Adherence k léčbě non-vitamin K perorálními antikoagulancii u nevalvulární fibrilace síní: přehled literatury

Simona Dvořáčková¹, Kateřina Láďová^{1,2}, Josef Malý^{1,3}, Jozef Kolář¹, Miroslav Penka⁴

¹Katedra sociální a klinické farmacie Farmaceutické fakulty UK v Hradci Králové

²Oddělení klinické farmacie Nemocnice Na Homolce, Praha

³Oddělení klinické farmacie Nemocniční lékárny FN v Motole, Praha

⁴Oddělení klinické hematologie FN Brno

Souhrn

Adherence k léčbě představuje komplexní problém odrážející odchylky chování pacientů z hlediska užívání léčiv. Je důležitá při maximalizaci účinku a minimalizaci rizik terapie a redukci nákladů na zdravotní péči, a to i v případě perorálních antikoagulancií (non-vitamin K antagonist oral anticoagulants – NOAC). Cílem článku bylo vytvoření přehledu publikované literatury a diskuse zjištěných výsledků v oblasti adherence k léčbě NOAC u pacientů s nevalvulární fibrilací síní (NVFS). Na základě vyhledávání v databázích Embase a PubMed bylo identifikováno 25 studií, jejichž závěry byly v této práci shrnuty. Pacienti užívající dabigatran častěji vykazovali nižší adherenci k léčbě a pacienti s rivaroxabanem spíše vyšší. Adherence k léčbě však byla ovlivněna mnoha aspekty a výsledky vybraných studií nebyly jednoznačně uniformní, z čehož vyplývá předpoklad pro další zkoumání této problematiky.

Klíčová slova: adherence k léčbě – apixaban – compliance – dabigatran – fibrilace síní – rivaroxaban

Medication adherence to non-vitamin K antagonist oral anticoagulants at non-valvular atrial fibrillation – the literature review

Summary

Medication adherence is a complex problem reflecting variations in terms of medication taking behavior. It is essential in maximizing the effect and risk minimization of the therapy and health care costs reduction, even in the case of oral anticoagulants (non-vitamin K antagonist oral anticoagulants – NOACs). The aim of this paper was to review the published literature and to discuss results in the field of medication adherence to NOACs in patients with non-valvular atrial fibrillation (NVAf). Based on the searching in databases Embase and PubMed 25 studies were identified, of which conclusions were summarized in this paper. Patients treated with dabigatran reported poorer medication adherence than patients with rivaroxaban. However, medication adherence is influenced by many circumstances as well as included studies were not sufficiently uniform, therefore, a prerequisite for further investigation of this issue is expected.

Key words: apixaban – atrial fibrillation – dabigatran – medication adherence – patient compliance – rivaroxaban

Úvod

Vysoká míra adherence k léčbě může hrát důležitou roli u mnohých chronických onemocnění a v dosažení stanovených terapeutických cílů. Jedno z vysoce prevalentních kardiovaskulárních onemocnění představuje nevalvulární fibrilace síní (NVFS), u které může být po zhodnocení tromboembolického rizika a rizika cévní mozkové příhody (CMP) vyžadována dlouhodobá až celoživotní antikoagulační terapie. Nonadherence k perorálním antikoagulancím, která jsou užívána v prevenci

ischemických nebo kardioembolických příhod NVFS, tak může přispět ke zvýšené morbiditě, mortalitě a k rostoucím nákladům na zdravotní péči [1–4].

Adherence k léčbě je vnímána jako rozsah, ve kterém se chování jedince vzhledem k užívání léčiv a dodržování změn v životním stylu shoduje s doporučeními zdravotníka při aktivnějším zapojení pacienta do léčebného plánu. Naopak termínem compliance lze označit spíše pasivní následování léčby předepsané lékařem, což mimo jiné koresponduje s novým názvoslovím a klasifi-

kací lékové adherence, které vznikly na základě literární rešerše a konsenzu evropských výzkumných skupin při konferenci odborné společnosti ESPACOMP (European Society of Patient Adherence, Compliance, and Persistence) [2,3,5]. V rámci měření adherence k léčbě jsou používány různé metody založené na nepřímé a přímé kvantifikaci adherence. Nepřímé měření lze provést např. formou sebehodnocení pacienta (např. deníky, dotazníky), počítáním tablet, elektronickým monitorováním (speciálně upravenými primárními obaly s elektronickými čipy) či analýzou dat ze sledování preskripce, resp. výdeje léčiv. Přímý způsob spočívá např. v pozorování pacienta či monitorování hladin léčiva v organismu. Vybrané metody pak mohou do určité míry analyzovat i kvalitativní aspekty adherence, a to v různých fázích užívání léčiva (zahájení, dodržování a přerušení léčby). Samostatně je zpravidla hodnocena perzistence neboli doba mezi iniciací a ukončením terapie [2,3,6].

