверженность является ключевым фактором эффективности терапии и профилактики кардиоваскулярных заболеваний [5-10].

Среди пациентов с ФП, получающих ПОАК, по данным разных исследований оптимальная приверженность встречается лишь в 47-77% случаев [1, 11]. При этом было показано, что недостаточная приверженность увеличивает риск ТЭО и связана с неблагоприятным прогнозом [1]. Так, риск инсульта/транзиторной ишемической атаки (ТИА) при низкой комплаентности возрастает в 2-6 раз [12, 13]. Также было показано увеличение стоимости лечения ТЭО у неприверженных терапии ПОАК пациентов с ФП [12].

Целью данного литературного обзора является изучение ФР неприверженности терапии пероральными

антикоагулянтами у пациентов с ФП и возможные меры её профилактики.

Терминология, классификация

Согласно докладу Всемирной организации здравоохранения, под приверженностью (комплаентностью) лечению принято понимать степень соответствия поведения пациента относительно рекомендаций, полученных от врача в отношении приема лекарственных препаратов, соблюдения диеты, осуществления других мер изменения образа жизни, а также медицинского сопровождения [14].

Также под приверженностью лекарственной терапии понимается способность пациента к неопределённо долгому приёму лекарственных препаратов в соответствии с рекомендациями врача.

Авторы проекта методического руководства по приверженности лечению Российского научного медицинского общества терапевтов (РНМОТ) оценивают уровень приверженности как "высокий" при значении показателя приверженности $\geq 75\%$ (уровень убедительности рекомендаций (УУР) А, уровень достоверности доказательств (УДД) 2), как "средний" при показателях приверженности от 50 до 75% (УУР В, УДД 2), как "низкий" при показателях приверженности $< 50\%$ (УУР В, УДД 2)¹. При этом принято считать, что при оценке приверженности лекарственной терапии оптимальным может считаться уровень не менее 80% [15].

Выделяют два варианта приверженности лекарственной терапии: adherence — отражает точность, аккуратность и своевременность приёма лекарственных средств и persistence — соблюдение рекомендаций о продолжении лечения в течение предписанного периода времени. При длительной терапии ПОАК у пациентов с ФП со временем приверженность может снижаться (non-persistence) [12, 16].

Методы оценки приверженности лечению

В настоящее время принято разделять методы оценки комплаентности на прямые и непрямые.

К прямым методам относятся определение концентраций препаратов и их метаболитов в биологических жидкостях и контроль за приёмом препарата медперсоналом. Прямые методы достаточно объективны, более чувствительны и специфичны, чем непрямые, однако применение их в реальной клинической практике затруднено в связи с их сложностью и дороговизной.

К непрямым методам относятся опрос пациентов, ведение дневника самоконтроля пациента, подсчёт использованных препаратов, оценка клинических показателей, которые могут изменяться в связи с приёмом препарата (уровень артериального давле-

¹ Агеев Ф. Т., Андреев К. А., Анисимов В. Н. и соавт. Методическое руководство "Приверженность лечению".

ния, биохимические показатели крови и пр.), телемониторинговые системы. Также к косвенным методам относится учёт выписанных и реализованных препаратов (proportion of days covered (PDC); medication possession ratio (MPR)), однако эти методы трудно реализовать в условиях российской практики, поскольку страховые компании не отслеживают полученную пациентом на амбулаторном этапе терапию.

Наиболее распространённым методом оценки приверженности в исследованиях является анкетирование пациентов с использованием различных опросников и шкал. Известными и чаще всего используемыми являются 4- и 8-вопросные шкалы Мориски (Morisky Medication Adherence Scale, MMAS-4 и MMAS-8), BMQ, ARMS. Все эти методы обладают в определённой мере субъективизмом и могут завышать показатели приверженности. Так, даже валидированные шкалы в разных странах демонстрируют различные показатели чувствительности, специфичности и надёжности, в связи с чем к результатам, полученным при помощи данных шкал, необходимо относиться с известной степенью осторожности [17].

