

ПРИВЕРЖЕННОСТЬ К АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

В. И. Петров, А. С. Герасименко, О. В. Шаталова, В. С. Горбатенко

Кафедра клинической фармакологии и интенсивной терапии ВолгГМУ

Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее распространенным видом аритмии, которым страдает по разным оценкам от 0,5 до 3 % человек во всем мире [13, 14]. ФП увеличивает риск развития тромбоэмболических осложнений, самым тяжелым из которых является ишемический инсульт. Каждый пятый ишемический инсульт ассоциирован с наличием ФП в анамнезе [4]. Кардиоэмболический инсульт характеризуется тяжелым течением и высокой частотой инвалидизации вследствие обширного очага ишемического поражения [17].

Основой профилактики тромбоэмболических осложнений у пациентов с ФП является назначение антикоагулянтной терапии. Антагонисты витамина К (АВК), в первую очередь варфарин, доказали свою эффективность в предотвращении ишемического инсульта при ФП в ряде исследований [18, 21, 29] и на протяжении многих лет активно назначались по данному показанию. В настоящее время на фармацевтическом рынке появилась новая группа препаратов – прямые оральные антикоагулянты (ПОАК), которые в регистрационных исследованиях 3 фазы показали сопоставимую с варфарином эффективность в отношении профилактики тромбоэмболических осложнений [7, 11, 24, 25]. Данная группа препаратов показала также большую безопасность в отношении риска развития крупных кровотечений по сравнению с АВК. Кроме того, ПОАК отличаются большим удобством в применении нежели варфарин, так как назначаются в фиксированных дозах, не требуют мониторинга лабораторных показателей и строгих ограничений в диете. По этим причинам с 2016 г. ПОАК стали препаратами первого выбора у пациентов с ФП [1, 4].

Важную роль в терапии любого заболевания играет приверженность пациентов к лечению. В англоязычной литературе выделяют два термина, относящихся к приверженности, – adherence и persistence. Adherence отражает пра-

вильность выполнения рекомендаций врача: соблюдение режима дозирования, кратности приема, интервалов между приемами лекарственных средств и т. д. Термин «persistence» обозначает соблюдение длительности приема назначенных препаратов, т. е. отсутствие досрочного прекращения назначенной терапии по желанию пациента. В русскоязычной литературе чаще используется термин «комплаенс».

Низкая приверженность является одной из основных причин неэффективности лечения и ассоциируется с увеличением риска развития неблагоприятных исходов хронических заболеваний и, соответственно, затрат на их лечение [2]. Особенно сложно добиться высокой приверженности к профилактической терапии, так как сами пациенты не ощущают непосредственной пользы для своего здоровья от приема препаратов, а врачи зачастую не достаточно тщательно разъясняют необходимость данного вида лечения.

Согласно рекомендациям экспертов Всемирной организации здравоохранения принято выделять пять основных групп факторов, влияющих на приверженность к лечению [30].

К первой группе относятся социально-экономические факторы, например, низкий уровень образования, высокая стоимость лекарств, отсутствие социальной поддержки и т. д. Вторая группа факторов связана с организацией системы здравоохранения, например, низкая доступность или отсутствие преемственности медицинской помощи, отсутствие системы обучения пациентов с хроническими заболеваниями, высокая загруженность медицинских работников и, как следствие, нехватка времени для проведения разъяснительных бесед с пациентами. Третья группа включает факторы, связанные с особенностями течения заболевания, например, бессимптомное течение болезни обуславливает непонимание со стороны пациентов необходимости приема каких-либо препаратов,

а наличие жизнеугрожающих симптомов или высокий риск инвалидизации, напротив, способствуют лучшей приверженности. Следующая группа связана с особенностями назначенной терапии, например, сложная схема приема лекарств, большая длительность лечения, предшествующие неудачи в терапии, множество побочных эффектов у препарата и т. д. Наконец, последняя группа факторов связана с индивидуальными особенностями самого пациента, так, наличие физических проблем, например, плохого зрения или когнитивных нарушений может быть связано с нарушением режима дозирования или пропуском приема лекарств.

Таким образом, на эффективность профилактики тромбоэмболических осложнений при ФП будет оказывать влияние не только сам факт назначения антикоагулянтов, но и приверженность пациентов к их длительному приему.