Při výběru antikoagulační terapie u NVFS je třeba zohlednit rizika tromboembolické nebo krvácivé příhody, dále individuální vlastnosti pacienta a parametry zvoleného léčiva. Nevýhody donedávna používaných perorálních antikoagulantů (v České republice pouze warfarin) vedly k vývoji tzv. NOAC (Non-vitamin K antagonist Oral AntiCoagulants), označovaných též jako přímá perorální antikoagulantia (Direct Oral AntiCoagulants – DOAC). Mezi zástupce patří dabigatran (přímý inhibitor trombinu), dále rivaroxaban, apixaban a nově také edoxaban (přímé inhibitory faktoru Xa) [4,7–10]. Léčiva ze skupiny NOAC tak bývají považována sice za výhodnější (predikovatelná farmakokinetika, menší interakční potenciál), pro zachování antikoagulačního účinku je ale mimo jiné nutné důsledně zajistit vysokou adherenci k léčbě [1,2,7–9]. Předpokládané faktory, které mohou míru adherence k NOAC ovlivnit, jsou stále předmětem výzkumu (např. dávkové režimy).

Je proto velmi důležité pátrat po příčinách a faktorech nedostatečné adherence k léčbě, protože následky

mohou být poměrně závažné [2,4]. Cílem tohoto článku bylo vytvořit přehled publikovaných studií a diskutovat zjištěné výsledky v oblasti adherence k léčbě NOAC u pacientů s NVFS.

Metodika

Pro zpracování tohoto přehledu byly zvoleny 2 bibliografické databáze. Bylo provedeno systematické vyhledávání v databázi Embase (od roku 1974 do ledna roku 2017) a PubMed (od roku 1950 do ledna roku 2017) s využitím neindexovaných a MeSH (Medical Subject Headings) termínů. Použita byla tato klíčová slova: dabigatran – dabigatran etexilate – rivaroxaban – apixaban – edoxaban – adherence – medication adherence – compliance – patient compliance – atrial fibrillation. Ze všech nalezených článků byly do přehledu zahrnuty randomizované kontrolované studie (RCT) a observační studie, které byly publikovány v angličtině (schéma). Vyřazeny byly přehledové články, krátká sdělení, jako např. dopisy autorům, abstrakta z konferencí, editoriały atd. Do přehledu nebyly zahrnuty publikace, ve kterých byla hodnocena pouze perzistence k terapii. Každá z nalezených publikací byla posouzena v první řadě na základě názvu a abstraktu a následně na základě plného textu. Vybrané články byly charakterizovány zejména dle typu a designu studie a způsobu měření adherence. Pozornost byla věnována i dalším parametrům, např. zda byla adherence k NOAC analyzována samostatně nebo byla antikoagulantia porovnávána mezi sebou.

Výsledky

Na základě systematického vyhledávání splnilo vstupní kritéria 25 publikací. Přehled o designu studií, době a místě sběru dat, počtu pacientů, analyzovaných léčivech a výsledcích těchto studií je uveden v tabulce. Z této tabulky vyplývá, že ve 13 případech se jednalo o studie, v nichž byla data získávána ze zdravotnických registrů, tj. měření adherence se zakládalo na údajích o vyzved-