MMAS-4 включает в себя четыре вопроса с вариантами ответов "да" или "нет". Вопросы касаются пропуска приёма препаратов в связи с улучшением/ухудшением самочувствия, забывчивости либо небрежности. Изначально она была разработана для англоязычных пациентов с артериальной гипертензией (АГ), однако в дальнейшем была переведена на множество языков, включая русский, и валидирована для различных нозологий. Несомненными достоинствами шкалы являются простота и универсальность. К недостаткам стоит отнести низкую чувствительность (44%) и специфичность (47%), а также относительно невысокую внутреннюю согласованность теста (альфа Кронбаха 0,61) по данным авторов шкалы, что может приводить к завышению показателей комплаентности [18].

В связи с этим в 2008г шкала была дополнена четырьмя вопросами относительно осведомлённости о заболевании и лечении, удовлетворённости лечением, соблюдения режима лечения. MMAS-8 также была валидирована для различных нозологий и переведена, по заявлению авторов, на 80 языков. Авторами было заявлено, что шкала обладает высокими показателями чувствительности (93%) и специфичности (53%). Однако результаты ряда исследований показали, что показатели чувствительности могут быть не столь велики (43-51%). Показатели внутренней согласованности также были умеренными (альфа Кронбаха 0,61-0,77) [19, 20].

Отдельно стоит отметить, что применение шкал Мориски является платным и компания, разработавшая шкалы, тщательно отслеживает публикации, в которых были использованы шкалы.

Краткий лекарственный опросник BMQ (Brief Medication Questionnaire) был разработан для оценки

приверженности приёма конкретных лекарственных препаратов. Он позволяет оценить как потенциальные, так и фактические причины неприверженности. Важно отметить, что данный тест позволяет оценить не только пропуск назначенных препаратов, но и чрезмерный их приём (приверженность >100%). Изначально опросник был разработан для пациентов с АГ, а затем валидирован для других хронических заболеваний.

Опросник состоит из 11 вопросов: 5 вопросов о режиме приёма препарата, 2 вопроса об удовлетворённости лечением, 2 вопроса о необходимости помнить о регулярном приёме препаратов, 2 вопроса о сложности получения рецептов и покупки препаратов. Авторами отмечается высокая чувствительность теста (80-100%) в отношении повторяющихся эпизодов неприверженности, что подтверждено исследованием с использованием таблеток с электронными чипами, которые позволяют независимо и объективно оценить истинную комплаентность [21].

Недостатком данного опросника является большое количество вопросов, что может вызывать затруднения в реальной клинической практике, особенно, в амбулаторном звене, поскольку заполнение анкеты отнимает большое количество времени.

ARMS (Adherence to Refills and Medications Scale), опросник восполнения лекарств и приверженности к ним, состоит из 12 вопросов, разделённых на два блока: приверженность терапии и часть, относящаяся к восполнению лекарств. Опросник показал высокие результаты внутренней согласованности (альфа Кронбаха 0,814). При сопоставлении со шкалой были получены высокие показатели корреляционного анализа Спирмена (коэффициент корреляции 0,61, $p < 0,01$) и превосходящая согласованность результатов с эффективностью контроля артериального давления в сравнении со шкалой Мориски. Изначально тест был разработан для пациентов с ишемической болезнью сердца, однако в дальнейшем был валидирован для различных хронических заболеваний [22].

Из российских шкал в контексте обсуждаемой темы наибольший интерес представляют опросник КОП-25 (количественной оценки приверженности) и шкала НОДФ (Национального общества доказательной фармакотерапии под руководством проф. С. Ю. Марцевича).

Опросник КОП-25 одобрен Российским научным медицинским обществом терапевтов [23]. Он состоит из 25 вопросов, на которые предусмотрено три типа ответов: 1) ранжирующиеся по важности — от "совершенно не важно" до "очень важно"; 2) ранжирующиеся по сложности — от "очень сложно" до "совершенно не сложно"; 3) ранжирующиеся по намерению пациента соблюдать рекомендации — от "ни за что не буду" до "обязательно буду". Все ответы оцениваются от 1 до 6 баллов. Опросник позволяет оценить привержен-

ность к лекарственной терапии, изменению образа жизни, медицинскому сопровождению и лечению в целом. Следует отметить, что применение данного опросника в реальной клинической практике может быть затруднено в связи с большой затратностью времени. Помимо этого, авторы не приводят показатели валидности, надёжности и универсальности теста.

