

Основные факторы приверженности к приему новых оральных антикоагулянтов и ее динамика у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий в рамках амбулаторного регистра: результаты исследования АНТЕЙ

Лукина Ю. В., Кутишенко Н. П., Толпыгина С. Н., Воронина В. П., Дмитриева Н. А., Лерман О. В., Комкова Н. А., Загребельный А. В., Марцевич С. Ю., Драпкина О. М.
ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины”
Минздрава России. Москва, Россия

Цель. Оценить изменения приверженности к терапии новыми оральными антикоагулянтами (НОАК) или варфарином, а также факторы, влияющие на приверженность, у больных неклапанной фибрилляцией предсердий (ФП) на разных этапах лечения этими препаратами.

Материал и методы. В исследование был включен 201 пациент (58,7% мужчин) с неклапанной ФП из амбулаторного регистра ПРОФИЛЬ (регистр специализированного кардиологического подразделения научного центра). Средний возраст пациентов $71,1 \pm 8,7$ лет. Протокол исследования предусматривал визит включения (В0), визит 6 мес. наблюдения (В1) и телефонный контакт через 1 год после В0 (ТК). Всем больным во время В0 был рекомендован прием одного из НОАК; с визита В1 при отказе больного от приема назначенного препарата мог быть рекомендован другой НОАК или варфарин. С помощью шкалы приверженности Национального общества доказательной фармакотерапии (НОДФ) определялась приверженность к приему НОАК/оральных антикоагулянтов (ОАК). Применялась градация приверженности к лечению на 4 категории: 1) полностью приверженные 2) частично приверженные; 3) частично неприверженные и 4) полностью неприверженные; и дихотомическая градация на полностью приверженных и неприверженных больных.

Результаты. Из 201 пациента на визит В1 пришли 200 чел., ТК состоялся со 197 больными; 4 чел. за время исследования умерли. По шкале приверженности НОДФ к В1 77,5% пациентов были полностью приверженными к НОАК, 2,5% — частично привержены, 3,5% — частично не привержены, 16,5% — полностью не привержены. К ТК 80,2% пациентов были полностью привержены к терапии ОАК, 3,0% — частично привержены, 14,2% — были частично не привержены, а 7,6% пациентов — полностью не привержены. На всех этапах лечения сохраняли свою значимость следующие факторы, ассоциированные с повышением приверженности: статус никогда не курившего, предшествующий опыт приема НОАК, отсутствие нежелательных явлений (НЯ) фармакотерапии в анамнезе. Коморбидность и наличие в анамнезе кровотечений при приеме ОАК ассоциируются с более высокой вероятностью отказа пациента от начала лечения и с нарушением режима приема препаратов ($p < 0,05$). Симптомное течение ФП повышало шанс больного быть приверженным в 2,4 раза ($p = 0,02$). С повышением приверженности к продолжительному лечению были ассоциированы факторы незанятости на работе и оперативного лечения ФП в анамнезе ($p = 0,002$

и $p = 0,001$, соответственно). По результатам анкетирования ведущей причиной отказа от приема НОАК были высокая стоимость этих препаратов, опасение НЯ и сомнения в необходимости приема НОАК. Главным фактором, ведущим к прекращению лечения НОАК/ОАК были кровотечения и отмена (часто необоснованная) этих препаратов другими врачами.

Заключение. Полученные результаты подтверждают динамику приверженности и значимости факторов неприверженности на различных этапах фармакотерапии. Основными причинами, препятствующими началу приема НОАК, являются высокая стоимость этих препаратов, опасение их побочных эффектов и сомнения в необходимости такого лечения. Значимыми факторами нарушения устойчивости к терапии ОАК были НЯ и отмена терапии ОАК врачами других медучреждений. Постоянными факторами, положительно влияющими как на начало, так и на продолжительный прием препарата, являются статус никогда не курившего, отсутствие в анамнезе НЯ лекарственной терапии и кровотечений при приеме антикоагулянтов, а также предыдущий опыт приема НОАК, но не варфарина.
Ключевые слова: приверженность, факторы приверженности, новые оральные антикоагулянты, неклапанная фибрилляция предсердий.

Отношения и деятельность. Исследование АНТЕЙ выполнено при спонсорской поддержке AG “BAYER”, что никоим образом не отразилось на результатах и выводах работы. Исследование зарегистрировано на сайте www.clinicaltrials.gov (АНТЕЙ — Assessment of Adherence to New Oral anticoagulants in Atrial Fibrillation patients Within the Outpatient registry, ANTEY Trial Identifier: NCT03790917).

Поступила 04/09-2020

Получена рецензия 07/09-2020

Принята к публикации 10/09-2020



Для цитирования: Лукина Ю. В., Кутишенко Н. П., Толпыгина С. Н., Воронина В. П., Дмитриева Н. А., Лерман О. В., Комкова Н. А., Загребельный А. В., Марцевич С. Ю., Драпкина О. М. 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

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: yuvlu@mail.ru

Тел.: +7 (916) 146-14-58

[Лукина Ю. В.* — к.м.н., в.н.с. лаборатории фармакоэпидемиологических исследований отдела профилактической фармакотерапии, ORCID: 0000-0001-8252-3099, Кутишенко Н. П. — д.м.н., руководитель лаборатории фармакоэпидемиологических исследований отдела профилактической фармакотерапии, ORCID: 0000-0001-6395-2584, Толпыгина С. Н. — д.м.н., в.н.с. отдела, ORCID: 0000-0003-0160-0158, Воронина В. П. — к.м.н., с.н.с. отдела, ORCID: 0000-0001-5603-7038, Дмитриева Н. А. — к.м.н., с.н.с. лаборатории фармакоэпидемиологических исследований отдела, ORCID: 0000-0001-8119-9645, Лерман О. В. — к.м.н., с.н.с. отдела, ORCID: 0000-0002-3299-1078, Комкова Н. А. — м.н.с. лаборатории фармакоэпидемиологических исследований отдела, ORCID: 0000-0002-2245-5351, Загребельный А. В. — к.м.н., с.н.с. отдела, ORCID: 0000-0003-1493-4544, Марцевич С. Ю. — д.м.н., профессор, руководитель отдела, ORCID: 0000-0002-7717-4362, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