Schéma. Znázornění vyhledávání relevantních studií

Tab. Výsledky studií

autoři článku, rok	země sběru dat	dobu sběru dat (v měsících)	design studie	velikost studie (počet pacientů)	způsob měření adherence	analyzované léčivo	výsledky
Yao X et al (2016)	USA	49	RETRO/KOH	64 661	analýza záznamů o výdeji LP (PDC)	W/D/R/A	po 13 měs. PDC $\geq$ 0,80: 47,5 % pacientů s NOAC a 40,2 % pacientů s W ($p < 0,001$); PDC $\geq$ 0,80: A 61,9 %, R 50,5 % a D 38,5 %
Lee PY et al (2013)	USA	13	RETRO/KOH	68	analýza záznamů o výdeji LP (MPR)	D	po 3 měs. Ø MPR = 88,4 % u pacientů s D; MPR $\geq$ 0,80: 75 % pacientů
Zhou M et al (2015)	USA	25	RETRO/KOH	5 951	analýza záznamů o výdeji LP (MPR)	D	po 6 měs. Ø MPR = 0,73; MPR $\geq$ 0,80: 59 % pacientů; po 9 měs. Ø MPR = 0,69; MPR $\geq$ 0,80: 53,3 % pacientů; po 12 měs. Ø MPR = 0,65, MPR $\geq$ 0,80: 50,9 % pacientů
Gorst-Rasmussen A et al (2015)	Dánsko	34	RETRO/KOH	2 960	analýza záznamů o výdeji LP (PDC)	D	po 12 měs. PDC $\geq$ 0,80: 76,8 % pacientů
Shore S et al (2014)	USA	23	RETRO/KOH	5 376	analýza záznamů o výdeji LP (PDC)	D	po 12 měs. PDC $\geq$ 0,80: 72,2 % pacientů
McHorney CA et al (2016)	USA	22	RETRO/KOH	14 469	analýza záznamů o výdeji LP (PDC, MPR)	R/A	po 3 měs. léčby PDC $\geq$ 0,80: R 85,3 % vs A 79,9 % ($p < 0,001$), po 6 měs. 75,8 % vs 72,2 % ($p = 0,001$); po 6 měs. Ø MPR = R: 0,92 vs A: 0,89 ($p < 0,001$)
Al-Khalili F et al (2016)	Švédsko	41	RETRO/KOH	350	analýza záznamů o výdeji LP (MPR)	R/A	po 3 měs. Léčby MPR $\geq$ 0,80: R 96 % a A 97 % ($p = 0,43$)
Beyer-Westendorf J et al (2016)	Německo	20	RETRO/KOH	7 265	analýza záznamů o výdeji LP (MPR)	D/R	po 6 měs. MPR $\geq$ 0,80: 61,4 % pacientů s R a 49,5 % s D ($p < 0,001$); po follow-up (8–10 měs.) MPR $\geq$ 0,80: 62,6 % pacientů s R a 47,6 % na D ($p < 0,001$)
Alberts MJ et al (2016)	USA	58	RETRO/KOH	36 868	analýza záznamů o výdeji LP (PDC)	E/D/R/A	PDC $\geq$ 0,80: 70,3 % u všech pacientů; dvoudávkový vs jednodávkový režim 67,9 % vs 72,8 % ($p < 0,001$)
Brown JD et al (2016)	USA	17	RETRO/KOH	5 223	analýza záznamů o výdeji LP (PDC)	D/R/A	po 3, 6 a 9 měs. léčby nižší adherence k léčbě D: (PDC = 0,77; 0,67 a 0,62); R: (PDC 0,84; 0,75 a 0,70; $p < 0,001$) a A: (PDC = 0,82; 0,75 a 0,71; $p < 0,001$); po 9 měs. PDC $\geq$ 0,80 u D: 46,7 %, R: 55,0 %, A: 56,8 %
Forslund T et al (2016)	Švédsko	44	PROSP/KOH	17 741	analýza záznamů o výdeji LP (PDC)	D/R/A	po 12 měs. PDC $\geq$ 0,80: 93,5 % pacientů s A, 95,7 % s R, 92 % s D, (mezi R a D $p < 0,001$)
Inoue H et al (2015)	Japonsko	33	PROSP/KOH	6 148	rozhovor	D	po 3 měs. 92 % pacientů udávalo plnou adherenci k léčbě
Marquez-Contreras E et al (2016)	Španělsko	23	PROSP/KOH	370	MEMS	R	adherence k léčbě po 6 měs. 84,1 %, po 12 měs. 80,3 %
Schulman S et al (2013)	Kanada	1	RETRO/KOH/PRŮŘEZ	99	analýza záznamů o výdeji LP (MPR) + telefonický rozhovor	D	po 13 měs. MPR $\geq$ 0,80: 89 % pacientů; rozhovor: 100 % adherence u 82 %; 31 pacientů (30 %) uvedlo, že občas vynechá dávku
Verdecchia P et al (2015)	Itálie	6	PROSP/KOH/PRŮŘEZ	114	analýza záznamů o výdeji LP (PDC) + dotazník	D	po 6 měs. PDC $\geq$ 0,80: 76,5 % pacientů; dotazník: 100 % adherence u 85 % pacientů, 8 % vynechalo 1–2 dávky/týden, 7,1 % vynechalo 3 a více dávek/týden
Andrade JG et al (2016)	Kanada	4	PRŮŘEZ	266	on-line dotazník	W/D/R/A	vyšší adherence jednodávkový režim než dvoudávkový; 27 resp. 30 % užívalo D resp. A 1xdenně ($p < 0,001$)
Castellucci LA et al (2015)	Kanada	12	PRŮŘEZ	500	dotazník MMAS4	W/D/R/A	MMAS-4 (median 24 měs. léčby): vysoká adherence u 56,2 % pacientů s VKA, 57,1 % s NOAC
Luger S et al (2015)	Německo	11	PRŮŘEZ	324	dotazník (nevalidovaný + MMAS8)	VKA/D/R	po 12 měs. léčby adherence: VKA 80,9 %, D 70,9 %, R 83,3 %; MMAS-8: vysoká adherence u 81,0 % pacientů s VKA, 84,8 % s R, 70,3 % s D
Polymeris AA et al (2016)	Švýcarsko	27	PRŮŘEZ	218	rozhovor	VKA/D/R/A	$\geq$ 80 % adherence byla 97,2 % (95,6 % VKA, 97,6 % NOAC)
Choi JC et al (2014)	USA	2	PRŮŘEZ	364	online dotazník	W/D	počet vynechaných dávek/měsíc u pacientů s D 0,65 vs s W 0,63; 27,5 % pacientů s D užívalo 1× denně
Ho JSC et al (2012)	Hong Kong	26	PRŮŘEZ	244	rozhovor	W/D	adherence: 91,9 % pacientů s W vs 84,9 % pacientů s D ($p = 0,121$)
Hanon O et al (2016)	Francie	14	PRŮŘEZ	405	rozhovor	VKA/R	adherence: VKA 95,3 %; R po 1 měs. 98,2 %, po 3 měs. 97,5 %, po 6 měs. 99,2 %
Hu YF et al (2015)	Taiwan	9	PRŮŘEZ	150	rozhovor (SMAQ), měření HTI	D	adherence u 89,3 % pacientů; HTI byl prediktorem nonadherence (OR 0,97; $p = 0,003$)
Michel J et al (2012)	Nový Zéland	6	PRŮŘEZ	70	rozhovor	D	vysoká adherence: 51 pacientů (73 %)
Kilickiran Avci B et al (2016)	Turecko	5	PRŮŘEZ	294	rozhovor	D/R	adherence: D 84,9 %, R 79,2 % pacientů