Шкала НОДФ была валидирована для приверженности пациентов с неклапанной ФП к приёму пероральных антикоагулянтов. Шкала включает в себя четыре вопроса и позволяет оценить несколько видов приверженности: потенциальной и фактической, преднамеренной и непреднамеренной, приверженности на различных фазах лечения (инициация терапии и длительное лечение). Также полуколичественная шкала НОДФ позволяет оценить степень приверженности — абсолютную, когда пациент принимает препарат в полном соответствии с назначением врача, частичную (изменение дозы, кратности и пр.) и абсолютную неприверженность (изначальный отказ в приёме препарата). Также есть возможность оценки причин неприверженности (забывчивость, возникновение побочных эффектов, отсутствие эффекта от лечения и пр.). Альфа Кронбаха шкалы составляет 0,77. Авторы отмечают, что результаты шкалы НОДФ у пациентов с ФП, принимающих пероральные антикоагулянты, полностью совпадают с прямым врачебным опросом [24].

Таким образом, все использующиеся в настоящее время шкалы оценки приверженности имеют ряд ограничений и их использование в реальной клинической практике может быть затруднительно.

Немодифицируемые и модифицируемые ФР, возможности коррекции

Все ФР неприверженности можно разделить на немодифицируемые, потенциально модифицируемые и модифицируемые.

Немодифицируемые

Мужской пол. Недавно опубликованное van der Horst SF, et al. когортное исследование, проведённое в Нидерландах и затронувшее 65% выписанных рецептов в период с 2014 по 2019гг, показало, что мужской пол был независимым ФР некомплаентности (отношение рисков (ОР) 1,30, 95% доверительный интервал (ДИ): 1,21-1,4), что подтверждается авторами других исследований [25, 26].

Молодой возраст. В том же исследовании было показано, что пациенты более молодых возрастных групп имели выше риск неприверженности: в группе 60-70 лет риск возрастал на 14% (ОР 1,14, 95% ДИ: 1,0-1,3), в группе моложе 60 лет риск неприверженности возрастал более, чем в 2 раза (ОР 2,20, 95% ДИ: 1,92-2,51) в сравнении с пациентами старше 85 лет, чья группа была определена как референсная. Различий в группах 70-85 лет и старше 85 лет получе-

но не было. Схожие данные представлены и в других исследованиях [25-28].

Высокий риск инсульта/инсульт в анамнезе. В публикации Perreault S, et al. было показано, что пациенты, которые перенесли инсульт или ТИА, имеют, в сравнении с пациентами без инсульта в анамнезе, меньший риск неприверженности на 21-45% в зависимости от препарата (45% для апиксабана, 42% для дабигатрана, 21% для ривароксабана) [26].

Пациенты более высокого риска тромboэмболических событий (большее количество баллов по CHA₂DS₂-VASc) имеют меньший риск неприверженности, причём чем выше риск по этой шкале, тем меньший риск неприверженности. Так, для CHA₂DS₂-VASc 2-3 ОР неприверженности было 0,66 (95% ДИ: 0,56-0,79), для CHA₂DS₂-VASc 4 — 0,60 (95% ДИ: 0,50-0,72), для CHA₂DS₂-VASc ≥5 — 0,59 (95% ДИ: 0,50-0,71). За референсное значение была принята группа пациентов с CHA₂DS₂-VASc 0-1. Похожие данные были показаны в других публикациях [29].

Сопутствующие заболевания. Те пациенты, у которых диагностированы сопутствующие заболевания, имеют меньший риск некомплаентности в сравнении с пациентами без соответствующих патологий. Как уже было сказано выше, меньший риск неприверженности у пациентов с инсультом/ТИА в анамнезе, однако пациенты с АГ и сахарным диабетом также реже оказывались неприверженными. У пациентов без данных патологий ОР составило 1,19 (95% ДИ: 1,09-1,29) и 1,29 (95% ДИ: 1,15-1,45), соответственно, что подтверждалось и другими авторами. В другом исследовании показано снижение риска неприверженности у пациентов с сопутствующей анемией [26, 28, 29].

Очевидно, что пациенты пожилого возраста, с большим уровнем коморбидности и высоким риском ТЭО, а особенно пациенты с перенесённым инсультом требуют более пристального внимания со стороны медицинского персонала и своих родственников. Следует также предположить, что эти пациенты чаще попадают на приём врача, либо госпитализируются в связи с ухудшением течения хронических заболеваний, что в итоге может приводить к более высокому уровню приверженности.

