Приверженность к приему новых пероральных антикоагулянтов у больных с фибрилляцией предсердий – путь к решению проблемы эффективности и безопасности лечения

Сергей Григорьевич Канорский*

Кубанский государственный медицинский университет
Россия, 350063, Краснодар, ул. Седина, 4

Фибрилляция предсердий (ФП) увеличивает риск развития инсульта, поэтому долгосрочная антикоагулянтная терапия является стандартом лечения абсолютного большинства пациентов с этой аритмией. Варианты антикоагулянтной терапии включают антагонисты витамина К, такие как варфарин, польза которых давно установлена, но имеющие ряд недостатков, а также их альтернативу – пероральные антикоагулянты – не антагонисты витамина К, рекомендуемые для лечения пациентов с ФП при умеренном или высоком риске развития инсульта. Приверженность к фармакотерапии важна для долгосрочной эффективности любых препаратов, однако в «реальном мире» у пациентов с ФП следует ожидать относительно низкие уровни приверженности к лекарственным средствам по сравнению с клиническими исследованиями. Опыт в нескольких областях терапии, включая лечение сердечно-сосудистых заболеваний, показывает, что низкая приверженность к постоянному приему лекарств – обычное явление. Однако здесь могут оказаться выгодными простые схемы дозирования, поскольку долгосрочные исходы при ФП, вероятно, будут зависеть от приверженности к лечению. Ривароксабан можно назначать в фиксированных дозах без рутинного контроля коагуляции, а исследования III фазы и реальная клиническая практика продемонстрировали его безопасность и эффективность у больных с ФП, включая пожилых людей и пациентов с сопутствующими заболеваниями. Прием перорального антикоагулянта не антагониста витамина К, в частности ривароксабана, 1 раз в день потенциально способен улучшать приверженность к терапии и результаты профилактики инсульта у пациентов с ФП.

Ключевые слова: дозирование 1 раз в день, приверженность к лечению, антикоагулянты, фибрилляция предсердий, предупреждение инсульта, ривароксабан.

Для цитирования: Канорский С.Г. Приверженность к приему новых пероральных антикоагулянтов у больных с фибрилляцией предсердий – путь к решению проблемы эффективности и безопасности лечения. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2017;13(5):684-692. DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-5-684-692

Adherence to the Use of New Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation – the Way to Solve the Problem of Efficacy and Safety of Treatment

Sergey G. Kanorskii*
Kuban State Medical University. Sedina ul. 4, Krasnodar, 350063 Russia

Atrial fibrillation (AF) increases the risk of stroke, therefore long-term anticoagulant therapy is the standard for the treatment of the absolute majority of patients with this arrhythmia. Variants of anticoagulant therapy include vitamin K antagonists, such as warfarin, whose benefits are long established, but have a number of disadvantages, as well as their alternative – non-vitamin K antagonists – oral anticoagulants, recommended for the treatment of patients with AF with moderate or high risk of stroke. Adherence to pharmacotherapy is important for the long-term effectiveness of any medication; however, in the "real world" in patients with AF relatively low levels of adherence to drugs compared with clinical studies are expected. Experience in several areas of therapy, including the treatment of cardiovascular disease, shows that a low adherence to a constant intake of medications is common. However, in this respect, simple dosing regimens may be beneficial, since long-term outcomes in AF are likely to depend on adherence to treatment. Rivaroxaban can be given in fixed doses without routine coagulation control, and phase III studies and actual clinical practice have demonstrated its safety and efficacy in patients with AF, including the elderly and patients with concomitant diseases. Taking an oral anticoagulant, not vitamin K antagonists, in particular rivaroxaban, once a day is potentially capable of improving adherence to therapy and the results of stroke prevention in patients with AF.

Keywords: once-daily dosing, adherence to treatment, anticoagulants, atrial fibrillation, stroke prevention, rivaroxaban.

For citation: Kanorskii S.G. Adherence to the Use of New Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation - the Way to Solve the Problem of Efficacy and Safety of Treatment. Rational Pharmacotherapy in Cardiology 2017;13(5):684-692. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-5-684-692

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): kanorskysg@mail.ru

Received / Поступила: 04.10.2017
Accepted / Принята в печать: 05.10.2017

Фибрилляция предсердий (ФП) – наиболее распространенная из клинически значимых аритмий, которая регистрируется примерно у 3% взрослого населения [1]. Частота выявления ФП увеличивается с возрастом при наличии артериальной гипертензии, сердечной недостаточности, ишемической болезни сердца, патологии клапанов сердца, сахарного диабета, ожирения, хронической болезни почек. Согласно прогнозам ожидается быстрое увеличение количества больных с ФП в ближайшие десятилетия [2,3]. Самым тяжелым осложнением ФП признается кардиоэмболический инсульт, ассоциирующийся с удвоением смертности и повышенным риском инвалидизации по сравнению с инсультом, не связанным с ФП [4]. Поэтому долгосрочная профилактика инсульта у пациентов с ФП признается важнейшим направлением их лечения.

Стандартом терапии для предотвращения связанного с ФП инсульта является постоянный прием антикоагулянтов [1,5,6], эффективность которых в настоящее время не вызывает сомнений. В данной статье рассматриваются преимущества пероральных антикоагулянтов, не относящихся к антагонистам витамина K (новые пероральные антикоагулянты; НОАК) у пациентов с ФП, обсуждаются проблема приверженности к лечению, предпочтения пациентов и результаты терапии при однократном или более частом ежедневном приеме лекарственных препаратов.

Профилактика инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий: баланс между пользой и риском

Польза антикоагулянтной терапии в отношении снижения риска инсульта и смертности от всех причин у больных с ФП не вызывает сомнений. Решение относительно индивидуального выбора соответствующего антикоагулянта [7] включает оценку баланса преимуществ предупреждения инсульта и риска больших кровотечений, в том числе – внутричерепного кровоизлияния. В этой связи система подсчета баллов HAS-BLED [8] – полезный инструмент для оценки риска кровотечения, в течение последних нескольких лет включавшийся в тексты рекомендаций по лечению ФП [1,5,6]. Количество баллов по HAS-BLED 3 и более указывает на высокий риск развития кровотечения, требует соблюдения осторожности и регулярного наблюдения за пациентами после инициации антикоагулянтной терапии, но не является противопоказанием к ее применению. Несмотря на увеличение риска возникновения геморрагических осложнений при применении антикоагулянтов, частота серьезных кровотечений является низкой, и польза от предотвращенных инсультов, связанных с ФП, значительно преобладает [1]. Эксперты Европейского общества кардиологов рекомендуют клиницистам проводить коррекцию модифицируемых факторов риска кровотечения у больных с ФП (неконтролируемая артериальная гипертензия, международное нормализованное отношение – МНО в целевом диапазоне менее 60% времени при лечении варфарином, прием ацетилсалициловой кислоты, нестероидных противовоспалительных препаратов, злоупотребление алкоголем), что должно снизить риск геморрагических осложнений антикоагулянтной терапии [1].