Приверженность к лечению АВК в разных исследованиях варьировала от 42 до 78 % [19]. По данным крупного регистра пациентов с ФП ORBIT-AF, 10 % пациентов, которым был назначен варфарин, спустя год отказались от его приема [23]. Наиболее частыми причинами прекращения лечения были предпочтение врача (47,7 %), отказ пациента (21,1 %) и кровотечение, возникшее во время приема препарата (20,2 %). Помимо прочего, большое влияние на приверженность оказывает также и длительность терапии. Анализ Исследовательской базы данных общей врачебной практики Великобритании показал, что в течение пяти лет наблюдения приверженность к АВК постепенно снижалась: однолетняя приверженность составила 70 % с последующим падением до 50 % через два года и до 35 % через пять лет [6].

Группа ПОАК имеет предпосылки к формированию большей приверженности у пациентов, нежели АВК, в виду их выше перечисленных преимуществ. Однако различные исследования приверженности к ПОАК продемонстрировали противоречивые результаты. Так, по данным рандомизированных клинических исследований (РКИ) 3 фазы, от 18 до 35 % пациентов прекращали прием ПОАК [7, 11, 24, 25]. Но как показал метаанализ 18 РКИ, включавший в общей сложности более 100 тыс. пациентов, частота прекращения приема ПОАК при ФП статистически зна-

чимо не отличалась от таковой у варфарина и аспирина (ОР 1,01; 95 % ДИ 0,87–1,17; P = 0,92) [28]. Необходимо отметить, что результаты, полученные в РКИ, могут значительно отличаться от данных реальной клинической практики, в виду того, что в такие исследования изначально включаются мотивированные пациенты, приверженность к терапии у которых может быть выше, чем в общей популяции.

Показатели приверженности к ПОАК, по данным обсервационных исследований, варьировали от 38 до 99,7 % [6]. Причем в отношении преимущества в приверженности к какому-либо препарату из ПОАК результаты также оказались противоречивыми. С одной стороны, в нескольких исследованиях самая низкая частота прерывания терапии была у апиксабана по сравнению с обеими дозами дабигатрана и ривароксабаном [10, 20, 26]. С другой стороны, ряд исследований продемонстрировал преимущество ривароксабана в отношении приверженности [5, 8, 22]. Крупные исследования реальной клинической практики в Великобритании и США выявили значительное преимущество в приверженности к терапии ПОАК по сравнению с варфарином [12, 27].

При анализе низкой приверженности пациентов с ФП к приему антикоагулянтов можно выделить несколько основных причин. В 2015 г., по инициативе Европейской ассоциации сердечного ритма, было проведено исследование, направленное на определение информированности пациентов с ФП о риске инсульта и их отношения к антикоагулянтной терапии. Результаты исследования показали, что основными причинами отказа пациентов от приема антикоагулянтов были страх возникновения кровотечения и недооценка риска инсульта [15]. В Российском исследовании АНТЕЙ среди причин низкой приверженности к ПОАК на первый план вышла высокая стоимость терапии, а на втором и третьем месте со значительным отставанием оказались боязнь кровотечений и сомнение в необходимости приема данных препаратов [3].

Как видно из результатов исследований, важнейшей причиной отказа от приема антикоагулянтов является страх развития кровотечения. Причем страх перед данным осложнением испы-

тывают не только пациенты. По результатам систематического обзора Pugh D. и соавт., врачи испытывают чувство ответственности за развитие серьезного кровотечения у пациента, которое, как оказалось, превышает их беспокойство по поводу риска возникновения инсульта [9]. Врачи были менее склонны назначать АВК после того, как пациент перенес серьезное кровотечение, связанное с приемом антикоагулянтов. И наоборот, возникновение ишемического инсульта у нелеченного больного с ФП не увеличивало вероятность того, что врач в последующем назначит варфарин такому пациенту [16].

Однако, с позиции современных рекомендаций, высокий риск развития кровотечений не должен являться причиной отказа от назначения антикоагулянтов [4]. Факторы риска кровотечений следует разделять на модифицируемые (лабильное МНО, сопутствующий прием препаратов, повышающих риск кровотечений), потенциально модифицируемые (анемия, нарушения функции почек и печени) и не модифицируемые (возраст, инсульт или кровотечение в анамнезе) и по возможности стремиться скорректировать те из них, которые поддаются коррекции. Необходимо помнить, что хорошей альтернативой варфарину у пациентов с высоким риском геморрагических осложнений являются ПОАК. Данную информацию также важно доносить до больного. Это позволит уменьшить страхи по поводу развития осложнений и в некоторой степени оправдать высокую стоимость препаратов в глазах пациента.