A – apixaban D – dabigatran KOH – kohortová LP – léčivé přípravky MEMS – Medication Event Monitoring System MMAS – Morisky Medication Adherence Scale MPR – Medication Possession Ratio OAC – perorální antikoagulantie PDC – Proportion of Days Covered PROSP – prospektivní PRŮŘEZ – průřezová R – rivaroxaban RETRO – retrospektivní VKA – antagonisté vitamínu K W – warfarin Ø – průměrná hodnota

nutí léčivého přípravku v lékárně, o záznamech předepisování dalších dávek léčiva nebo byly využity záznamy zdravotních pojišťoven. K hodnocení adherence byly použity dva parametry, a to MPR (Medication Possession Ratio) nebo PDC (Proportion of Days Covered). Podle definice je MPR poměrem počtu dnů, na který byla medikace pacientovi vydána, a počtu dnů, v nichž měl pacient tuto medikaci užívat (doba mezi jednotlivými výdeji). Podobně PDC je charakterizováno jako poměr počtu dní, v nichž má pacient užívat jemu vydané léčivo, a počtu dní v rámci sledování pacienta (trvání studie). V ideálním případě se obě hodnoty u obou parametrů shodují a výsledkem je 100% adherence k léčbě [11,12]. Ve většině studií v přehledu byla adherence považována za vysokou či adekvátní, pokud bylo PDC nebo MPR vyšší než 0,80 neboli 80 %. Převážná většina těchto studií měla charakter retrospektivních kohortových (11) a 2 byly prospektivní. Ve 2 případech bylo zkombinováno měření adherence pomocí analýzy výdeje léčiv (PDC) a dotazníkového šetření [13,14].

Jedna z publikovaných prospektivních studií měřila adherenci pomocí elektronického monitorování MEMS (Medication Event Monitoring System), a to konkrétně k rivaroxabanu [15]. MEMS spočívá v použití speciálně upraveného primárního obalu léčiv, který ve svém uzávěru obsahuje monitorovací zařízení zaznamenávající otevření obalu, a tím i předpokládané užití léčiva. Také detekuje přesný časový záznam tohoto procesu, ze kterého lze sledovat dávkový režim léčby [16,17].

V 10 dalších studiích bylo k měření adherence využito dotazování pacientů (odpovídá průřezovému designu studie). Pacienti buď sami vyplňovali dotazníky, nebo jejich odpovědi byly zaznamenávány při rozhovoru se zdravotníkem nebo jiným odborným pracovníkem, případně byl proveden on-line sběr dat [18,19]. V případě validovaných dotazníků pro měření adherence byl využit např. MMAS (Morisky Medication Adherence Scale), a to ve formě 4 [20] nebo 8 otázek [21]. Tento typ dotazníku byl původně validován pro antihypertenzní terapii [22], v dnešní době se používá i jako standard při validaci jiných dotazníků. První 4, resp. 7 otázek je postaveno na odpovědi ano/ne, 8. otázka je založena na pětistupňové Likertově škále. Jiným validovaným dotazníkem byl SMAQ (Simplified Medication Adherence Questionnaire), modifikace Moriskyho dotazníku původně používaná pro měření adherence k antiretrovirové terapii [23,24]. Další dotazníky v ostatních studiích nebyly standardizované, spíše se jednalo o set několika otázek týkajících se užívání antikoagulantů. V jedné studii bylo provedeno pro ověření adherence získané výpovědi pacienta i monitorování aktivity dabigatranu v plazmě pomocí testu HTI (Hemoclot thrombin inhibitor) [25], jehož výsledek koreloval statisticky signifikantně s nonadherencí měřenou pomocí SMAQ [8,9].

Celkem 9 studií hodnotilo samostatně dabigatran a 1 rivaroxaban. Dále byla léčiva porovnávána mezi sebou, jednotlivá NOAC proti sobě v 7 studiích, NOAC vs VKA (vitamin K antagonists) pak v 8 pracích, z toho se větši-

nou jednalo o dotazníková šetření. Mezi studiemi byl dále patrný rozdíl v jejich velikosti. Ty, které získávaly data ze zdravotnických registrů, zahrnovaly (až na výjimky) řádově tisíce pacientů, oproti dotazníkovým studiím, v nichž se počty pacientů pohybovaly převážně v řádu stovek. Doba, po kterou byla měřena adherence pacientů k léčbě, se v případě kohortových studií nejčastěji pohybovala mezi 3–12 měsíci, z toho u studie využívající MEMS byli pacienti hodnoceni po 6 měsících. Dotazníková šetření měřila adherenci k léčbě jednorázově v určitém čase.

Přes poměrně velkou variabilitu charakteristik z vybraných publikací vychází následující údaje: pozorována byla spíše nižší míra adherence k léčbě dabigatranem a spíše vyšší u léčby rivaroxabanem [19,21,26–30]. Ve srovnání NOAC a VKA se vyšší adherencí i spokojeností s léčbou většinou projevovali pacienti užívající NOAC, případně byly rozdíly poměrně malé. U apixabanu ve srovnání s ostatními antikoagulanty byly výsledky napříč studiemi relativně nekonzistentní. Téměř všechny studie, které monitorovaly adherenci v průběhu delšího časového období, se však shodovaly v postupném poklesu adherence k léčbě s časem. Dalším poznatkem by mohla být i určitá tendence k vyšší míře adherence k léčbě u dotazníkových šetření oproti analýze výdeje léčiv.