Представляет интерес проведенное в Японии исследование, которое показало значительное расхождение во мнениях между врачами и больными с ФП в отношении значимости профилактики инсульта и риска возникновения кровотечения вследствие назначенной антикоагулянтной терапии [9]. Для пациентов инвалидизирующий инсульт в 16 раз важнее небольшого клинически значимого кровотечения и в 2,6 раза важнее большого экстракраниального кровотечения. Для врачей инвалидизирующий инсульт в 2,7 раза важнее, чем небольшое клинически значимое кровотечение и столь же важен, как большое кровотечение. Результаты и выводы этого исследования, несомненно, актуальны и для нашей страны. Врачу необходимо осознавать тяжесть и необратимые последствия кардиоэмболического инсульта у больных с ФП и направлять максимум усилий на его предупреждение.

Варианты антикоагулянтной терапии при фибрилляции предсердий

В течение последних десятилетий антагонист витамина K (АВК) варфарин, применявшийся 1 раз в день (р/д), являлся стандартной терапией для долгосрочной профилактики инсульта у пациентов с ФП. Несмотря на свою эффективность, АВК имеют ряд ограничений, в том числе – непредсказуемый фармакологический профиль и узкое терапевтическое окно, что приводит к существенному риску недостаточной или чрезмерной антикоагуляции [10]. Поэтому регулярный мониторинг МНО с коррекцией дозы препарата необходим для поддержания показателя в пределах терапевтического диапазона (от 2,0 до 3,0) [11]. Такой контроль осуществляется в медицинском учреждении или с использованием системы домашнего мониторинга. Многие пациенты рассматривают данное требование как неудобное [12], следовательно, приверженность к терапии АВК может оказаться низкой. Взаимодействие АВК с пищей и другими препаратами является распространенным явлением и может повлиять на результаты лечения. Все эти возможные затруднения должны рассматриваться перед назначением АВК [11].

Значительные изменения терапевтических мероприятий для снижения риска инсульта, обусловленного ФП, произошли в последние годы. Пероральные антикоагулянты, не относящиеся к АВК, – дабигатран, ри-

вароксабан и апиксабан, по меньшей мере, не уступали варфарину в эффективности предупреждения тромбоэмболических осложнений у больных с неклапанной ФП по результатам исследований III фазы RE-LY, ROCKET AF и ARISTOTLE [13-15], и получили широкое признание и одобрение [1,5,6].

Важным преимуществом НОАК является снижение риска больших кровотечений (по сравнению с варфарином), включая внутричерепные кровоизлияния, риск которых линейно возрастает с увеличением уровня МНО более 3 [16]. При этом регистрировался повышенный риск развития желудочно-кишечных кровотечений при лечении дабигатраном или ривароксабаном в сравнении со стандартной терапией варфарином [17]. В исследовании ARISTOTLE апиксабан демонстрировал риск желудочно-кишечного кровотечения, сопоставимый со стандартным применением варфарина (относительный риск – ОР 0,89 при 95% доверительном интервале [ДИ] от 0,70 до 1,15; p=0,37) [14]. Между тем, популяция больных с ФП, участвовавших в проекте ROCKET AF (сравнение ривароксабана с варфарином), отличалась значительно более высоким риском инсульта (средний балл по шкале $CHADS_2$ 3,5) и кровотечения по сравнению с популяциями пациентов, получавших дабигатран и апиксабан в исследованиях RE-LY (средний балл по шкале $CHADS_2$ 2,1) и ARISTOTLE (средний балл по шкале $CHADS_2$ 2,1). В связи с этим прямые сравнения частоты кровотечений в трех ключевых исследованиях НОАК против варфарина не корректны. Необходимо отметить, что по результатам проспективного наблюдательного исследования ривароксабана у более 6700 пациентов с неклапанной ФП в «реальном мире» (XANTUS) частота больших желудочно-кишечных кровотечений составляла менее 1% в год [18]. Эти данные, по-видимому, отражают более низкий уровень риска в популяции участников XANTUS по сравнению с больными, включенными в ROCKET AF [15,18]. Частота развития кровотечений в XANTUS сопоставима с их частотой в ARISTOTLE, что указывает на сопоставимость данных популяций. Действующие рекомендации поддерживают НОАК как оптимальный выбор для пациентов с ФП при умеренном и высоком риске развития инсульта по CHA_2DS_2-VASc [1,5,6]. В сравнении с варфарином преимуществом НОАК является применение в фиксированных дозах без необходимости рутинного мониторинга коагуляции. Между тем режимы дозирования отдельных НОАК различаются: у больных с ФП ривароксабан применяется 1 р/д, в то время как апиксабан и дабигатран – 2 р/д.

Перед принятием решения об использовании перорального антикоагулянта на длительную перспективу необходимо выбирать препарат, обеспечивающий хорошую приверженность к лечению [19], а также имеющий доказательную базу и опыт применения, подтверждающие его эффективность и безопасность. В этой связи удобство дозирования (например, прием 1 р/д по сравнению с двумя) может играть важную роль [20]. Прием препарата 1 р/д особенно подходит пожилым пациентам. Так, согласно данным европейского реестра EORP AF, минимум одна треть больных с ФП имеет возраст старше 75 лет [21], а использование ривароксабана 1 р/д во время еды может повысить приверженность к лечению таких пациентов. У больных, которых перевели с терапии варфарином на НОАК ривароксабан, сохраняется дозирование 1 р/д, что также способствует приверженности к лечению.