Что же касается другой важной причиной отказа от антикоагулянтной терапии – недооценки риска развития инсульта, то она является прямым следствием низкой осведомленности о своей патологии у больных. По мнению экспертов Европейской ассоциации сердечного ритма, данная причина плохой приверженности хорошо поддается коррекции с помощью проведения обучающих программ с использованием

информационных буклетов, предоставления ссылок на соответствующие веб-сайты, направления в специализированные центры по работе с пациентами и т. д. [15]. Хотя, по данным того же исследования, после подробного разъяснения факторов риска и преимуществ терапии некоторое количество пациентов (12 %) все равно отказались бы от приема антикоагулянтов даже если бы они были на 100 % эффективны в профилактике инсульта.

Таким образом, на эффективность профилактики тромбоэмболических осложнений при ФП значительное влияние оказывает также хорошая приверженность пациентов к антикоагулянтной терапии. При анализе страховой базы данных США, включавшей 64 661 пациентов с ФП, было выявлено, что низкая приверженность к лечению антикоагулянтами не увеличивала риск инсульта только у тех пациентов, у которых он изначально был невысок (CHA₂DS₂-VASc 0–1) [12]. В остальных случаях относительный риск (ОР) инсульта был тем больше, чем больше баллов имели пациенты по шкале CHA₂DS₂-VASc и чем дольше был перерыв в приеме антикоагулянтов. Так, у пациентов с оценкой по CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 баллов риск инсульта возрастал более чем в 2 раза при отсутствии приема антикоагулянтов в течение 6 и более месяцев в сравнении с прерыванием лечения менее чем на 1 неделю (ОР 2,73; 95 % ДИ 1,76–4,23). А для больных с 4 и более баллами по CHA₂DS₂-VASc ОР инсульта составил 1,96 (95 % ДИ 1,48–2,60) для прерывания лечения на 1–3 месяца, 2,64 (95 % ДИ 1,93–3,61) – для прерывания лечения на 3–6 месяцев и 3,66 (95 % ДИ 2,68–5,01) – для отсутствия антикоагулянтной терапии в течение 6 и более месяцев. По этой причине следует стремиться к достижению как можно более высокой приверженности к терапии у пациентов с ФП, а не ограничиваться формальным назначением антикоагулянтов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Безопасность применения прямых оральных антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек / В. И. Петров [и др.]. – Текст : непосредственный // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2019. – Т. 15, № 4. – С. 530 – 537.
2. Моисеев, С. В. Приверженность к антикоагулянтной терапии: проблемы и пути решения / С. В. Моисеев. – Текст : непосредственный // Клиническая фармакология и терапия. – 2014. – Т. 23, № 4. – С. 23–28.