Diskuse

Z výsledků vybraných studií je evidentní, že se výzkum v této problematice slibně rozvíjí, i když jsou zde stále určité rezervy. Porovnání studií bylo poměrně obtížné z důvodu jejich velké variability v mnoha okolnostech. Příkladem je různorodost zastoupení hodnocených antikoagulantů, největší počet studií hodnotil samostatně dabigatran a nejméně bylo studií týkajících se apixabanu či edoxabanu. Tyto rozdíly byly patrné mimo jiné dány nestejnou dobou setrvání jednotlivých zástupců na trhu [19].

Zásadní vliv na výslednou míru adherence k léčbě může mít i metoda získávání dat. Prozatím není k dispozici jednoduchý, dostatečně objektivní a spolehlivý způsob použitelný pro měření adherence k NOAC [25]. Analýza zdravotnických registrů a výpočet PDC nebo MPR nevypovídá o tom, zda bylo léčivo skutečně užito [31,32], a i když umožňuje sledovat velký počet pacientů, nelze tuto metodu použít ve všech zemích v závislosti na zdravotním systému a způsobu zpracovávání zdravotních záznamů pacientů [11,12]. Dotazníkové šetření může být ovlivněno subjektivním pohledem pacienta, a tak může docházet k nadhodnocení míry adherence k léčbě (v tabulce s výsledky studií lze takový trend v některých případech pozorovat) [20,25,33–35]. U on-line průzkumů může být patrný vliv technické zdatnosti, tudíž častějšími respondenty jsou obvykle mladší pacienti, a pak se tedy nejedná o průměrnou populaci s NVFS [18]. Elektronické monitorování (MEMS) užívání léčiv bývá vedle samotného monitoringu adherence považováno za adherenci posilující, což lze využít u problematických pacientů, ale i tento efekt s časem po-

stupně mizí [15]. Speciálně upravené lékovky dále nemohou být použitelné u léčiv, která není vhodné vyjmát z originálního blistru, pokud to není bezprostředně před užitím. Takovým případem je právě dabigatran, jehož stabilita by mohla být takto ohrožena, a pro MEMS by musel být např. rozdělen blistr tak, aby léčivo zůstalo v primárním obalu, a přitom mohlo být umístěno do uvedené lékovky [16,17,36]. Nejvýhodnější je zřejmě kombinace více metod měření adherence, které mohou zohlednit více faktorů nonadherence k léčbě [2,31]. Některé z prací naznačily, že jako další potenciálně vhodná objektivní metoda měření adherence se jeví přímé monitorování aktivity léčiv v plazmě [14,25]. Rutinní testování antikoagulační účinnosti NOAC se ale provádí pouze výjimečně (např. akutní operace, krvácení, adherence atd) právě pomocí speciálních selektivních testů. Díky poměrně krátkému poločasům jsou ovšem jejich výsledky, jakožto informace o adherenci, relevantní jen v závislosti na době užití léčiva [1,7–9].

V několika z vybraných publikací byly diskutovány také faktory, které by mohly ovlivnit adherenci pacienta k terapii. K nejčastěji zmiňovaným patřilo např. pohlaví, nebylo však možné jednoznačně určit, zda tento faktor zásadně ovlivňuje adherenci, jelikož výsledky studií byly nekonzistentní. Dalším faktorem byl již zmiňovaný vyšší věk pacientů, který byl v několika studiích považován za adherenci zvyšující [20,26,27,29,37–39], stejně jako další uváděné faktory, např. komorbidit [15,26], jiná užívaná léčiva [15,20,26,27,35,39] a zvýšené riziko CMP [29,30,37,39]. Kardiovaskulární onemocnění a jejich léčba byla v mnoha publikacích považována za faktor podporující adherenci, pravděpodobně z důvodu častějšího kontaktu se zdravotníkem a porozumění důležitosti léčby [35,39], případně díky vzniku určitého návyku pravidelně užívat léčiva [35]. Předchozí zkušenost s CMP nebo TIA (tranzitorní ischemická ataka) byla také vnímána jako okolnost zvyšující adherenci [21,35], protože se jedná o poměrně dramatickou událost v životě postižených pacientů [35]. Značný vliv na zlepšení adherence měl i dostatečný kontakt pacienta se zdravotníkem a edukace pacientů [14,36,31,35,40], dále také monitoring minoritních nežádoucích účinků, které by mohly vést k samovolnému přerušení léčby, i když jim lze vhodnými opatřeními předcházet. Souhrnně lze uvést, že individuální přístup k pacientovi a další aktivity v managementu adherence k léčbě ve zdravotnických zařízeních mohou podporovat adherenci k léčbě [32].