Main factors of adherence to new oral anticoagulants and its dynamics in outpatients with nonvalvular atrial fibrillation: results of the ANTEY study

Lukina Yu. V., Kutishenko N. P., Tolpygina S. N., Voronina V. P., Dmitrieva N. A., Lerman O. V., Komkova N. A., Zagrebely A. V., Martsevich S. Yu., Drapkina O. M.

National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow, Russia

Aim. To assess adherence to new oral anticoagulants (NOAC) or warfarin therapy and to study the factors influencing adherence in nonvalvular atrial fibrillation (AF) patients on different stages of treatment within the prospective outpatient registry of patients with cardiovascular diseases.

Material and methods. The study included 201 patients with nonvalvular AF (males, 118 (58,7%)) from the outpatient registry PROFILE). Mean age was 71,1±8,7 years. Study protocol consisted of the inclusion visit (V0), 6-month follow-up visit (V1) and phone contact 1 year after V0 (PC). In V0, all patients were prescribed one of the NOACs. At V1 doctors could recommend warfarin or another NOAC to patients, who have refused taking prescribed NOAC. Medical adherence was determined using the of the National society of evidence-based pharmacotherapy (NSEPh) adherence scale. NSEPh adherence scale allows to grade patients' adherence to treatment into 4 categories: 1) completely adherent, 2) partially adherent, 3) completely non-adherent, 4) partially non-adherent. Dichotomous grading into adherent (completely adherent) and non-adherent (rest of patients) was also used.

Results. Out of 201 included patients, 200 came to V1 (1 patient died). PC was successful in 197 patients (3 patients died). According to NSEPh adherence scale, 155 (77,5%) patients at V1 were completely adherent, 5 (2,5%) — partially adherent, 7 (3,5%) — partially non-adherent, 33 (16,5%) — completely non-adherent. By the PC, 158 (80,2%) patients were completely adherent to the OAC therapy, 6 (3,0%) — partially adherent, 28 (14,2%) — partially non-adherent, 15 (7,6%) — completely non-adherent. At all stages of treatment, the following factors of good adherence remained significant: never-smoking, prior NOAC use, negative history of any treatment-related adverse effects (AEs). Patients with comorbidities and a history of bleeding during OAC therapy were more likely to discontinue initial scheme and violate treatment regimen ($p<0,05$). Symptomatic course of AF increased adherence by 2,4 times ($p=0,02$). According to the questionnaire, the leading reasons for refusing NOAC therapy were the high cost of drugs, the fear of AE and doubts about the need for treatment. The main factors leading to discontinuation of NOAC/OAC treatment were bleeding and the cancellation (often unreasonable) of these medications by other doctors.

Conclusion. The results of ANTEY study confirm that factors influencing adherence to NOAC may vary during different phases of treatment. The

main reasons that prevent NOAC therapy initiation are the high cost of these drugs, fear of AE and doubts about the need for such treatment. Significant factors of discontinuation were AEs and cancellation of NOAC therapy by doctors from other medical institutions. Factors that positively affect both initiation and long-term use of the drug are never-smoking, prior NOAC use, negative history of any treatment-related AEs.

Key words: adherence, adherence factors, new oral anticoagulants, nonvalvular atrial fibrillation.

Relationships and Activities. The ANTEY study was financially supported by Bayer AG, which in no way affected the results and conclusions of the work. The study is registered at www.clinicaltrials.gov (ANTEY — Assessment of Adherence to New Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation Patients Within the Outpatient Registry, ANTEY Trial Identifier: NCT03790917).

Lukina Yu. V.* ORCID: 0000-0001-8252-3099, Kutishenko N. P. ORCID: 0000-0001-6395-2584, Tolpygina S. N. ORCID: 0000-0003-0160-0158, Voronina V. P. ORCID: 0000-0001-5603-7038, Dmitrieva N. A. ORCID: 0000-0001-8119-9645, Lerman O. V. ORCID: 0000-0002-3299-1078, Komkova N. A. ORCID: 0000-0002-2245-5351, Zagrebely A. V. ORCID: 0000-0003-1493-4544, Martsevich S. Yu. ORCID: 0000-0002-7717-4362, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author: yuvlu@mail.ru

Received: 04/09-2020

Revision Received: 07/09-2020

Accepted: 10/09-2020

For citation: Lukina Yu. V., Kutishenko N. P., Tolpygina S. N., Voronina V. P., Dmitrieva N. A., Lerman O. V., Komkova N. A., Zagrebely A. V., Martsevich S. Yu., Drapkina O. M. 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.) doi:10.15829/1728-8800-2020-2680