Фармакологические свойства ривароксабана

Ривароксабан с высокой селективностью прямо ингибирует свободный фактор Ха, а также связанный с протромбиназой и ассоциированный с тромбом фактор Ха в зависимости от концентрации антикоагулянта. Образование тромбина предотвращается ингибированием фактора Ха, генерируемого с помощью внутренних и внешних путей коагуляции [22]. Ривароксабан быстро абсорбируется, достигая максимальной концентрации в плазме крови в течение 2-4 ч, со средними конечными периодами полураспада 5-9 ч у молодых и 11-13 ч – у пожилых людей [23]. Биодоступность ривароксабана при пероральном приеме вместе с пищей составляет 80-100% [23,24]. Ривароксабан не ингибирует или индуцирует изоформы цитохрома CYP P450, метаболизируется CYP3A4/5 и CYP2J2, а также через CYP-независимые механизмы, включая P-гликопротеин/BCRP, активно секретируется почками [23]. Ривароксабан имеет двойной путь выведения: одна треть примененной дозы удаляется из организма через почки в неизменном виде, а остальные две трети метаболизируются в печени. Приблизительно половина метаболитов затем выделяется с фекалиями, другая половина – через почки [25]. Коррекции дозы препарата в зависимости от возраста, пола или веса пациента не требуется. Ривароксабан демонстрировал предсказуемую фармакокинетику/фармакодинамику у нескольких популяций больных, что подтвердило возможность применения фиксированной дозы этого препарата без необходимости рутинного контроля коагуляции [23]. У пациентов со сниженной функцией почек клиренс ривароксабана снижается, что приводит к увеличению его экспозиции в плазме. Схема дозирования ривароксабана по 15 мг 1 р/д апробирована в проспективном исследовании, одобрена для использования у больных с ФП и умеренным снижением функции почек (клиренсом креатинина 30-49 мл/мин) [15]. Ривароксабан одобрен для использования с осторожностью у пациентов с ФП и клиренсом креатинина 15-29 мл/мин [26].

Обоснование назначения ривароксабана 1 раз в день

Для любого препарата, назначаемого 1 р/д, крайне важны доказательства достаточной биологической активности до тех пор, пока не будет принята следующая его доза. Какими данными, подтверждающими обоснованность применения ривароксабана 1 р/д, располагают фармакологи? Однократный прием ривароксабана в дозах 10 или 20 мг в исследовании у здоровых добровольцев показал, что препарат ингибировал активность фактора Ха, генерацию тромбина через внешние и внутренние пути коагуляции в течение 24 ч [27,28]. Другие данные в поддержку эффективности приема ривароксабана 1 р/д получены при анализе результатов исследования II фазы по профилактике венозных тромбоэмболий [29]. Показано, что пациенты, использовавшие антикоагулянт в суммарной дозе 20 мг/сут, не имели значительных различий экспозиции ривароксабана в течение 24 ч при приеме препарата в виде разовой дозы 20 мг каждые 24 ч или в дозе 10 мг каждые 12 ч. Таким образом, при применении ривароксабана 1 р/д он остается биологически активным в течение 24 ч и обеспечивает фармакологическое действие, аналогичное достигающемуся после приема идентичной дозы препарата, разделенной на 2 приема в день.

Клиническое применение ривароксабана 1 р/д для профилактики инсульта у больных с ФП основывалось на данных об эффективности и безопасности нескольких доз и схем использования ривароксабана в исследованиях II фазы по лечению венозной тромбоэмболии [30,31]. В этих работах ривароксабан назначался 1 р/д по 20, 30 и 40 мг, а также 2 р/д по 10, 20 и 30 мг. Минимальная из перечисленных суточная доза (20 мг) ривароксабана представлялась имеющей оптимальный баланс эффективности и безопасности при лечении больных пожилого возраста с сопутствующей патологией, была избрана в качестве основной в исследовании III фазы по профилактике инсульта у пациентов с ФП [32]. При этом учитывались демографические данные, отражающие характеристики типичной популяции больных с ФП [33].

Рандомизированное исследование III фазы с применением ривароксабана для профилактики инсульта у пациентов с неклапанной ФП (ROCKET AF) проводилось с участием больных, имевших умеренный и высокий риск развития инсульта (число баллов по $CHADS_2$ 2 и более) [15]. В этом крупном (n=14264) проекте показано, что ривароксабан в дозе 20 мг 1 р/д или 15 мг 1 р/д у пациентов с клиренсом креатинина 30-49 мл/мин не уступал варфарину в отношении снижения риска развития инсульта или системной эмболии (ОР 0,79 при 95% ДИ от 0,66 до 0,96; p<0,001 для гипотезы о не меньшей эффективности ривароксабана). В то же время проведенное лечение ривароксабаном ассоциировалось со значительным (на 21%; p=0,01 для гипотезы о большей эффективности ривароксабана) снижением риска инсульта или системной эмболии по сравнению с варфарином. Частота больших кровотечений у получавших ривароксабан оказалась подобной, отмечавшейся при приеме варфарина. При этом риск внутричерепного кровоизлияния и смертельного кровотечения в группе ривароксабана был значительно меньшим по сравнению с группой варфарина [15].

Использование ривароксабана у больных с фибрилляцией предсердий в клинической практике

Клинический опыт применения ривароксабана быстро растет. Ривароксабан имеет самый широкий перечень показаний из доступных НОАК, демонстрируя эффективность и безопасность у широкого спектра пациентов. Кроме того, субанализы исследования ROCKET AF установили благоприятные соотношения эффективности и безопасности ривароксабана в нескольких подгруппах больных с ФП. К ним относятся не принимавшие и принимавшие АВК [34], пациенты в возрасте 75 лет и старше [35], больные сахарным диабетом [36], с заболеваниями периферических артерий [37], с сердечной недостаточностью [38], с умеренным снижением функции почек (клиренс креатинина 30-49 мл/мин) [39], перенесшие инсульт/транзиторную ишемическую атаку [40] или инфаркт миокарда [41], подвергавшиеся кардиоверсии или абляции ФП [42]. В этих подгруппах результаты применения ривароксабана в сравнении с варфарином существенно не отличались от полученных в общей популяции участников ROCKET AF, несмотря на наличие у них более высокого риска ишемических и геморрагических осложнений.