Потенциально модифицируемые ФР низкой приверженности терапии ПОАК

Редуцированная доза ПОАК. Снижение дозы ПОАК было еще одним предиктором несоблюдения режима лечения. Вероятно, это в т.ч. пациенты после кровотечений, которым доза была уменьшена. Разумно предположить, что такие пациенты лучше осведомлены о риске кровотечений, связанных с антикоагулянтной терапией, и даже незначительные кровотечения могут приводить к пропуску дозы или отмене ПОАК. Кроме того, пациенты, которым назначают уменьшенную или более низкую дозу, в основном из-за высокого

геморрагического риска, могут чаще подвергаться госпитализациям с отменой антикоагулянтной терапии, что может привести к перебоям в приеме лекарств и непреднамеренно более высокому несоблюдению режима лечения [25].

Важно отметить, что прерывание терапии ПОАК не приводит к снижению риска кровотечений, однако повышает риск инсульта/ТИА в 4,5 раза [1].

Депрессия. Ещё одним немаловажным фактором, влияющим на приверженность, является депрессия [30]. Несмотря на более тяжелую коморбидность и риски ТЭО, пациенты с депрессией оставались менее приверженными в сравнении с теми, кто не страдал депрессией — ОР 0,77 (95% ДИ: 0,74-0,80) для адекватной терапии, определяемую авторами как PDC 80-90, ОР 0,76 (95% ДИ: 0,73-0,80), для оптимальной терапии, PDC \geq 90. После коррекции по коморбидностям сохранялись статистически достоверные различия: 0,89 (95% ДИ: 0,85-0,93) для адекватной терапии и 0,88 (95% ДИ: 0,84-0,92) для оптимальной терапии. Таким образом, было показано, что депрессия является независимым ФР некомплаентности. Без сомнения, необходимо уделять пристальное внимание своевременному выявлению и коррекции депрессивных расстройств у пациентов с ФП, особенно, пожилого возраста.

Выбор препарата ПОАК. Проведён ряд исследований, сравнивающих приверженность у пациентов, получающих различные ПОАК. Так, всё в том же исследовании, проведённом в Нидерландах, было показано, что пациенты принимавшие аписабан и дабигатран, имели выше риск неприверженности в сравнении с ривароксабаном: ОР 1,25 (95% ДИ: 1,14-1,37) для дабигатрана, ОР 1,16 (95% ДИ: 1,06-1,36) для аписабана [25]. Эти результаты подтверждаются данными ещё одного исследования, где была показана большая приверженность среди пациентов, получавших ривароксабан (приверженность $>$ 80% в течение 6 мес. — 80,1%), в сравнении с пациентами, получавшими аписабан (75,8%) и дабигатран (69,2%) [31]. Авторы этих исследований предполагают, что более высокая приверженность пациентов, получавших ривароксабан, связана с однократным режимом дозирования препарата, что было показано в ранее опубликованных исследованиях [32-35]. Эти результаты могут быть важными для выбора конкретного препарата среди ПОАК у пациентов с наиболее высоким риском низкой комплаентности лечению антикоагулянтами.

Имеется исследование, показавшее преимущество аписабана и ривароксабана перед дабигатраном: количество приверженных пациентов в течение 3, 6 и 9 мес. терапии составило 76%, 64% и 57% для дабигатрана, 83%, 73% и 66% для ривароксабана и 82%, 72% и 66% для аписабана, соответственно [28]. Схожие данные были получены в ещё одном когортном исследовании: 65% пациентов, получавших дабигатран, были привер-

жены в течение первого года терапии. Для аписабана и ривароксабана была показана высокая приверженность в первый год лечения у 75% пациентов [16].

Можно предположить, что это связано с размером капсулы дабигатрана, что могло приводить к затруднению глотания, особенно, у пациентов с дисфагией. Ещё одно предположение основано на том, что в состав капсулы дабигатрана входит винная кислота, что может приводить к диспепсическим явлениям у ряда пациентов и может вынудить прекратить терапию.

В исследовании Pham PN, et al. была продемонстрирована более высокая комплаентность среди пациентов, получавших аписабан. Количество пациентов, сохранявших высокую приверженность в течение года, составило 56% для аписабана, 50% для ривароксабана и 41% для дабигатрана. В данной публикации обращают на себя внимание меньшие, в сравнении с подобными исследованиями, показатели приверженности. Авторы отмечают, что причина этого неизвестна и делают предположение, что разница заключается в методологии проведения исследований [36].