ВО — визит включения, В1 — визит 6 мес. наблюдения, ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения, ВР — врачебные рекомендации, ДИ — доверительный интервал, КР — клинические рекомендации, ЛП — лекарственные препараты, Ме (25%;75%) — медиана (25% и 75% — интерквартильный размах), НОАК — новые оральные антикоагулянты, НОДФ — Национальное общество доказательной фармакотерапии, НЯ — нежелательные явления, ОАК — оральные антикоагулянты, ОШ — отношение шансов, ПЭ — побочные эффекты, ТК — телефонный контакт через 1 год наблюдения, ФП — фибрилляция предсердий, АНТЕЙ — оценка приверженности к терапии новыми оральными антикоагулянтами у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий в рамках амбулаторного регистра, ПРОФИЛЬ — регистр специализированного кардиологического подразделения научно-исследовательского центра, CHA₂DS₂-VASc — Congestive Heart failure, Hypertension, Age (2 ball), Diabetes mellitus, Stroke (2 ball), Vascular disease, Age, Sex category (шкала для оценки риска тромбозмобильных осложнений у больных с фибрилляцией предсердий), HAS-BLED — Hypertension, Abnormal renal-liver function, Stroke, Bleeding history or predisposition, Labile international normalized ratio, Elderly (65 years), Drugs or alcohol concomitantly (шкала для оценки риска кровотечения у больных с фибрилляцией предсердий).

Введение

Несмотря на многолетнее исследование проблемы приверженности, ее актуальность по-прежнему остается крайне высокой, а результативность большинства предлагаемых способов решения — неудовлетворительной. Значимыми причинами этого являются многочисленность факторов, оказыва-

ющих влияние на приверженность, отсутствие единой классификации и надежного метода диагностики приверженности.

По определению, данному в документе Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), приверженность — это соответствие врачам рекомендациям поведения пациента в отношении прие-

ма лекарственных препаратов (ЛП), уровня физической активности, соблюдения диеты [1], хотя следует признать, что наиболее часто изучается приверженность пациентов к медикаментозной терапии.

В кардиологической практике неудовлетворительная приверженность к приему ЛП обычно характерна для бессимптомно или малосимптомно протекающих патологических состояний. Одним из таких примеров является прием оральных антикоагулянтов (ОАК) с целью профилактики тромбоэмболических осложнений. Регулярный прием ОАК и строгое соблюдение всех врачебных рекомендаций (ВР) в отношении этого приема является основой эффективного и безопасного лечения таких больных. В настоящее время для профилактики тромбоэмболических осложнений применяется антагонист витамина К варфарин и новые (прямые) ОАК (НОАК). У последних проблема неудовлетворительной приверженности усугубляется отсутствием надежных и информативных показателей эффективности и безопасности проводимого лечения (в отличие от варфарина, у которого данные аспекты оцениваются по показателю МНО).

Согласно предложенным Vrijens B, et al. (ABC Project Team) определению и классификации приверженности к лекарственной терапии, последняя является динамическим процессом, проходящим 3 взаимосвязанных фазы: начало приема ЛП, соблюдение режима приема ЛП, устойчивость к терапии при продолжительном лечении (initiation, implementation, and persistence) (рисунок 1) [2].

Данная классификация была поддержана Европейским обществом по приверженности ESPACOMP (the European Society for Patient Adherence, Compliance, and Persistence) и введена в соответствующее руководство — EMERGE (Medication Adherence Reporting Guideline) [3]. Очевидно, что и сама приверженность, и факторы, оказывающие на нее влияние, могут меняться в течение длительного лечения хронических заболеваний. В связи с этим представляется рациональной регулярная оценка приверженности к приему ЛП и факторов, влияющих на приверженность, при динамическом наблюдении лиц с различными хроническими заболеваниями.

Целью исследования была оценка изменения приверженности к терапии НОАК или варфарином, а также факторов, влияющих на приверженность, у больных неклапанной фибрилляцией предсердий (ФП) на разных этапах лечения этими препаратами в рамках амбулаторного регистра пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Материал и методы

АНТЕЙ (оценка приверженности к терапии новыми оральными антикоагулянтами у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий в рамках амбулаторного регистра) — проспективное одноцентровое когорт-

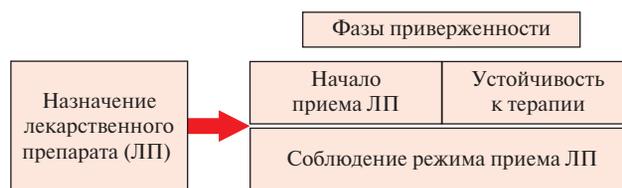


Рис. 1 Фазы приверженности.

ное исследование, выполненное в рамках амбулаторного регистра пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями ПРОФИЛЬ (регистр специализированного кардиологического подразделения научно-исследовательского центра) [4].

Исследование было зарегистрировано на сайте www.clinicaltrials.gov (ANTEY — Assessment of Adherence to New Oral anticoagulants in Atrial Fibrillation patients Within the Outpatient registry, ANTEY Trial Identifier: NCT03790917). Протокол и все документы исследования (форма информированного согласия, индивидуальная регистрационная карта пациента, оригинальный опросник по приверженности) были одобрены Локальным независимым этическим комитетом. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Критериями включения в исследование АНТЕЙ были: 1) первичный или повторный визит пациента в специализированное кардиологическое подразделение научно-исследовательского центра и включение больного в проспективный амбулаторный регистр этого подразделения — регистр ПРОФИЛЬ; 2) наличие у больного неклапанной ФП показаний к приему НОАК. **Критериями исключения** были: 0 баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc (шкала прогнозирования риска мозгового инсульта и других тромбоэмболических осложнений, акроним англоязычных терминов: С — Congestive heart failure/LV dysfunction, Н — Hypertension, А — Age ≥75, D — Diabetes mellitus, S — Stroke/TIA/TE, V — Vascular disease (prior myocardial infarction, peripheral artery disease, or aortic plaque), А — Age 65-74 years, S — Sex category (female gender)) и наличие противопоказаний к назначению НОАК в соответствии с официальными инструкциями к препаратам и действующими на момент включения больных в исследование клиническими рекомендациями (КР) [5].