3. Приверженность к приему новых оральных антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий в реальной клинической практике (результаты исследования АНТЕЙ) / С. Ю. Марцевич [и др.]. – Текст : непосредственный // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2019. – Т. 15, № 6. – С. 864 – 872.
4. 2016 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS / P. Kirchhof [et al.]. – Direct text // Russian Journal of Cardiology. – 2017. – Vol. 7. – P. 7 – 86.
5. Adherence to non-vitamin-K-antagonist Oral Anticoagulant Medications Based on the Pharmacy Quality Alliance Measure / C. A. McHorney [et al.]. – Direct text // Curr Med Res Opin. – 2015. – Vol. 31, № 12. – P. 2167–2173.
6. Adherence to oral anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation. Focus on non-vitamin K antagonist oral anticoagulants / V. Raparelli [et al.]. – Direct text // Thromb Haemost. – 2017. – Vol. 117. – P. 209 – 218.
7. ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation / C. B. Granger [et al.]. – Direct text // N Engl J Med. – 2011. – Vol. 365. – P. 981 – 992.
8. Association Between Once- And Twice-Daily Direct Oral Anticoagulant Adherence in Nonvalvular Atrial Fibrillation Patients and Rates of Ischemic Stroke / M. J. Alberts [et al.]. – Direct text // Int J Cardiol. – 2016. – Vol. 215. – P. 11 – 13.
9. Attitudes of Physicians Regarding Anticoagulation for Atrial Fibrillation: A Systematic Review / D. Pugh [et al.]. – Direct text // Age Ageing. – 2011. – Vol. 40, № 6. – P. 675 – 683.
10. Comparison of Treatment Persistence With Different Oral Anticoagulants in Patients With Atrial Fibrillation / T. Forslund [et al.]. – Direct text // Eur J Clin Pharmacol. – 2016. – Vol. 72, № 3. – P. 329 – 338.
11. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation / R. P. Giugliano [et al.]. – Direct text // N Engl J Med. – 2013. – Vol. 369, № 22. – P. 2093 – 2104.
12. Effect of Adherence to Oral Anticoagulants on Risk of Stroke and Major Bleeding Among Patients With Atrial Fibrillation / X. Yao [et al.]. – Direct text // J Am Heart Assoc. – 2016. – Vol. 5. – № 2. – e003074.
13. Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective / M. Zoni-Berisso [et al.]. – Direct text // Clin Epidemiol. – 2014. – Vol. 6. – P. 213 – 220.
14. Global epidemiology of atrial fibrillation: An increasing epidemic and public health challenge / G. Lippi [et al.]. – Direct text // Int J Stroke. – 2019. – Vol. 0. – № 0. – P. 1 – 5.
15. How are patients with atrial fibrillation approached and informed about their risk profile and available therapies in Europe? Results of the European Heart Rhythm Association Survey / T. S. Potpara [et al.]. – Direct text // Europace. – 2015. – Vol. 17. – P. 468 – 472.
16. Impact of Adverse Events on Prescribing Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation: Matched Pair Analysis / N. K. [et al.]. – Direct text // BMJ. – 2006. – Vol. 332, № 7534. – P. 141 – 145.
17. Kamel, H. Cardioembolic Stroke / H. Kamel, J. S. Healey. – Direct text // Circ Res. – 2017. – Vol. 120, № 3. – P. 514 – 526.
18. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation / R. G. Hart [et al.]. – Direct text // Ann Intern Med. – 2007. – Vol. 146, № 12. – P. 857 – 867.
19. Nonadherence to new oral anticoagulants: a reason for concern during long-term anticoagulation? / R. A. Rodriguez [et al.]. – Direct text // J Thromb Haemost. – 2013. – Vol. 11. – P. 390 – 394.
20. Persistence of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant Use in Japanese Patients With Atrial Fibrillation: A Single-Center Observational Study / T. Shiga [et al.]. – Direct text // J Arrhythm. – 2015. – Vol. 31. – № 6. – P. 339 – 344.
21. Placebo-controlled, randomized trial of warfarin and aspirin for the prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation. The Copenhagen AFASAK study / P. Petersen [et al.]. – Direct text // Lancet. – 1989. – Vol. 1, № 8631. – P. 175–179.
22. Real-world Persistence and Adherence to Oral Anticoagulation for Stroke Risk Reduction in Patients With Atrial Fibrillation / J. Beyer-Westendorf [et al.]. – Direct text // Europace. – 2016. – Vol. 18, № 8. – P. 1150–1157.
23. Reasons for Warfarin Discontinuation in the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF) / E. C. O'Brien [et al.]. – Direct text // Am Heart J. – 2014. – Vol. 168, № 4. – P. 487 – 494.
24. RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation / S. J. Connolly [et al.]. – Direct text // N Engl J Med. – 2009. – Vol. 361. – P. 1139 – 1151.

25. ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation / M. R. Patel [et al.]. – Direct text // *N Engl J Med.* – 2011. – Vol. 365. – P. 883 – 891.
26. The Safety and Persistence of non-vitamin-K-antagonist Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation Patients Treated in a Well Structured Atrial Fibrillation Clinic / F. Al-Khalili [et al.]. – Direct text // *Curr Med Res Opin.* – 2016. – Vol. 32. – № 4. – P. 779 – 785.
27. Therapy Persistence in Newly Diagnosed Non-Valvular Atrial Fibrillation Treated With Warfarin or NOAC. A Cohort Study / C. Martinez [et al.]. – Direct text // *Thromb Haemost.* – 2016. – Vol. 115, № 1. – P. 31 – 39.
28. Treatment Discontinuations With New Oral Agents for Long-Term Anticoagulation: Insights From a Meta-Analysis of 18 Randomized Trials Including 101,801 Patients / S. Chatterjee [et al.]. – Direct text // *Mayo Clin Proc.* – 2014. – Vol. 89. – № 7. – P. 896–907.
29. Warfarin: An Inconvenient Truth / M. Gattellari [et al.]. – Direct text // *Stroke.* – 2009. – Vol. 40, № 1. – P. 5 – 7.
30. World Health Organization: Adherence to long-term therapies: evidence for action : [Website] – URL : http://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_report/en/index.html. (date of request: 25.06.2020)