Следует отметить, что все вышеописанные исследования, которые касаются выбора препарата, являются ретроспективными, что накладывает определённые ограничения для оформления выводов. Эти исследования основаны на анализе страховых заявок — финансовых документах, а не историях болезни, в них отсутствует оценка данных, способных повлиять на исход (например, кровотечение в анамнезе, сопутствующая терапия и пр.), также отсутствует независимая оценка клинических исходов, что может приводить к высокому риску систематической ошибки, а следовательно, требует более осторожной интерпретации.

Кратность приёма препарата. Преимущества в отношении приверженности однократного приёма препарата перед двукратным были продемонстрированы в различных терапевтических областях, включая кардиологию, что нашло отражение во многих рекомендательных документах [25, 32, 37-40]. Так, однократно принимаемая фиксированная комбинация ингибитора ангиотензинпревращающего фермента/блокатора ренин-ангиотензиновых рецепторов с диуретиком или бета-адреноблокатором является терапией первой линии у пациентов с АГ во всех современных рекомендациях.

Это также может быть справедливым в отношении ПОАК у пациентов с ФП, однако такая точка зрения в настоящее время разделяется не всеми экспертами, которые отмечают, что ПОАК — особая группа лекарственных препаратов, мотивирующая пациентов вследствие возможных осложнений при нарушении режима приема к более высокой ответственности, независимо от частоты приема. Тем не менее исследование van der Horst SF, et al., упомянутое выше, показало, что двукратный режим приёма ПОАК повышает риск неприверженности в сравнении с одно-

кратным — ОР 1,21 (95% ДИ: 1,12-1,30). В другом исследовании было показано снижение риска инсульта при двукратном приёме ПОАК в сравнении с отсутствием лечения на 56,5% и дополнительное снижение риска инсульта на 34% при однократном приёме [41].

Опубликованы данные исследования, выполненного Туровым А. Н. и др., которое носило проспективный характер и в котором было показано, что нарушение режима приёма, дозы и схемы чаще происходило у пациентов с ФП старше 75 лет, получавших ПОАК с двукратным режимом дозирования (63,9% для дабигатрана и 59,8% для апиксабана) в сравнении с пациентами, получавшими ПОАК один раз в сутки (45,5% для ривароксабана). Лидирующими причинами нарушения приверженности приему являлись пропуск очередного планового приема (43,6%) и изменение кратности приема препарата (16,9%). Для ПОАК с двукратным приемом (дабигатран и апиксабан) частота приема нарушалась в 27,7% и 28,7%, соответственно, а при однократном приеме (ривароксабан) — в 1,1% [42]. В данном случае риск снижения комплаентности при приеме ПОАК реализовался у пациентов с ФП старшей возрастной группы для всех препаратов, независимо от частоты приема в сутки, но наименьшим он был при однократном приеме, что важно учитывать при ведении такой сложной категории пациентов.

Заключение

Приверженность является ключевым фактором в профилактике инсульта у пациентов с ФП, получающих терапию ПОАК. Низкая комплаентность грозит увеличением риска ТЭО и инсульта. Современные шкалы, предназначенные для оценки истинной приверженности в клинической практике, не всегда находят широкое применение из-за значительных трудозатрат, сложности внедрения и зачастую высокой стоимости. Поэтому выявление ФР некомплаентности пациентов может помочь обратить особое внимание на уязвимых в плане неприверженности пациентов. К этим факторам относятся мужской пол, более молодой возраст, меньшая коморбидность, меньший риск ТЭО, отсутствие инсульта/ТИА в анамнезе. Потенциально модифицируемыми ФР неприверженности являются сниженная доза ПОАК и депрессия. Если пациент по какой-либо причине принимает ПОАК в уменьшенной дозе, необходимо выяснение причины и коррекция дозы при необходимости.