Из 1531 пациента, включенного в регистр ПРОФИЛЬ, к началу исследования АНТЕЙ у 225 была диагностирована ФП. В исследование был включен 201 пациент с неклапанной ФП (58,7% мужчин). Средний возраст пациентов, включенных в исследование, составил 71,1±8,7 лет.

У каждого четвертого пациента — у 49 (24,4%) чел. из 201, ФП протекала бессимптомно, у остальных 152 (75,6%) больных имелись различные клинические симптомы данного нарушения ритма (симптомное течение).

В исследовании было возможно 3 варианта назначения НОАК в зависимости от наличия у пациента предшествующего опыта лечения ОАК:

1) больные, принимавшие к визиту В0 один из НОАК, у которых либо не было четких сведений о приверженности к этому лечению, либо использовалась меньшая, чем необходимо, доза, либо была нарушена кратность приема препарата (однократно — для дабигатрана или апиксабана), или имелись ограничения по функции почек — в слу-

чае необходимости таким пациентам проводилась коррекция дозы и кратности приема препарата, в остальных случаях препарат и доза оставались прежними;

2) больные, принимавшие к В0 варфарин, которым был рекомендован прием одного из НОАК (на выбор лечащего врача);

3) больные, не принимавшие ОАК на момент включения в исследование, получавшие рекомендации начать прием одного из НОАК (по выбору лечащего врача).

В протокол исследования вошли визит включения (В0), визит 6 мес. наблюдения (В1) и телефонный контакт через 1 год после В0 (ТК). При включении в исследование у всех пациентов оценивали количество баллов по шкалам CHA₂DS₂-VASc и HAS-BLED (шкала оценки риска кровотечений, акроним англоязычных терминов: H — Hypertension, A — Abnormal renal /liver function, S — Stroke, B — Bleeding history or predisposition, L — Labile INRs, E — Elderly (65 years), D — Drugs or alcohol concomitantly), наличие сопутствующей патологии (коморбидность). Далее всем пациентам врач по своему выбору назначал один из НОАК: ривароксабан, дабигатран, апиксабан. Через полгода наблюдения по решению лечащего врача НОАК мог быть заменен на другой препарат из этой группы или на варфарин.

Во время всех визитов приверженность к приему НОАК или варфарина оценивалась с помощью прямого врачебного опроса и оригинального опросника — полуколичественной шкалы приверженности Национального общества доказательной фармакотерапии (НОДФ). Данный опросник был валидирован в исследовании ПРИОРИТЕТ, после чего получил свое название [6], и предназначается для оценки приверженности на разных этапах лечения и определения ведущих факторов, влияющих на приверженность в различных ее фазах. С помощью шкалы приверженности НОДФ во время В0 определялась потенциальная приверженность к лекарственной терапии (оценивалось намерение пациента начать лечение рекомендованным НОАК), а через полгода (В1) и год наблюдения (ТК) — фактическая приверженность к приему ОАК.

Шкала потенциальной приверженности, включавшая вопрос, собирается ли пациент принимать рекомендованный препарат, имела следующую градацию: ответы “да” или “нет” на этот вопрос, оценивались в 1 и 4 балла, согласно которым диагностировалась полная потенциальная приверженность или полная потенциальная неприверженность, соответственно. Ответы “скорее да” или “скорее нет” оценивались в 2 и 3 балла и свидетельствовали о частичной потенциальной приверженности или частичной потенциальной неприверженности, соответственно [7].

Степень нарушения фактической приверженности согласно шкале НОДФ имела аналогичную шкале потенциальной приверженности градацию: пациенты, не начавшие принимать ОАК в течение года наблюдения, считались полностью неприверженными (4 балла); больные, начавшие, но прекратившие принимать ОАК по разным причинам, были частично неприверженными (3 балла); те, которые принимали препарат в течение года, но нарушали различные ВР в отношении дозировки, кратности, времени приема препарата и др., оценивались, как частично приверженные (2 балла); и пациенты, строго соблюдавшие ВР в течение одного года приема НОАК, определялись, как полностью приверженные (1 балл) [7].

Кроме того, шкала НОДФ обеспечивала возможность дихотомической трактовки результатов и подразделения пациентов на приверженных (включавших полностью приверженных больных) и неприверженных (всех остальных), которые так или иначе нарушали ВР в отношении назначенного препарата (или в намерениях его принимать).

Статистический анализ выполнялся с помощью пакета SPSS Statistics 23.0 (IBM, США) с использованием стандартных методов описательной и аналитической статистики. Непрерывные количественные переменные представлены в виде $M \pm \sigma$ (M — среднее значение, σ — среднеквадратичное отклонение) при нормальном распределении; и в виде Me (25%;75%) (Me — медиана, 25% и 75% — интерквартильный размах) — при распределении, отличном от нормального (нормальность распределения оценивалась при помощи критерия Шапиро-Уилка). В виде Me (25%;75%) представлены и дискретные целочисленные порядковые переменные. Качественные переменные представлены в виде долей (процентов).

Для сравнительного анализа применялись критерий независимости χ^2 Пирсона (для категориальных переменных), точный критерий Фишера (для таблиц сопряженности 2×2), z-критерий для сравнения пропорций, вычисленные отношения шансов (ОШ), 95% доверительных интервалов (95% ДИ) и статистической значимости в рамках однофакторного анализа. Также применялся метод построения многофакторной модели бинарной логистической регрессии для определения значимых предикторов приверженности к терапии НОАК с вычислением ОШ, 95% ДИ, статистической значимости для каждого фактора и их совокупности. В качестве зависимой переменной использовалась дихотомически разделенная переменная приверженности.