Pravděpodobně nejvíce diskutovanou otázkou je vliv jednodávkových a dvoudávkových režimů při léčbě NOAC na adherenci. Nalezené studie se rozcházejí a v této problematice zatím nebylo dosaženo jednotných závěrů. Některé autoři se přiklání k tvrzení, že dvoudávkové režimy pravděpodobně snižují a jednodávkové zvyšují adherenci k léčbě [15,19,21,26,28,41], v některých studiích však nebyla nalezena žádná spojitost mezi frekvencí užívání léčiv a adherencí [20,42]. Některé pacienti také užívali NOAC jednou denně navzdory předepsanému dvoudávkovému režimu [33], a přesto jejich sebehodnocení patrně

vykazovalo vysokou míru adherence [18]. Obecně je důležité vzít v potaz, že dávkování 2krát denně udržuje stabilnější lékové hladiny než jednodávkové režimy u léčiv s kratším biologickým poločasem (NOAC kolem 12 hod) a vynechání u jednodávkového režimu může mít závažnější následky [2,27]. Z toho vyplývá, že zatímco jednodávkové užívání léčiv může být cestou ke zjednodušení dávkových režimů, tak ale vyžaduje téměř bezchybnou adherenci pro dosažení zamýšleného farmakodynamického a klinického účinku. Dvoudávkové denní režimy pak mohou být vhodné pro pacienty náchylnější k vynechávání (zapomínání) léčiva užití [2].

Je také zřejmé, že na adherenci k léčbě lze nahlížet z více úhlů pohledu. Za její snížení můžeme považovat zapomínání užívat léčiva nebo třeba i nedodržování určitých režimových opatření, která s antikoagulační léčbou souvisejí. Také dopady a úskalí nonadherence jsou u NOAC a VKA rozdílné. U warfarinu se krátkodobá nonadherence nemusí projevit tak zásadně, naopak významněji může ovlivnit výsledky léčby NOAC, u kterých je pokles účinku rychlejší kvůli již zmíněnému biologickému poločasu [27,28,30,33,41,42].

Dle identifikovaných studií vedou rozdíly mezi jednotlivými léčivy ze skupiny NOAC z hlediska adherence k léčbě k předpokladu, že nejnižší míra adherence byla u dabigatranu a nejvyšší u rivaroxabanu. Adherence u apixabanu byla v některých studiích také hodnocena, výsledky ale nejsou jednotné a těchto studií bylo poměrně málo [21,26–30,41,42]. Nízká adherence u dabigatranu byla vedle nutnosti užívat léčivo 2krát denně obvykle přisuzována nežádoucím účinkům, hlavně gastrointestinálním obtížím, jako např. dyspepsie, pyróza atd [13,26,38,43]. Tyto symptomy by mohly být eliminovány opakovanou edukací o dostatečném zapíjení nebo užívání léčiva společně s jídlem [14] nebo gastroprotektivy (např. inhibitory protonové pumpy mohou ovlivnit biodostupnost dabigatranu, ale neměly by měnit klinický účinek léčiva) [9,44,45].

Co se týče srovnání adherence k NOAC a VKA, u některých studiích nebyl zaznamenán signifikantní rozdíl [20,21], ostatní studie došly k podobným závěrům a v některých byla skupina VKA mírou adherence k léčbě řazena mezi rivaroxaban a dabigatran. Objevily se i poznatky o tom, že předchozí užívání warfarinu vedlo u léčby NOAC k vyšší adherenci či spokojenosti s léčbou [18,33,34]. Na druhou stranu, někteří autoři zmiňovali i možný vliv nákladů na léčbu ve vztahu k adherenci, vyšší cena NOAC (v některých zemích nehraněná ze zdravotního pojištění) často mohla vést k nižší adherenci, a tím k převedení pacienta na levnější VKA nebo dokonce k přerušení léčby [18,26,27,30,38,42,43,46]. K žádnému z antikoagulačních léčiv však nelze na základě těchto poznatků zaujmout čistě odmítavý postoj, protože může mít z individuálního hlediska pro pacienta jiné benefity.

Závěr

Závěrem je vhodné dodat, že cíl této práce byl splněn v podobě uceleného přehledu literatury týkající se adherence k NOAC u pacientů s NVFS. Výsledky se nejčastěji

z hlediska vyšší adherence k léčbě přiklány k užívání rivaroxabanu, a naopak spíše nižší míra adherence byla popisována u dabigatranu. V textu však bylo zmíněno mnoho aspektů ovlivňujících adherenci k léčbě NOAC, proto může být formulace předchozí věty přesná jen s odkazem na tyto okolnosti. Jak již bylo zmíněno, výsledky vybraných studií nejsou jednoznačně uniformní a mají určité limity, nicméně lze očekávat, že budou potvrzeny v navazujícím výzkumu, který se v současné době značně rozvíjí. To dokládá i počet publikací, který v posledních letech roste: již během zpracování předkládané rešeršní práce byly publikovány další práce, jejichž výsledky už nemohly být zohledněny. Na úplný závěr lze dodat, že by problematika nonadherence k antikoagulační léčbě měla být nadále důkladně zkoumána vzhledem ke své důležitosti a případným dopadům na zdraví pacientů, na zdravotní systém a společnost.

Práce byla podpořena grantem Univerzity Karlovy (SVV 260 417).