Данные реальной клинической практики подтверждают эффективность и хороший профиль безопасности ривароксабана, который демонстрирует значительно более высокие показатели приверженности к лечению в сравнении с варфарином [43]. В Дрезденском регистре применения НОАК у больных с ФП большие кровотечения при приеме ривароксабана 1 р/д развивались с частотой 3,1% в год [44], а 81,5% пациентов продолжали лечение этим антикоагулянтом при среднем периоде наблюдения 544 дня [45].

Весьма интересны результаты проекта XANTUS – первого и на сегодняшний день единственного международного проспективного неинтервенционного исследования применения НОАК в реальной клинической практике для профилактики инсульта у пациентов с ФП [18]. В этом исследовании участвовали больные с неклапанной ФП (n=6784) из 311 центров Европы, Из-

раиля и Канады, которые недавно начали принимать ривароксабан по 20 мг (или 15 мг) 1 р/д. Наблюдение за ними продолжалось в течение 1 года и минимум 30 дней после прекращения постоянного приема антикоагулянта. Средний возраст пациентов составлял 71,5 года (в 37,2% случаев их возраст превышал 75 лет); 59,2% были мужчинами; средний балл $CHADS_2$ составлял 2,0, а средний показатель CHA_2DS_2-VASc – 3,4. В анамнезе у 19% больных имелись инсульт, системная эмболия вне центральной нервной системы или транзиторная ишемическая атака.

В XANTUS 80% пациентов продолжали прием ривароксабана через 1 год, что, несомненно, указывает на высокую безопасность и удобство приема препарата. В период наблюдения у 128 больных развивались большие кровотечения (согласно определению Международного общества по тромбозу и гемостазу), что соответствовало 2,1% в год. Отмечалось 12 случаев смертельного кровотечения (0,2% в год), 26 внутричерепных кровотечений (0,4% в год), 43 кровотечения в критический орган (0,7% в год) и 52 больших желудочно-кишечных кровотечения (0,9% в год). Зарегистрировано 118 смертей от всех причин (1,9% в год), 108 тромбоэмболических событий – инсульт, системная эмболия, транзиторная ишемическая атака и инфаркт миокарда (1,8% в год) и 51 случай инсульта/системной эмболии (0,8% в год). По сравнению с ROCKET AF в XANTUS оказались ниже ежегодная частота больших кровотечений (2,1 против 3,6% в год) и инсульта/системной эмболии (0,8 против 2,1% в год), а ежегодное число случаев смертельного, внутричерепного кровотечения и кровотечения в критический орган было сходным. Большие кровотечения из желудочно-кишечного тракта также реже встречались в XANTUS, чем в ROCKET AF (0,9 против 2,0% в год) [46].

У участников проекта XANTUS отмечалось значительное увеличение риска больших кровотечений при злоупотреблении алкоголем (ОР 2,37 при 95% ДИ от 1,24 до 4,53; p=0,009), неконтролируемой артериальной гипертензии (ОР 1,79 при 95% ДИ от 1,05 до 3,05; p=0,034), приеме антитромбоцитарных средств, нестероидных противовоспалительных препаратов или парацетамола (ОР 1,80 при 95% ДИ от 1,24 до 2,61; p=0,002) [18]. Согласно актуальным рекомендациям Европейского общества кардиологов от 2016 г. коррекция этих модифицируемых факторов риска должна обеспечивать дальнейшее уменьшение риска геморрагических осложнений при лечении больных с ФП ривароксабаном в клинической практике.

Необходимо отметить, что в ROCKET AF включались пациенты с более высоким риском инсульта (средний балл $CHADS_2$ 3,5, у 55% пациентов имелись инсульт/транзиторная ишемическая атака в анамнезе), чем у участников XANTUS, что объясняет различия результатов двух этих исследований. Итоги XANTUS подтвердили не только возможность длительного непрерывного приема ривароксабана 1 р/д в рутинной клинической практике, но также низкую частоту инсульта и большого кровотечения при таком лечении у широкого круга пациентов с ФП в «реальном мире».

Приверженность к длительной антикоагулянтной терапии

Приверженность к лекарственным средствам, определяемая как степень добровольного соблюдения пациентом режима приема препарата, назначенного врачом, является ключевым компонентом эффективности любой терапии, особенно той, которая используется для улучшения отдаленных клинических исходов. К сожалению, у пациентов, получивших рекомендации неопределенно долго принимать сердечно-сосудистые препараты, низкая приверженность к лечению обычно не зависит от типа терапии или популяции населения [19]. Даже если пациенты полностью осознают преимущества лечения, высокая приверженность не гарантируется. Частота приемов препарата в день, размер таблеток и забывчивость являются одними из причин низкой приверженности, а типичные показатели приверженности к лекарственным средствам могут составлять менее 50% [47]. Хотя известно, что эффективность варфарина тесно связана с поддержанием МНО в терапевтическом диапазоне, данные реальной клинической практики свидетельствуют о низком качестве лечения этим препаратом. Так, более двух третей пациентов с ФП и высоким риском инсульта на фоне лечения варфарином находились вне терапевтического диапазона МНО при развитии инсульта [10]. Для больных, принимающих варфарин, потребность в посещении клиники и мониторинг МНО часто рассматриваются как относительно выгодные для приверженности [19], но многие пациенты считают необходимость регулярного мониторирования коагуляции неудобством, а некоторые амбулаторные больные вообще не имеют возможности посещать соответствующую клинику. Кроме того, на значение МНО могут влиять пищевые или лекарственные взаимодействия, не зависящие от приверженности к ежедневному режиму дозирования [1].