Уровень статистической значимости был установлен при $p < 0,05$.

Результаты

Визит включения (В0). Общие характеристики пациентов, включенных в исследование АНТЕЙ, представлены в таблице 1.

Исходно 146 (72,6%) чел. принимали различные ОАК: 21 лечились варфарином, остальные 125 — препаратами НОАК; 55 пациентов такого лечения не получали.

Результаты оценки потенциальной приверженности по шкале НОДФ представлены на рисунке 2 ($n=201$).

Полностью потенциально приверженными чаще были пациенты без перенесенного острого инфаркта миокарда (ОИМ) в анамнезе, с меньшим числом баллов по шкале HAS-BLED: 2 (1;2) у приверженных vs 3 (1;4) — у неприверженных пациентов ($p < 0,05$). Значимым фактором, ассоциированным с потенциальной приверженностью к приему НОАК, было наличие предшествующего опыта лечения ОАК: пациенты, принимавшие такие препараты, чаще оказывались потенциально приверженными (частично или полностью), а не имевшие такого опыта чаще оказывались потенциально неприверженными ($p < 0,0001$).

Таблица 1
Основные характеристики пациентов

Характеристики пациентов	Количество пациентов (n=201), %
Мужчины	118 (58,7%)
Курение	
Курящие	14 (7%)
Бывшие курильщики	38 (18,9%)
Никогда не курившие	149 (74,1%)
CHA ₂ DS ₂ -VASc ≥2	194 (96,5%)
HAS-BLED ≥3	24 (11,9%)
Артериальная гипертензия	190 (94,5%)
Коморбидность	
Ишемическая болезнь сердца	104 (51,7%)
Инфаркт миокарда в анамнезе	58 (28,9%)
Мозговой инсульт в анамнезе	32 (15,9%)
Хроническая сердечная недостаточность	99 (49,3%)
Идиопатическая кардиомиопатия	5 (2,5%)
Сахарный диабет 2 типа	60 (29,9%)
Хроническая болезнь почек	51 (25,4%)
	Me (25%;75%)
CHA ₂ DS ₂ -VASc	4 (3;5)
HAS-BLED	1 (1;2)



Рис. 2 Потенциальная приверженность к НОАК (В0).

Таблица 2
Факторы, влияющие на фактическую приверженность (В1, ТК)

Факторы приверженности	В1 (6 мес.)		ТК (1 год)	
	ОШ; 95% ДИ	p	ОШ; 95% ДИ	p
Статус никогда не курившего	ОШ=2,7; 95% ДИ: 1,4-5,6	0,007	ОШ=2,5; 95% ДИ: 1,2-5,3	0,02
Прием НОАК к В0	ОШ=10,9; 95% ДИ: 4,8-24,6	<0,0001	ОШ=5,6; 95% ДИ: 1,8-17,9	0,006
Отсутствие любых НЯ фармакотерапии в анамнезе	ОШ=4,7; 95% ДИ: 1,3-17,3	0,02	ОШ=8,5; 95% ДИ: 3,4-21,7	p<0,0001
Кровотечения при приеме НОАК	ОШ=0,2; 95% ДИ: 0,1-0,8	0,02	ОШ=0,3; 95% ДИ: 0,1-0,8	0,02
Симптомное течение ФП	ОШ=2,4; 95% ДИ: 1,2-5,0	0,02	ОШ=1,7; 95% ДИ: 0,8-3,7	0,27
Коморбидность	ОШ=0,18; 95% ДИ: 0,04-0,77	0,01	ОШ=2,1; 95% ДИ: 0,7-6,3	0,24
Статус неработающего (пенсионера)	ОШ=1,2; 95% ДИ: 0,4-3,8	0,79	ОШ=3,8; 95% ДИ: 1,7-8,4	0,002
Отсутствие оперативного лечения ФП (аблации устьев легочных вен) в анамнезе	ОШ=1,0; 95% ДИ: 0,2-5,0	1,00	ОШ=10,5; 95% ДИ: 2,4-44,2	0,001
Назначение варфарина во время В1	Н.П.	Н.П.	ОШ=0,3; 95% ДИ: 0,1-0,7	0,02

Примечание: Н.П. — не применимо.

Во время В0 111 пациентам был рекомендован прием ривароксабана, 47 — дабигатрана и 43 — апи-ксабана.

Визит В1 (6 мес. наблюдения). Через полгода наблюдения (В1) на визит пришли 200 чел. (1 пациент погиб в результате несчастного случая). Начали прием рекомендованного НОАК 167 (83,5%) больных из 201 участника исследования, 33 (16,5%) па-

циента отказались начать прием НОАК, т.е. были фактически полностью не привержены. По шкале приверженности НОДФ из 167 пациентов, начавших прием НОАК, полностью приверженными оказались 155 (77,5%) чел., 5 (2,5%) — частично привержены (нарушали ВР), 7 (3,5%) — частично не привержены (прекратили начатый прием НОАК). Результаты прямого врачебного опроса полностью

Назначение ОАК и приверженность к ним

Назначение ОАК (приверженность)	Визиты			
	До В0 (n=201)	В0 (назначение) (n=201)	В1 (назначение) (n=200)	ТК (приверженность) (n=197)
НОАК назначены (привержены)	148 (125)	201	188	158
Варфарин назначен (привержены)	23 (19)	Н.П.	12	6
ОАК не назначены + не привержены	30+27	Н.П.	Н.П.	33

Примечание: Н.П. — не применимо.

совпали с данными по фактической приверженности шкалы НОДФ.