Литература/References

- Ozaki AF, Choi AS, Le QT, et al. Real-world adherence and persistence to direct oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*. 2020;13(3):e005969. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.119.005969.
- Salmasi S, Loewen PS, Tandun R, et al. Adherence to oral anticoagulants among patients with atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ open*. 2020;10(4):e034778. doi:10.1136/bmjopen-2019-034778.
- Desteghe L, Vijgen J, Koopman P, et al. Telemonitoring-based feedback improves adherence to non-vitamin K antagonist oral anticoagulants intake in patients with atrial fibrillation. *European heart journal*. 2018;39(16):1394-403. doi:10.1093/eurheartj/ehx762.
- Márquez-Contreras E, Martell-Claros N, Márquez-Rivero S, et al. Strategies for improving dabigatran adherence for stroke prevention in patients with non-valvular atrial fibrillation: education and drug intake reminders (FACILITA study). *Current medical research and opinion*. 2018;34(7):1301-8. doi:10.1080/03007995.2018.1435519.

Назначение необоснованно низких доз ПОАК не способствует снижению риска кровотечений, однако может значительно повышать риск ТЭО. Для контроля геморрагических рисков необходимо тщательно диагностировать и корректировать модифицируемые ФР, а также устранять источники возможных кровотечений. Выбор дозы ПОАК должен производиться в соответствии с критериями, регламентированными инструкцией по применению соответствующего препарата. Также выявление и коррекция депрессивных состояний, в т.ч. с привлечением профильных специалистов, может снизить риск некомплаентности.

При выявлении высокого риска некомплаентности к лечению ПОАК у пациентов с ФП рекомендуется применять комплексный подход, включающий следующие меры:

- Коррекция модифицируемых ФР низкой приверженности.
- Образовательные интервенции:
 - детальное информирование пациента о механизме действия ПОАК;
 - разъяснение рисков ТЭО при нерегулярном приеме препарата.
- Мотивационные стратегии:
 - акцентирование внимания на важности долгосрочной приверженности к терапии;
 - регулярная оценка и поддержка мотивации пациента.
- Внедрение систем напоминаний:
 - использование бумажных календарей приема препаратов;
 - применение электронных приложений и устройств для напоминаний.
- Оптимизация упаковки препарата:
 - маркировка упаковок ПОАК четкими указателями времени приема.
- Назначение препаратов с наименьшей кратностью приема в сутки, как возможный вариант повышения их приверженности для профилактики осложнений ФП.

Данный многокомпонентный подход направлен на минимизацию риска некомплаентности и обеспечение оптимальной антикоагулянтной защиты пациентов с ФП, получающих терапию ПОАК.

Отношения и деятельность. Публикация подготовлена при поддержке АО "Байер". МА-М_RIV-RU-0530-1.