Пациенты с ФП в клинических исследованиях НОАК, как правило, высоко мотивированы и поощряются к приему лекарств, но показатели приверженности в реальной клинической практике могут оказаться значительно ниже [48]. У больных с ФП, которым на длительный срок назначены антикоагулянты, постоянное соблюдение режима терапии НОАК чрезвычайно важно для достижения желаемых клинических исходов. Учет предпочтений пациентов при выборе способов лечения и мониторинга является важным фак-

тором успеха [49]. Согласно действующим рекомендациям обсуждать предпочтения при выборе препаратов [1,5,6] с больными с ФП, которым показана антикоагулянтная терапия, следует до начала лечения. Поскольку долгосрочные исходы терапии пациентов с ФП, вероятно, будут зависеть от различий в приверженности к различным режимам приема пероральных антикоагулянтов, важно оценить предпочтение и возможное влияние препаратов на исходы при их приеме 1 или 2 р/д. Сообщалось о том, что больные с ФП, принимавшие ривароксабан, отличались значительно более высоким уровнем приверженности (частоты регулярного соблюдения назначенного режима повторного приема препаратов) в течение 3-х и 6-месячных периодов наблюдения по сравнению с показателями при лечении варфарином – 84,5 против 75,6% и 81,5 против 68,3%, соответственно (p<0,0001 для обоих сравнений) [43]. По данным ретроспективного когортного анализа антикоагулянтной терапии в США, включавшего более 32000 пациентов с ФП, получавших ривароксабан или варфарин, первый из препаратов больные чаще принимали без длительных перерывов и реже отказывались от лечения по сравнению с приемом варфарина [50]. В другом исследовании, также проведенном в США, снова было показано, что в первые 200 дней антикоагулянтной терапии 17356 пациентов с ФП показатели прекращения приема НОАК оказались ниже, чем при лечении варфарином [51].

Однократный прием против двух- и многократного приема препаратов

Нередкой причиной неверного приема препаратов является ошибочное понимание больными рекомендаций по дозированию лекарственных средств. Как и следовало ожидать, в случаях назначения простейших схем лечения отмечалась наилучшая степень понимания пациентом режима терапии [52], но она снижалась по мере увеличения количества доз в день и числа принимаемых препаратов. Оказалось, что пациенты часто не принимают лекарства 2 р/д со стандартными интервалами, и временной интервал между пероральными дозами может варьироваться от 1 до 18 ч [53]. При антикоагулянтной терапии это может являться критичным, поскольку концентрации действующего вещества в плазме могут значительно изменяться в течение суток. У многих больных создавались более высокие пиковые и более низкие минимальные концентрации в плазме по сравнению с теми, которые ожидались при соблюдении стандартного 12-часового интервала [54].

В целом данные из всех областей фармакотерапии показывают, что более простые схемы с менее частым режимом дозирования ассоциируются с большей приверженностью к лечению [55-58]. Данные систематического обзора литературы о приверженности к лекарственной терапии при различных заболеваниях показали, что при однократном назначении препаратов отмечаются самые высокие показатели приверженности в отношении факта приема, соблюдения дозы и времени ее приема по сравнению с множественным дозированием [55]. Общие показатели приверженности к приему таблеток оказались подобными во всех исследованных областях терапии. У пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями установлено, что в целом режим дозирования 1 р/д ассоциировался со статистически значимым увеличением приверженности на 16% по сравнению с режимом дозирования 2 р/д [56]. В другом аналогичном исследовании показано, что однократная доза обеспечивает значительно лучшую приверженность к лечению, чем двукратная при использовании нескольких способов терапии (p<0,01), включая гипогликемические, гиполипидемические и антитромбоцитарные средства [57]. Приверженность к приему препарата 1 р/д лучше, независимо от способа ее оценки: путем подсчета извлечений таблетки из упаковки, количества дней, в течение которых соблюдался режим дозирования или соблюдения сроков приема, близких к рекомендованным интервалам между введениями [57]. У пациентов, перенесших венозную тромбоэмболию, приверженность к длительному лечению гипогликемическими или антигипертензивными препаратами при однократном приеме в сутки оказалась значительно выше (на 39-61%; p<0,001), чем при двукратном, не зависела от способа ее оценки [58].

Предпочтение больного является важным фактором при выборе для лечения препарата с менее частым режимом дозирования, поскольку общее количество принимаемых таблеток влияет на приверженность к терапии [59]. Опрос более 1000 пациентов с ФП в пяти европейских странах (Франция, Германия, Италия, Испания и Великобритания), получавших в среднем по 6 препаратов, проводился с целью оценки удовлетворенности лечением [49]. В Италии, Испании и Великобритании больные в большей степени (63,8-77,9%) одобряли устранение контроля коагуляции при переводе на НОАК, хотя аналогичный показатель в Германии (47,5%) и во Франции (49,0%) оказался ниже. Подавляющее большинство (около 81%) опрошенных предпочитали принимать лекарственные средства 1 р/д и только 7,6% – 2 р/д. Во всех странах больные с ФП сообщали, что режим приема препаратов 1 р/д облегчал выполнение назначений врача. Коморбидность пациента, несомненно, косвенно влияет на приверженность к фармакотерапии из-за возрастающей сложности схемы лечения [60]. Предполагается, что полифармация, определяемая как назначение пяти или более препаратов одновременно для терапии различных заболеваний, снижает приверженность к лечению

[61]. Необходимо отметить, что полифармация широко распространена среди больных с ФП и ассоциируется с худшими клиническими исходами [62].

В американском исследовании среди пациентов, которым предполагалось назначение антикоагулянтов или которые уже принимали антикоагулянты, показано, что большинство из них предпочли бы активно участвовать в принятии решений о выборе антикоагулянта [63]. Врачи склонны полагать, что выбирают антикоагулянт совместно с больными, в то время как пациенты считают, что врач часто сам выбирает для них лекарство [64]. Можно думать, что совместное решение врача и пациента приведет к выбору антикоагулянтной терапии, обеспечивающей высокую приверженность к лечению и улучшение клинических исходов.

Согласно данным регистра, проведенного в Германии у пациентов с ФП, терапия НОАК эффективна и хорошо переносится, ассоциируется с низким риском сердечно-сосудистых осложнений и больших кровотечений. Анализ результатов регистра показал, что 86% больных продолжили терапию ривароксабаном [45]. В проспективном исследовании XANTUS ривароксабан 1 р/д в течение 1 года наблюдения продолжали принимать 80% пациентов [18].