По данным анкетирования ведущими причинами полной неприверженности пациенты назвали высокую стоимость НОАК — 14 (42%) из 33 случаев, на втором и третьем местах были названы боязнь побочных эффектов НОАК — 6 (18%) случаев и сомнения в необходимости приема рекомендованного ЛП — 5 (12%). Ведущей причиной частичной неприверженности (прекращения начатого лечения НОАК) 5 (71%) из 7 пациентов считали возникшие побочные эффекты (ПЭ) НОАК — кровотечения легкой и средней степени тяжести различной локализации.

Результаты однофакторного анализа с определением независимых переменных, влияющих на показатели приверженности, с вычислением ОШ и 95% ДИ, представлены в таблице 2.

В уравнение бинарной логистической регрессии, определяющее прогностическое значение различных факторов на приверженность к НОАК (на этапе полугодового наблюдения), вошли следующие независимые переменные:

1) фактор наличия симптомов ФП (симптомность ФП) повышает вероятность приверженности к рекомендованному лечению в 2,9 раза — ОШ=2,9; 95% ДИ: 0,9-6,7 ($p=0,07$);

2) фактор курения снижает приверженность к приему НОАК приблизительно на 30%: ОШ=0,3; 95% ДИ: 0,1-0,9 ($p=0,03$);

3) фактор предшествующего приема НОАК повышает приверженность к продолжительному лечению этими препаратами (устойчивость) в 5,7 раз — ОШ=5,7; 95% ДИ: 2,0-16,3 ($p=0,001$).

На визите В1 из 200 чел. дабигатран был рекомендован 47 больным, апиксабан — 37 пациентам, ривароксабан — 99, варфарин — 12 больным, а 5 пациентам ОАК не назначались из-за категорического отказа больных принимать эти ЛП.

Телефонный контакт (1 год наблюдения). При телефонном контакте (ТК) через 1 год наблюдения была получена информация, что 4 пациента умерли. Из 197 оставшихся больных через 1 год наблюдения 164 (83,2%) чел. принимали ОАК, а 33 — нет.

Ривароксабан принимали 86 чел. (86,0% от числа тех, кому препарат был назначен во время В1),

дабигатран — 42 (89,4%); апиксабан принимали 30 (81,0%) чел. из 37, которым препарат был назначен во время В1, а варфарин — только 6 (50%) чел. из 12.

По результатам шкалы приверженности НОДФ к ТК из 197 пациентов 158 (80,2%) были полностью привержены лечению; 6 (3,1%) — частично привержены; 18 (9,1%) пациентов были частично не привержены, т.к. прекратили прием ОАК по разным причинам, и 15 (7,6%) больных так и не начали принимать рекомендованные ОАК, т.е. были полностью не привержены. Тем не менее, следует подчеркнуть, что информирование врачами пациентов о целях лечения, возможных ПЭ назначенных препаратов, необходимости постоянного приема ОАК привело к тому, что количество полностью неприверженных пациентов уменьшилось к ТК с 33 до 15 чел.

Причинами полной неприверженности к ОАК (15 случаев) были опасения ПЭ антикоагулянтов (5 (30%) случаев), высокая цена НОАК (5 случаев), сомнения в необходимости приема рекомендованного ЛП (2), сложная схема уже получаемой лекарственной терапии (2), 1 чел. не стал принимать ОАК из-за рекомендаций другого врача.

Ведущей причиной прекращения приема ОАК к ТК по-прежнему оставались ПЭ препаратов (главным образом, кровотечения) — ее назвали 7 (38%) из 18 чел. На второе место вышла отмена ОАК врачами других лечебных учреждений, куда обращались пациенты — 6 (30%) случаев. Следует подчеркнуть, что отмена ОАК была обоснованной только в одном случае — после выполненной радиочастотной абляции устья легочных вен у пациента с ФП.

К окончанию годового наблюдения из 201 пациента, которым была рекомендована терапия НОАК, в строгом соответствии с ВР эти препараты принимали 158 (78,6%) чел.; в целом лечение ОАК через 1 год от визита включения получали 164 (81,6%) пациента с неклапанной ФП, а 33 чел. были не привержены рекомендованному лечению ОАК.

Данные о назначении ОАК и приверженности к данным препаратам до включения в исследование, а также во время визитов В0, В1 и при ТК представлены в таблице 3.

В модель бинарной логистической регрессии вошли следующие независимые переменные-предикторы:

- фактор занятости на работе — статус неработающего человека повышает вероятность устойчивой приверженности к рекомендованному лечению в 4,3 раза — ОШ=4,3; 95% ДИ: 1,6-11,3 ($p=0,003$);
- статус никогда не курившего — повышает приверженность в 2,8 раза: ОШ=2,8; 95% ДИ: 1,02-7,7 ($p=0,04$);
- фактор отсутствия оперативного лечения ФП (аблации устья легочных вен в анамнезе) повышает устойчивость (приверженность в течение рекомендованного времени приема) к терапии НОАК: ОШ=11,8; 95% ДИ: 2,4-58,5 ($p=0,002$); отсутствие нежелательных явлений (НЯ) лекарственного лечения увеличивает приверженность к рекомендованному лечению НОАК в 12,7 раз: ОШ=12,7; 95% ДИ: 4,2-38,6 ($p<0,0001$).

Обсуждение

К настоящему времени идентифицировано ~300 различных факторов, которые могут влиять на приверженность. Согласно классификации, представленной в докладе ВОЗ, факторы приверженности были разделены на 5 групп: связанные с пациентом, с врачом и системой здравоохранения, с ЛП, с заболеванием, социально-экономические факторы [1].