5. Nikolaev NA, Martynov AI, Skirdenko YuP, et al. Management of treatment on the basis of adherence. *Consilium Medicum*. 2020;22(5):9-18. (In Russ.) Николаев Н.А., Мартынов А.И., Скирденко Ю.П. и др. Управление лечением на основе приверженности. *Consilium Medicum*. 2020;22(5):9-18. doi:10.26442/20751753.2020.5.200078.
6. De Geest S, Sabaté E. 2003 Adherence to long-term therapies: evidence for action. *European Journal of Cardiovascular Nursing*. 2003;2(4):323. doi:10.1016/S1474-5151(03)00091-4.
7. Drapkina OM, Livzan MA, Martynov AI, et al. The first Russian expert consensus on the quantitative evaluation of the treatment adherence: pivotal issues, algorithms and recommendations. *Medical News of the North Caucasus*. 2018;13(1-2):259-71. (In Russ.) Драпкина О.М., Ливзан М.А., Мартынов А.И. и др. Первый Российский консенсус по количественной оценке приверженности к лечению: основные положения, алгоритмы и рекомендации. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2018;13(1-2):259-71. doi:10.14300/mnnc.2018.13039.
8. Maffoni M, Traversoni S, Costa E, et al. Medication adherence in the older adults with chronic multimorbidity: a systematic review of qualitative studies on patient's experience. *European geriatric medicine*. 2020;11:369-81. doi:10.1007/s41999-020-00313-2.
9. Visseren FL, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies With the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *European heart journal*. 2021;42(34):3227-37. doi:10.1093/eurjpc/zwab154.
10. Chaudri NA. Adherence to Long-term Therapies Evidence for Action. *Ann Saudi Med*. 2004;24(3):221-2. doi:10.5144/0256-4947.2004.221.
11. Beyer-Westendorf J, Ehlen K, 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/eurpace/euv421.
12. 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.
13. Jackevicius CA, Tsadok MA, Essebag V, et al. Early non-persistence with dabigatran and rivaroxaban in patients with atrial fibrillation. *Heart*. 2017;103(17):1331-8. doi:10.1136/heartjnl-2016-310672.
14. World Health Organization. Adherence to long-term therapies: evidence for action. Geneva: WHO Library Cataloguing-in-Publication Data, 2003:5-169. ISBN: 9241545992.
15. Ho PM, Bryson CL, Rumsfeld JS. Medication adherence: its importance in cardiovascular outcomes. *Circulation*. 2009;119(23):3028-35. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.768986.
16. Komen JJ, Pottgard A, Mantel-Teeuwisse AK, et al. Persistence and adherence to non-vitamin K antagonist oral anticoagulant treatment in patients with atrial fibrillation across five Western European countries. *Europace*. 2021;23(11):1722-30. doi:10.1093/eurpace/euab091.
17. Lukina YuV, Kutishenko NP, Martsevich SYu, et al. Questionnaires and scores for assessing medication adherence — advantages and disadvantages of the diagnostic method in research and actual clinical practice. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(3):2562. (In Russ.) Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П., Марцевич С.Ю. и др. Опросники и шкалы для оценки приверженности к лечению — преимущества и недостатки диагностического метода в научных исследованиях и реальной клинической практике. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(3):2562. doi:10.15829/1728-8800-2020-2562.
18. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care*. 1986;24(1):67-74. doi:10.1097/00005650-198601000-00007.
19. Moon SJ, Lee WY, Hwang JS, et al. Accuracy of a screening tool for medication adherence: A systematic review and meta-analysis of the Morisky Medication Adherence Scale-8. *PLoS One*. 2017;12(11):e0187139. doi:10.1371/journal.pone.0187139.
20. Sakthong P, Chabunthom R, Charoenvisuthiwongs R. Psychometric properties of the Thai version of the 8-item Morisky Medication Adherence Scale in patients with type 2 diabetes. *Ann Pharmacother*. 2009;43(5):950-7. doi:10.1345/aph.1L453.
21. Svarstad BL, Cheurning BA, Sleath BL, et al. The Brief Medication Questionnaire: a tool for screening patient adherence and barriers to adherence. *Patient Educ Couns*. 1999;37(2):113-24. doi:10.1016/s0738-3991(98)00107-4.
22. Kripalani S, Risser J, Gatti ME, et al. Development and evaluation of the Adherence to Refills and Medications Scale (ARMS) among low-literacy patients with chronic disease. *Value Health*. 2009;12(1):118-23. doi:10.1111/j.1524-4733.2008.00400.x.
23. Nikolayev NA, Skirdenko YuP. Russian generic questionnaire for evaluation of compliance to drug therapy. *Clin. Pharmacol. Ther*. 2018;27(1):74-8. (In Russ.) Николаев Н.А., Скирденко Ю.П. Российский универсальный опросник количественной оценки приверженности к лечению (КОП-25). *Клиническая фармакология и терапия*. 2018; 27(1):74-8.