Отказ от антикоагулянтной терапии у больных с ФП вызывает озабоченность, поскольку длительное эффективное снижение риска кардиоэмболического инсульта зависит от приверженности к терапии [65]. В этой связи большой интерес представляют результаты исследования C.A. McHorney и соавт. [66], недавно представленные на 66-й ежегодной научной сессии American College of Cardiology. Авторы работы проанализировали длительность терапии различными пероральными антикоагулянтами в реальной клинической практике у пациентов с неклапанной ФП. В анализ были включены больные, получавшие ривароксабан (n=13645), апиксабан (n=6304), дабигатран (n=3360) и варфарин (n=13366), из базы данных IMS Health Real-World Data Adjudicated Claims. Доля пациентов, продолжавших прием ривароксабана через 3, 6, 9 и 12 мес, оказалась выше, а вероятность прекращения лечения этим препаратом в любые сроки – значительно ниже, чем при приеме апиксабана, дабигатрана или варфарина. Результаты анализа дополняют имеющиеся данные о более высокой приверженности к терапии ривароксабаном 1 р/д по сравнению с терапией дабигатраном или апиксабаном, которые назначают 2 р/д. Этот факт имеет большое значение для пациентов с ФП, так как более высокая приверженность к лечению способствует адекватной антикоагуляции и профилактике инсульта.

Заключение

Приверженность к постоянному приему лекарств в различных областях терапии, включая сердечно-сосудистые заболевания, улучшается при их назначении 1 р/д по сравнению с режимами, требующими более частых ежедневных приемов препаратов. Простые схемы дозирования в наибольшей степени подходят пациентам с хроническими заболеваниями, требующими комбинированной фармакотерапии. Предполагается, что по сравнению с дозировкой 2 р/д, прием антикоагулянта 1 р/д способен улучшать приверженность к лечению с целью профилактики инсульта у больных с ФП.

Прием ривароксабана 1 р/д по сравнению с варфарином представляет собой хорошо изученный и удобный вариант терапии для профилактики инсульта у пациентов с неклапанной ФП. Ожидается, что дозировка ривароксабана 1 р/д, обеспечивающая высокую приверженность к терапии, способна привести к улучшению результатов лечения пациентов с целью долгосрочного предупреждения инсультов, связанных с ФП. Учитывая лучшие исходы у больных с ФП при приеме НОАК, можно надеяться на дополнительные выгоды для бюджетов здравоохранения при оказании современной медицинской помощи стареющему населению нашей планеты.

Конфликт интересов. Чтение лекций для Астра-Зенека, Байер, Пфайзер, Сервье, Такеда; написание статей для Астра-Зенека, Байер, Сервье; участие в исследованиях Астра-Зенека, Бристол Майерс Сквибб.

Disclosures. Sergey Kanorskii is a lecturer for AstraZeneca, Bayer, Servier, Pfizer, Takeda; writes articles for AstraZeneca, Bayer, Servier; participates in the AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb researches.

References / Литература

1. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D. et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. Eur Heart J. 2016;37(38):2893-962. doi: 10.1093/eurheartj/ehw210
2. Lane D.A., Skjøth F., Lip G.Y.H. et al. Temporal Trends in Incidence, Prevalence, and Mortality of Atrial Fibrillation in Primary Care. J Am Heart Assoc. 2017;6(5). doi: 10.1161/JAHA.116.005155.
3. Benjamin E.J., Blaha M.J., Chiuve S.E. et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2017 Update: A Report From the American Heart Association. Circulation. 2017;135(10):e146-603. doi: 10.1161/CIR.0000000000000485.
4. Marini C., De Santis F., Sacco S. et al. Contribution of atrial fibrillation to incidence and outcome of ischemic stroke: results from a population-based study. Stroke. 2005;36(6):1115-9. doi: 10.1161/01.STR.0000166053.83476.4a
5. Verma A., Cairns J.A., Mitchell L.B. et al. 2014 focused update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the management of atrial fibrillation. Can J Cardiol. 2014;30(10):1114-30. doi: 10.1016/j.cjca.2014.08.001.
6. January C.T., Wann L.S., Alpert J.S. et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society. Circulation. 2014;130(23):e199-267. doi: 10.1161/CIR.0000000000000041.
7. Ghannam M., Chugh A. Indications and appropriate selection of novel oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. Heart. 2017;103(14):1129-37. doi: 10.1136/heartjnl-2014-307030.
8. Pisters R., Lane D.A., Nieuwlaat R. et al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. Chest. 2010;138(5):1093-100. doi: 10.1378/chest.10-0134.