Наиболее уязвимыми в отношении приверженности являются пациенты с хроническими заболеваниями, которые требуют продолжительного (иногда — в течение всей жизни) лечения. По данным ВОЗ каждый второй из таких пациентов прекращает рекомендованную фармакотерапию уже в первый год ее назначения [1].

Результаты выполненного исследования демонстрируют, что на разных этапах лечения ОАК и, соответственно, фазах приверженности (начало терапии, устойчивость), фактическая приверженность к приему этих ЛП и значимость некоторых факторов, влияющих на приверженность, менялись, а ряд факторов сохраняли свое значение на протяжении всего периода наблюдения.

Так, количество больных, прекративших прием ОАК из-за возникших кровотечений, было примерно одинаковым на этапах полугодового и годового наблюдения, зато через год существенно выросло количество отмен антикоагулянтной терапии другими врачами, причем часто — необоснованных. На всех этапах лечения сохраняли свою значимость следующие факторы: статус никогда не курившего, предшествующий опыт приема НОАК, отсутствие каких-либо НЯ фармакотерапии в анамнезе. Они повышали шанс того, что пациент будет привержен к приему рекомендованного препарата в 2-10 раз на разных этапах лечения ($p<0,05$).

На потенциальную приверженность значимое влияние оказывали факторы, отражающие коморбидность и, вероятно, связанную с ней полипрагмазию: потенциально неприверженными оказывались больные с большим числом баллов по шкале HAS-BLED, а также больные, перенесшие ОИМ. Наличие у пациента предшествующего успешного опыта приема НОАК оказывало значимое благоприятное влияние как на потенциальную, так и на фактическую приверженность к лечению этими препаратами.

Выявленные в исследовании АНТЕЙ факторы, оказывающие влияние на приверженность, аналогичны факторам неприверженности к терапии как НОАК, так и варфарином, обнаруженным в других исследованиях. Так, в исследованиях IN-RANGE (the international normalized ratio (INR) Adherence and Genetics (IN-RANGE) study) и в работе Palareti G, et al. [8, 9] было показано, что худшая приверженность к приему варфарина характерна для работающих и для курящих больных ФП. Такие же факторы неприверженности были выявлены и в исследовании АНТЕЙ. Одним из объяснений авторов исследований IN-RANGE по поводу неудовлетворительной приверженности работающих пациентов была занятость другими делами, отвлекающая больных от регулярного приема ЛП.

В работе Khan MU и Aslani P [10], как и в исследовании АНТЕЙ, было выявлено, что к значимым факторам, влияющим на приверженность, относятся стоимость лечения и опасение развития ПЭ ЛП. В то же время, в систематическом обзоре Gast A и Mathes T [11] влияние на приверженность ПЭ ЛП не подтвердилось, что, вероятно, связано с описываемыми авторами ограничениями данного обзора — отсутствием анализа факторов, связанных с терапией, в связи с чем полученные результаты могли быть неполными.

Обращает на себя внимание тот факт, что результаты ретроспективных исследований в целом демонстрируют более высокую приверженность пациентов к ОАК, чем данные, полученные в исследованиях проспективного дизайна, и достигают $\geq 90\%$. Авторы работ объясняют это ограничениями, связанными с ретроспективным дизайном, и возможной переоценкой приверженности при анализе ретроспективных данных. Тем не менее, в ретроспективном исследовании Beyer-Westendorf J, et al. приверженность к НОАК (ривароксабану и дабигатрану) была значительно ниже и составила 66% и 60%, соответственно, к варфарину через полгода после назначения лечения ОАК — 58%, а через год — 53,1, 47,3 и 25,5%, соответственно [12]. Следует подчеркнуть, что через год лечения было обнаружено, что от 11% до 14% пациентов, сразу отказавшихся от приема рекомендованных препаратов, затем начали их принимать, что повысило окончательные результаты по

приверженности к ривароксабану и дабигатрану до 67,2% и 58,5%, соответственно (приверженность к варфарину осталась без изменения). Аналогичные результаты были получены и в исследовании АНТЕЙ, в котором из 33 пациентов, изначально отказавшихся начать прием НОАК, 18 чел. (9,3% от 197 пациентов, завершивших исследование) все-таки принимали рекомендованные ОАК через 1 год наблюдения. Это подчеркивает динамику показателей приверженности при терапии хронических заболеваний.

Результаты проспективного исследования АНТЕЙ, действительно, ближе к сведениям работ проспективного дизайна, например, исследования XANTUS (the safety and efficacy of the Factor Xa inhibitor rivaroxaban in routine clinical use in the NVAF setting study), проспективного Дрезденского регистра НОАК Dresden NOAC Registry, в которых приверженность к НОАК через полгода-год наблюдения составляла ~80% [13, 14]. Также разнятся данные по приверженности к различным НОАК, выявляя преимущества то одного, то другого из препаратов этой группы: ривароксабана, дабигатрана или апиксабана.

По данным исследований как ретроспективного, так и проспективного дизайна, приверженность к варфарину через полгода приема снижается до 50% (и продолжает уменьшаться далее), что совпадает с результатами настоящего исследования [12].

Анализ ведущих причин неудовлетворительной приверженности к рекомендованному лекарственному лечению, названных самими пациентами при анкетировании, позволяет наметить наиболее перспективные пути их устранения или снижения их влияния на соблюдение ВР. Так, например, боязнь ПЭ фармакотерапии и сомнения в необходимости регулярного приема назначенного лекарства, что наиболее часто мешает больным начать прием ЛП, можно уменьшить путем информирования пациентов об основных целях лечения, возможных положительных эффектах, частоте развития случаев ПЭ, возможности их предупреждения, устранения и т.д. В исследовании АНТЕЙ подробное информирование пациентов позволило уменьшить количество полностью неприверженных пациентов, выявленных к В1, в 2 раза: с 33 до 15 чел.