Literatura

1. Kehinde OO, Chalmers L, Bereznicki LR. A Summary of the Literature Evaluating Adherence and Persistence with Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation. *Am J Cardiovasc Drugs* 2016; 16(5): 349–363. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s40256-016-0171-6>>.
2. Vrijens B, Heidebuchel H. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: considerations on once- vs twice-daily regimens and their potential impact on medication adherence. *Europace* 2015; 17(4): 514–523. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurpace/euu311>>.
3. Vrijens B, De Geest S, Hughes K et al. A new taxonomy for describing and defining adherence to medications. *Br J Clin Pharmacol* 2012; 73(5): 691–705. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2125.2012.04167.x>>.
4. Wilke T, Bauer S, Mueller S et al. Patient Preferences for Oral Anticoagulation Therapy in Atrial Fibrillation: A Systematic Literature Review. *Patient* 2017; 10(1): 17–37. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s40271-016-0185-9>>.
5. Sabaté E. Adherence to long-term therapies. Evidence for action. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data: Geneva 2003: 3–6. ISBN 92 4 154599 2. Dostupné z DOI: <<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/42682/1/9241545992.pdf>>.
6. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med* 2005; 353(5): 487–497.
7. Michalcová J, Penka M, Bulíková A et al. Nová – přímá perorální antikoagulantia: aktuální přehled. *Vnitř Lék* 2016; 62(10): 805–813.
8. Kvasnička J, Penka M, Kvasnička T et al. Doporučení České společnosti pro trombozu a hemostázu České lékařské společnosti J. E. Purkyně pro bezpečnou léčbu novými perorálními antikoagulanty (NOAC) – dabigatran etexilátem, apixabanem a rivaroxabanem. *Vnitř Lék* 2015; 61(6): 537–546.
9. Heidebuchel H, Verhamme P, Alings M et al. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* 2015; 17(10): 1467–1507. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurpace/euv309>>.
10. 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): 2893–2962.
11. Ladova K, Vytrisalova M, Vlcek J. Measures of adherence to therapy in patients with osteoporosis. *Osteol Bull* 2013; 18(1): 15–20.
12. Lehmann A, Aslani P, Ahmed R et al. Assessing medication adherence: options to consider. *Int J Clin Pharm* 2014; 36(1): 55–69. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s11096-013-9865-x>>.
13. Verdecchia P, Molini G, Bartolini C et al. Safety of dabigatran in an elderly population: Single center experience in Italy. *Curr Drug Saf* 2015; 10(2): 165–169.
14. Schulman S, Shortt B, Robinson M et al. Adherence to anticoagulant treatment with dabigatran in a real-world setting. *J Thromb Haemost* 2013; 11(7): 1295–1299. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/jth.12241>>.
15. Marquez-Contreras E, Martell-Carlos N, Gil-Guillen V et al. Therapeutic compliance with rivaroxaban in preventing stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation: CUMRIVAFA study. *Curr Med Res Opin* 2016; 32(12): 2013–2020.
16. Farmer KC. Methods for measuring and monitoring medication regimen adherence in clinical trials and clinical practice. *Clin Ther* 1999; 21(6): 1074–1090.
17. De Bleser L, De Geest S, Vandenbroeck S et al. How accurate are electronic monitoring devices? A laboratory study testing two devices to measure medication adherence. *Sensors (Basel)* 2010; 10(3): 1652–1660. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3390/s100301652>>.
18. Choi JC, Dibonaventura MD, Koppenhafer L et al. Survey of the use of warfarin and the newer anticoagulant dabigatran in patients with atrial fibrillation. *Patient Prefer Adherence* 2014; 8: 167–177. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2147/PPA.S56187>>.
19. Andrade JG, Krahn AD, Skanes AC et al. Values and Preferences of Physicians and Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation Who Receive Oral Anticoagulation Therapy for Stroke Prevention. *Can J Cardiol* 2016; 32(6): 747–753. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.cjca.2015.09.023>>.
20. Castellucci LA, Shaw J, Van Der Salm K et al. Self-reported adherence to anticoagulation and its determinants using the Morisky medication adherence scale. *Thromb Res* 2015; 136(4): 727–731. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.thromres.2015.07.007>>.
21. Luger S, Hohmann C, Niemann D et al. Adherence to oral anticoagulant therapy in secondary stroke prevention – impact of the novel oral anticoagulants. *Patient Prefer Adherence* 2015; 9: 1695–1705. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2147/PPA.S88994>>.
22. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care* 1986; 24(1): 67–74.
23. Knobel H, Alonsob J, Casadoc JL et al. Validation of a simplified medication adherence questionnaire in a large cohort of HIV-infected patients: the GEEMA Study. *AIDS* 2002; 16(4): 605–613.
24. Ortega Suárez FJ, Sánchez Plumed J, Pérez Valentín MA et al. Validation on the simplified medication adherence questionnaire (SMAQ) in renal transplant patients on tacrolimus. *Nefrologia* 2011; 31(6): 690–696. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3265/Nefrologia.pre2011.Aug.10973>>.
25. Hu YF, Liao JN, Chern CM et al. Identification and management of noncompliance in atrial fibrillation patients receiving dabigatran: the role of a drug monitor. *Pacing Clin Electrophysiol* 2015; 38(4): 465–471. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/pace.12575>>.
26. 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): 1150–1157. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurpace/euv421>>.
27. Forslund T, Wettermark B, Hjerdahl P. Comparison of treatment persistence with different oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur J Clin. Pharmacol* 2016; 72(3): 329–338. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00228-015-1983-z>>.
28. Alberts MJ, Peacock WF, Fields LE et al. Association between once- and twice-daily direct oral anticoagulant adherence in nonvalvular atrial fibrillation patients and rates of ischemic stroke. *Int J Cardiol* 2016; 215: 11–13. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.03.212>>.
29. Brown JD, Shewale AR, Talbert JC. Adherence to Rivaroxaban, Dabigatran, and Apixaban for Stroke Prevention in Incident,