9. Okumura K., Inoue H., Yasaka M. et al. Japanese patients' and physicians' preferences for anticoagulant use in atrial fibrillation: results from a discrete-choice experiment. J Health Econ Outcomes Res. 2015;2:207-20.
10. Gladstone D.J., Bui E., Fang J. et al. Potentially preventable strokes in high-risk patients with atrial fibrillation who are not adequately anticoagulated. Stroke. 2009;40(1):235-40. doi: 10.1161/STROKEAHA.108.516344.
11. Durrant J., Lip G.Y., Lane D.A. Stroke risk stratification scores in atrial fibrillation: current recommendations for clinical practice and future perspectives. Expert Rev Cardiovasc Ther. 2013;11(1):77-90. doi: 10.1586/erc.12.161.
12. Lip G.Y., Tse H.F. Management of atrial fibrillation. Lancet. 2007;370(9587):604-18. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61300-2
13. Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S. et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2009;361(12):1139-51. doi: 10.1056/NEJMoa0905561.
14. Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J.J. et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011;365(11):981-92. doi: 10.1056/NEJMoa1107039.
15. Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J. et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011;365(10):883-91. doi: 10.1056/NEJMoa1009638.
16. Amouyel P., Mismetti P., Langkilde L.K. et al. INR variability in atrial fibrillation: a risk model for cerebrovascular events. Eur J Intern Med. 2009;20(1):63-9. doi: 10.1016/j.ejim.2008.04.005.
17. Holster I.L., Valkhoff V.E., Kuipers E.J., Tjwa E.T. New oral anticoagulants increase risk for gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis. Gastroenterology. 2013;145(1):105-12. doi: 10.1053/j.gastro.2013.02.041
18. Camm A.J., Amarenco P., Haas S. et al. XANTUS: a real-world, prospective, observational study of patients treated with rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation. Eur Heart J. 2016;37(14):1145-53. doi: 10.1093/eurheartj/ehv466.
19. Ten Cate H. et al. New oral anticoagulants: discussion on monitoring and adherence should start now! Thromb J. 2013;11(1):8. doi: 10.1186/1477-9560-11-8.
20. Claxton A.J., Cramer J., Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. Clin Ther. 2001;23(8):1296-310. doi: 10.1016/S0149-2918(01)80109-0
21. Boriani G., Laroche C., Diemberger I. et al. Asymptomatic atrial fibrillation: clinical correlates, management, and outcomes in the EORP-AF Pilot General Registry. Am J Med. 2015;128(5):509-18. doi: 10.1016/j.amjmed.2014.11.026.
22. Perzborn E., Roehrig S., Straub A. et al. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Kubitza%20D%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21164526The discovery and development of rivaroxaban, an oral, direct factor Xa inhibitor. Nat Rev Drug Discov. 2011;10(1):61-75. doi: 10.1038/nrd3185.
23. Mueck W., Stampfuss J., Kubitza D., Becka M. Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of rivaroxaban. Clin Pharmacokinet. 2014;53(1):1-16. doi: 10.1007/s40262-013-0100-7.
24. Stampfuss J., Kubitza D., Becka M., Mueck W. The effect of food on the absorption and pharmacokinetics of rivaroxaban. Int J Clin Pharmacol Ther. 2013;51(7):549-61. doi: 10.5414/CP201812.
25. Weinz C., Schwarz T., Kubitza D. et al. Metabolism and excretion of rivaroxaban, an oral, direct factor Xa inhibitor, in rats, dogs, and humans. Drug Metab Dispos. 2009;37(5):1056-64. doi: 10.1124/dmd.108.025569
26. Kubitza D., Becka M., Mueck W. et al. Effects of renal impairment on the pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety of rivaroxaban, an oral, direct Factor Xa inhibitor. Br J Clin Pharmacol. 2010;70(5):703-12. doi: 10.1111/j.1365-2125.2010.03753.x.
27. Kubitza D., Becka M., Voith B. et al. Safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of single doses of BAY 59-7939, an oral, direct factor Xa inhibitor. Clin Pharmacol Ther. 2005;78(4):412-21. doi: 10.1016/j.clpt.2005.06.011
28. Graff J., von Hentig N., Misselwitz F. et al. Effects of the oral, direct factor xa inhibitor rivaroxaban on platelet-induced thrombin generation and prothrombinase activity. J Clin Pharmacol. 2007;47(11):1398-407. doi: 10.1177/0091270007302952
29. Mueck W., Borris L.C., Dahl O.E. et al. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of once- and twice-daily rivaroxaban for the prevention of venous thromboembolism in patients undergoing total hip replacement. Thromb Haemost. 2008;100(3):453-61. doi: 10.1160/TH07-12-0714
30. Agnelli G., Gallus A., Goldhaber S.Z. et al. Treatment of proximal deep-vein thrombosis with the oral direct factor Xa inhibitor rivaroxaban (BAY 59-7939): the ODIXa-DVT (Oral Direct Factor Xa Inhibitor BAY 59-7939 in Patients With Acute Symptomatic Deep-Vein Thrombosis) study. Circulation. 2007;116(2):180-7. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.668020
31. Buller H.R., Lensing A.W., Prins M.H. et al. A dose-ranging study evaluating once-daily oral administration of the factor Xa inhibitor rivaroxaban in the treatment of patients with acute symptomatic deep vein thrombosis: the Einstein-DVT Dose-Ranging Study. Blood. 2008;112(6):2242-7. doi: 10.1182/blood-2008-05-160143.
32. ROCKET AF Study Investigators. Rivaroxaban-once daily, oral, direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation: rationale and design of the ROCKET AF study. Am Heart J 2010;159(3):340-7. doi: 10.1016/j.ahj.2009.11.025.
33. Mueck W., Lensing A.W., Agnelli G. et al. Rivaroxaban: population pharmacokinetic analyses in patients treated for acute deep-vein thrombosis and exposure simulations in patients with atrial fibrillation treated for stroke prevention. Clin Pharmacokinet. 2011;50(10):675-86. doi: 10.2165/11595320-000000000-00000.
34. Mahaffey K.W., Wojdyla D., Hankey G.J. et al. Clinical outcomes with rivaroxaban in patients transitioned from vitamin K antagonist therapy: a subgroup analysis of a randomized trial. Ann Intern Med. 2013;158(12):861-8. doi: 10.7326/0003-4819-158-12-201306180-00003.
35. Halperin J.L., Hankey G.J., Wojdyla D.M. et al. Efficacy and safety of rivaroxaban compared with warfarin among elderly patients with nonvalvular atrial fibrillation in the Rivaroxaban Once Daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared With Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF). Circulation. 2014;130(2):138-46. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005008.
36. Bansilal S., Bloomgarden Z., Halperin J.L. et al. Efficacy and safety of rivaroxaban in patients with diabetes and nonvalvular atrial fibrillation: the Rivaroxaban Once-daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF Trial). Am Heart J. 2015;170(4):675-682. doi: 10.1016/j.ahj.2015.07.006.
37. Jones W.S., Hellkamp A.S., Halperin J. et al. Efficacy and safety of rivaroxaban compared with warfarin in patients with peripheral artery disease and non-valvular atrial fibrillation: insights from ROCKET AF. Eur Heart J. 2014;35(4):242-9. doi: 10.1093/eurheartj/eht492.
38. van Diepen S., Hellkamp A.S., Patel M.R. et al. Efficacy and safety of rivaroxaban in patients with heart failure and nonvalvular atrial fibrillation: insights from ROCKET AF. Circ Heart Fail. 2013;6(4):740-7. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000212.
39. Fox K.A., Piccini J.P., Wojdyla D. et al. Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate renal impairment. Eur Heart J. 2011;32(19):2387-94. doi: 10.1093/eurheartj/ehr342.
40. Hankey G.J., Patel M.R., Stevens S.R. et al. Rivaroxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a subgroup analysis of ROCKET AF. Lancet Neurol. 2012;11(4):315-22. doi: 10.1016/S1474-4422(12)70042-X.
41. Mahaffey K.W., Stevens S.R., White H.D. et al. Ischaemic cardiac outcomes in patients with atrial fibrillation treated with vitamin K antagonism or factor Xa inhibition: results from the ROCKET AF trial. Eur Heart J. 2014;35(4):233-41. doi: 10.1093/eurheartj/eht428.
42. Piccini J.P., Stevens S.R., Lokhnygina Y. et al. Outcomes after cardioversion and atrial fibrillation ablation in patients treated with rivaroxaban and warfarin in the ROCKET AF trial. J Am Coll Cardiol. 2013;61(19):1998-2006. doi: 10.1016/j.jacc.2013.02.025.
43. LalibertO F., Cloutier M., Nelson W.W. et al. Real-world comparative effectiveness and safety of rivaroxaban and warfarin in nonvalvular atrial fibrillation patients. Curr Med Res Opin. 2014;30(7):1317-25. doi: 10.1185/03007995.2014.907140.
44. Beyer-Westendorf J., Förster K., Pannach S. et al. Rates, management, and outcome of rivaroxaban bleeding in daily care: results from the Dresden NOAC registry. Blood. 2014;124(6):955-62. doi: 10.1182/blood-2014-03-563577
45. Beyer-Westendorf J., Förster K., Ebertz F. et al. Drug persistence with rivaroxaban therapy in atrial fibrillation patients-results from the Dresden non-interventional oral anticoagulation registry. Europace. 2015;17(4):530-8. doi: 10.1093/europace/euu319.
46. Nessel C., Mahaffey K., Piccini J. et al. Incidence and outcomes of gastrointestinal hemorrhage in patients with atrial fibrillation treated with rivaroxaban or warfarin: results from the ROCKETAF trial. Chest. 2012;142:84A.
47. Glasziou P., Haynes B. The paths from research to improved health outcomes. Evid Based Med. 2005;10:36-8. doi: 10.1136/ebn.8.2.36
48. Tsai K., Erickson S.C., Yang J. et al. Adherence, persistence, and switching patterns of dabigatran etexilate. Am J Manag Care. 2013;19(9):e325-32.
49. Bakhai A., Sandberg A., Mittendorf T. et al. Patient perspective on the management of atrial fibrillation in five European countries. BMC Cardiovasc Disord. 2013;13:108. doi: 10.1186/1471-2261-13-108.
50. Nelson W.W., Song X., Coleman C.I. et al. Medication persistence and discontinuation of rivaroxaban versus warfarin among patients with non-valvular atrial fibrillation. Curr Med Res Opin. 2014;30(12):2461-9. doi: 10.1185/03007995.2014.933577
51. Kachroo S., Hamilton M., Liu X. et al. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Pan%20X%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26799200 Oral anticoagulant discontinuation in patients with nonvalvular atrial fibrillation. Am J Manag Care. 2016;22(1):e1-8.
52. Davis T.C., Wolf M.S., Bass P.F. 3rd et al. Literacy and misunderstanding prescription drug labels. Ann Intern Med. 2006;145(12):887-94. doi: 10.7326/0003-4819-145-12-200612190-00144
53. Wolf M.S., Curtis L.M., Waite K. et al. Helping patients simplify and safely use complex prescription regimens. Arch Intern Med. 2011;171(4):300-5. doi: 10.1001/archinternmed.2011.39.
54. Clemens A., Haertter S., Friedman J. et al. Twice daily dosing of dabigatran for stroke prevention in atrial fibrillation: a pharmacokinetic justification. Curr Med Res Opin. 2012;28(2):195-201. doi: 10.1185/03007995.2011.654109
55. Claxton A.J., Cramer J., Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. Clin Ther. 2001;23(8):1296-310. doi: 10.1016/S0149-2918(01)80109-0
56. Bae J.P., Dobesh P.P., Klepser D.G. et al. Adherence and dosing frequency of common medications for cardiovascular patients. Am J Manag Care. 2012;18(3):139-46.
57. Coleman C.I., Roberts M.S., Sobieraj D.M. 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.
58. Laliberté F., Bookhart B.K., Nelson W.W. et al. Impact of once-daily versus twice-daily dosing frequency on adherence to chronic medications among patients with venous thromboembolism. Patient. 2013;6(3):213-24. doi: 10.1007/s40271-013-0020-5.
59. Benner J.S., Chapman R.H., Petrilla A.A. et al. Association between prescription burden and medication adherence in patients initiating antihypertensive and lipid-lowering therapy. Am J Health Syst Pharm. 2009;66(16):1471-7. doi: 10.1007/s40520-015-0435-z
60. Giardini A., Martin M.T., Cahir C. et al. Toward appropriate criteria in medication adherence assessment in older persons: Position Paper. Aging Clin Exp Res. 2016;28(3):371-81. doi:
61. Mohammed S., Arabi A., El-Menyar A. et al. Impact of Polypharmacy on Adherence to Evidence-Based Medication in Patients who Underwent Percutaneous Coronary Intervention. Curr Vasc Pharmacol. 2016;14(4):388-93. doi: 10.2174/1570161113666151030105805