Ограничения исследования. Исследованию были присущи все ограничения, характерные для наблюдательных исследований: возможность воздействия “мешающих” (co-founding) факторов, которые могли

повлиять на полученные результаты. Кроме того, исследование выполнялось в одном центре, группа наблюдения была относительно небольшой. Условия ведения пациентов в специализированном кардиологическом подразделении научного центра, регистр которого использовался для отбора больных в исследование АНТЕЙ, существенно отличаются от условий обычной клинической практики: как правило, врачи научного центра лучше ознакомлены с положениями современных клинических рекомендаций, имеют меньшую нагрузку по курации пациентов и меньшее ограничение по времени, затрачиваемому на консультацию больных. Это способствует лучшему информированию пациентов об их заболевании, особенностях его лечения на современном этапе, формированию убеждения в необходимости постоянного приема рекомендуемой фармакотерапии, мотивации на строгое соблюдение всех врачебных рекомендаций, т.е. повышает приверженность к лечению.

Заключение

Полученные результаты подтверждают динамику приверженности и значимости факторов неприверженности на различных этапах фармакотерапии. Основными причинами, препятствующими началу приема НОАК, являются высокая стоимость этих препаратов, опасение их побочных эффектов и сомнения в необходимости такого лечения. Значимыми факторами нарушения устойчивости к терапии ОАК были НЯ (в основном, кровотечения) и отмена терапии ОАК врачами других медучреждений. Постоянными факторами, положительно влияющими как на начало, так и на продолжительный прием препарата, являются статус никогда не курившего, отсутствие в анамнезе НЯ лекарственной терапии (в целом) и кровотечений при приеме антикоагулянтов (в частности), а также предыдущий опыт приема НОАК, но не варфарина.

Отношения и деятельность. Исследование АНТЕЙ выполнено при спонсорской поддержке AG “BAYER”, что никоим образом не отразилось на результатах и выводах работы. Исследование зарегистрировано на сайте www.clinicaltrials.gov (ANTEY — Assessment of Adherence to New Oral anticoagulants in Atrial Fibrillation patients Within the Outpatient registry, ANTEY Trial Identifier: NCT03790917).

Литература/References

1. World Health organization. Adherence to long-term therapies: evidence for action. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. Geneva: WHO. 2003. Available at https://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_report/en.
2. Vrijens B, De Geest S, Hughes DA, et al. A new taxonomy for describing and defining adherence to medications. *Br J Clin Pharmacol.* 2012;73:691-705. doi:10.1111/j.1365-2125.2012.04167.
3. De Geest S, Zullig LL, Dunbar-Jacob J, et al. ESPACOMP Medication Adherence Reporting Guideline (EMERGE). *Ann Intern Med.* 2018;169(1):30-35. doi:10.7326/M18-0543.
4. Gaisenk O, Martsevich S, Tripkosh S, Lukina Y. Analysis of lipid-lowering therapy and factors affecting regularity of statin intake in patients with cardiovascular disease enrolled in the PROFILE registry. *Rev Port Cardiol.* 2015;34(2):111-6. doi:10.1016/j.repc.2014.08.021.

5. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016;37(38):2893-2962. doi:10.1093/eurheartj/ehw210.
6. Martsevich SY, Lukina YV, Kutishenko NP, et al. on behalf of the working group of the observational study PRIORITY. Adherence to statins therapy of high and very high cardiovascular risk patients in real clinical practice: diagnostics and possible ways to solve the problem (according to the PRIORITY observational study). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2018;14(6):891-900. (In Russ.) Марцевич С.Ю., Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П. и др. Приверженность к терапии статинами пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска в условиях реальной клинической практики: диагностика и возможные пути решения проблемы (по данным наблюдательного исследования ПРИОРИТЕТ). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2018;14(6):891-900. doi:10.20996/1819-6446-2018-14-6-891-900.
7. Martsevich SY, Lukina YV, Kutishenko NP, et al. Adherence to treatment with new oral anticoagulants in atrial fibrillation patients in real clinical practice (results of the ANTEY study). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2019;15(6):864-72. (In Russ.) Марцевич С.Ю., Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П. и др. Приверженность к приему новых оральных антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий в реальной клинической практике (результаты исследования АНТЕЙ). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2019;15(6):864-72. doi:10.20996/1819-6446-2019-15-6-864-872.
8. Platt AB, Localio AR, Brensinger CM, et al. Risk factors for nonadherence to warfarin: results from the IN-RANGE study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2008;17:853-60. doi:10.1002/pds.1556.
9. Palareti G, Legnani C, Guazzaloca G, et al. Risks factors for highly unstable response to oral anticoagulation: a case-control study. *Br J Haematol*. 2005;129(1):72-8. doi:10.1111/j.1365-2141.2005.05417.x.
10. Khan MU, Aslani P. Exploring factors influencing initiation, implementation and discontinuation of medications in adults with ADHD. *Health Expect*. 2020. doi:10.1111/hex.13031.
11. Gast A, Mathes T. Medication adherence influencing factors-an (updated) overview of systematic reviews. *Syst Rev*. 2019;8(1):112. doi:10.1186/s13643-019-1014-8.
12. Beyer-Westendorf J, Ehlken B, Evers T. Real-world persistence and adherence to oral anticoagulation for stroke risk reduction in patients with atrial fibrillation. *Europace*. 2016;18(8):1150-7. doi:10.1093/europace/euv421.
13. Camm AJ, Amarencio 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.
14. 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.