Treatment-Naïve Nonvalvular Atrial Fibrillation. J Manag Care Spec Pharm 2016; 22(11): 1319–1329.

30. Yao X, Abraham NS, Alexander GC et al. Effect of Adherence to Oral Anticoagulants on Risk of Stroke and Major Bleeding Among Patients With Atrial Fibrillation. J Am Heart Assoc 2016; 5(2). pii: e003074. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/JAHA.115.003074>>.

31. Lee PY, Han SY, Miyahara RK. Adherence and outcomes of patients treated with dabigatran: pharmacist-managed anticoagulation clinic versus usual care. Am J Health Syst Pharm 2013; 70(13): 1154–1161. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2146/ajhp120634>>.

32. Shore S, Ho PM, Lambert-Kerzner A et al. Site-level variation in and practices associated with dabigatran adherence. JAMA 2015; 313(14): 1443–1450. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2015.2761>>.

33. Michel J, Mundell D, Boga T et al. Dabigatran for anticoagulation in atrial fibrillation – early clinical experience in a hospital population and comparison to trial data. Heart Lung Circ 2013; 22(1): 50–55. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.hlc.2012.09.002>>.

34. Hanon O, Chaussade E, Gueranger P et al. Patient-Reported Treatment Satisfaction with Rivaroxaban for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation. A French Observational Study, the SAFARI Study. PLoS One 2016; 11(12): e0166218. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0166218>>.

35. Polymeris AA, Traenka C, Hert L et al. Frequency and Determinants of Adherence to Oral Anticoagulants in Stroke Patients with Atrial Fibrillation in Clinical Practice. Eur Neurol 2016; 76(3–4): 187–193.

36. SPC Pradaxa. Dostupné z WWW: <http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000829/WC500041059.pdf>.

37. Zhou M, Chang HY, Segal JB et al. Adherence to a novel oral anticoagulant among patients with atrial fibrillation. J Manag Care Spec Pharm 2015; 21(11): 1054–1062.

38. Shore S, Carey EP, Turakhia MP et al. Adherence to dabigatran therapy and longitudinal patient outcomes: insights from the veterans health administration. Am Heart J 2014; 167(6): 810–817. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2014.03.023>>.

39. Gorst-Rasmussen A, Skjoth F, Larsen TB et al. Dabigatran adherence in atrial fibrillation patients during the first year after diagnosis: a nationwide cohort study. J Thromb Haemost 2015; 13(4): 495–504. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/jth.12845>>.

40. Kilickiran Avci B, Vatan B, Ozden Tok O et al. The Trends in Utilizing Nonvitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation: A Real-Life Experience. Clin Appl Thromb Hemost 2016; 22(8): 785–791.

41. McHorney CA, Peterson ED, Laliberte F et al. Comparison of Adherence to Rivaroxaban Versus Apixaban Among Patients With Atrial Fibrillation. Clin Ther 2016; 38(11): 2477–2488. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.clinthera.2016.09.014>>.

42. Al-Khalili F, Lindstrom C, Benson L. Adherence to anticoagulant treatment with apixaban and rivaroxaban in a real-world setting. Clin Trials Regul Sci Cardiol 2016; 18: 1–4. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1002/clc.22069>>.

43. Ho JC, Chang AM, Yan BP et al. Dabigatran compared with warfarin for stroke prevention with atrial fibrillation: experience in Hong Kong. Clin Cardiol 2012; 35(12): E40–E45. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/clc.22069>>.

44. Huisman MV, Lip GYH, Diener HC et al. Dabigatran etexilate for stroke prevention in patients with atrial fibrillation: Resolving uncertainties in routine practice. Thromb Haemost 2012; 107(5): 838–847. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1160/TH11-10-0718>>.

45. Agewall S, Cattaneo M, Collet JP et al. Expert position paper on the use of proton pump inhibitors in patients with cardiovascular disease and antithrombotic therapy. Eur Heart J 2013; 34(23): 1708–1713. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehd042>>.

46. Tsvigoulis G, Krogias C, Sands KA et al. Dabigatran etexilate for secondary stroke prevention: the first year experience from a multicenter short-term registry. Ther Adv Neurol Disord 2014; 7(3): 155–161. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1177/1756285614528064>>.

PharmDr. Kateřina Láďová, Ph.D.

✉ ladovaka@faf.cuni.cz

Katedra sociální a klinické farmacie Farmaceutické fakulty UK Hradec Králové

www.faf.cuni.cz

Doručeno do redakce 26. 6. 2017

Přijato po recenzi 27. 7. 2017