62. Proietti M., Raparelli V., Olshansky B., Lip G.Y. Polypharmacy and major adverse events in atrial fibrillation: observations from the AFFIRM trial. Clin Res Cardiol. 2016;105(5):412-20. doi: 10.1007/s00392-015-0936-y.
63. Palacio A.M., Kirolos I., Tamariz L. Patient values and preferences when choosing anticoagulants. Patient Prefer Adherence. 2015;9:133-8. doi: doi: 10.2147/PPA.S64295.
64. Borg Xuereb C., Shaw R.L., Lane D.A. Patients' and physicians' experiences of atrial fibrillation consultations and anticoagulation decision-making: A multi-perspective IPA design. Psychol Health. 2016;31(4):436-55. doi: 10.1080/08870446.2015.1116534.
65. Raparelli V., Proietti M., Cangemi R. et al. Adherence to oral anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation. Focus on non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. Thromb Haemost. 2017;117(2):209-18. doi: 10.1160/TH16-10-0757.
66. McHorney C.A., Ashton V., Laliberte F. et al. Rivaroxaban users have significantly less treatment discontinuation compared with users of other oral anticoagulants in non-valvular atrial fibrillation. American College of Cardiology Conference 2017, Washington, DC, USA, 17-19 March 2017; Poster 1252-306. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Lefebvre%20P%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23857628https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Bailey%20SC%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21357804https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Thompson%20JA%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=17135578

About the Author:
Sergey G. Kanorskii *– MD, PhD, Professor, Head of Chair of Therapy №2, Kuban State Medical University*

Сведения об авторе:
Канорский Сергей Григорьевич *– д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии №2 факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов, Кубанский ГМУ*