24. Lukina YuV, Kutishenko NP, Tolpygina SN, et al. Main factors of adherence to new oral anticoagulants and its dynamics in outpatients with nonvalvular atrial fibrillation: results of the ANTEY study. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(5):2680. (In Russ.) Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П., Толпыгина С.Н. и др. Основные факторы приверженности к приему новых оральных антикоагулянтов и ее динамика у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий в рамках амбулаторного регистра: результаты исследования АНТЕЙ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(5):2680. doi:10.15829/1728-8800-2020-2680.
25. van der Horst SF, de Vries TA, Chu G, et al. Prevalence and predictors of nonadherence to direct oral anticoagulant treatment in patients with atrial fibrillation. *TH Open*. 2023;7(03):e270-e279. doi:10.1055/a-2161-0928.
26. Perreault S, de Denus S, White-Guay B, et al. Oral Anticoagulant Prescription Trends, Profile Use, and Determinants of Adherence in Patients with Atrial Fibrillation. *Pharmacotherapy*. 2020;40(1):40-54. doi:10.1002/phar.2350.
27. Zielinski GD, van Rein N, Teichert M, et al. Adherence to direct oral anticoagulant treatment for atrial fibrillation in the Netherlands: A surveillance study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2021;30(8):1027-36. doi:10.1002/pds.5242.
28. Brown JD, Shewale AR, Talbert JC. Adherence to Rivaroxaban, Dabigatran, and Apixaban for Stroke Prevention for Newly Diagnosed and Treatment-Naive Atrial Fibrillation Patients: An Update Using 2013-2014 Data. *J Manag Care Spec Pharm*. 2017;23(9):958-67. doi:10.18553/jmcp.2017.23.9.958.
29. Banerjee A, Benedetto V, Gichuru P, et al. Adherence and persistence to direct oral anticoagulants in atrial fibrillation: a population-based study. *Heart*. 2020;106(2):119-26. doi:10.1136/heartjnl-2019-315307.
30. Lapa ME, Swabe GM, Magnani JW. Association of Depression and Adherence to Oral Anticoagulation in Patients With Atrial Fibrillation. *Journal of the American Heart Association*. 2023;12(22):e031281. doi:10.1161/JAHA.123.031281.
31. McHorney CA, Ashton V, Laliberté F, et al. Adherence to Rivaroxaban Compared with Other Oral Anticoagulant Agents Among Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation. *J Manag Care Spec Pharm*. 2017;23(9):980-8. doi:10.18553/jmcp.2017.23.9.980.
32. Jacobs MS, Schouten JF, de Boer PT, et al. Secondary adherence to non-vitamin-K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation in Sweden and the Netherlands. *Curr Med Res Opin*. 2018;34(10):1839-47. doi:10.1080/03007995.2018.1459528.
33. Coleman CI, Roberts MS, Sobieraj DM, et al. Effect of dosing frequency on chronic cardiovascular disease medication adherence. *Curr Med Res Opin*. 2012;28(5):669-80. doi:10.1185/03007995.2012.677419.
34. Srivastava K, Arora A, Kataria A, et al. Impact of reducing dosing frequency on adherence to oral therapies: a literature review and meta-analysis. *Patient Prefer Adherence*. 2013;7:419-34. doi:10.2147/PPA.S44646.
35. Weeda ER, Coleman CI, McHorney CA, et al. Impact of once- or twice-daily dosing frequency on adherence to chronic cardiovascular disease medications: A meta-regression analysis. *Int J Cardiol*. 2016;216:104-9. doi:10.1016/j.ijcard.2016.04.082.
36. Pham PN, Brown JD. Real-world adherence for direct oral anticoagulants in a newly diagnosed atrial fibrillation cohort: does the dosing interval matter? *BMC Cardiovascular Disorders*. 2019;19:1-10. doi:10.1186/s12872-019-1033-3.
37. Godinas L, Dobbels F, Hulst L, et al. Once daily tacrolimus conversion in lung transplantation: A prospective study on safety and medication adherence. *J Heart Lung Transplant*. 2021;40(6):467-77. doi:10.1016/j.healun.2021.02.017.
38. de Llano LP, Sanmartín AP, González-Barcala FJ, et al. Assessing adherence to inhaled medication in asthma: Impact of once-daily versus twice-daily dosing frequency. *The ATAUD study. J Asthma*. 2018;55(9):933-8. doi:10.1080/02770903.2018.1426769.
39. Einaem MH, Irwan NA, Abubakar U, et al. Impact of Medication Regimen Simplification on Medication Adherence and Clinical Outcomes in Patients with Long-Term Medical Conditions. *Patient Prefer Adherence*. 2020;14:2135-45. doi:10.2147/PPA.S268499.
40. Syed YY. Perindopril/Indapamide/Amlodipine in Hypertension: A Profile of Its Use. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2022;22(2):219-30. doi:10.1007/s40256-022-00521-0.
41. McHorney CA, Peterson E, Ashton V, et al. Adherence to QD vs. BID Medications in NVAF Patients is Associated With Reduced Risk of Ischemic Stroke: A Modeling Study Using RCT and Claims Data. *Circulation*. 2016;134(suppl_1):A15087-A15087. doi:10.1161/circ.134.suppl_1.15087.
42. Turov AN, Panfilov SV, Tschiglinzeva OV. The Efficacy, Safety and Adherence to Treatment when New Anticoagulants Taking in Over 75 Years Old Patients with Atrial Fibrillation. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2020;16(1):10-8. (In Russ.) Туров А.Н., Панфилов С.В., Чиглинцева О.В. Эффективность, безопасность и приверженность при использовании новых антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий старше 75 лет. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2020;16(1):10-8. doi:10.20996/1819-6446-2020-20-07.