

Adherencia és perzisztencia jelentősége az orális antikoaguláns kezelés során

Tornyos Dániel, Lukács Réka Aliz, Komócsi András

Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, Szívgyógyászati Klinika, Pécs

Levelezési cím: Dr. Tornyos Dániel
Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, Szívgyógyászati Klinika
7624 Pécs, Ifjúság útja 13. E-mail: tornyosdaniel@gmail.com



A szerző
video-összefoglalója

A megfelelő antikoaguláns terápia nélkülözhetetlen a pitvarfibrillációban szenvedő betegek stroke-prevenciója szempontjából. A direkt hatású orális antikoagulánsok bizonyított és jelentős előnyei miatt fokozatosan felváltották a K-vitamin-antagonisták alkalmazását. A gyógyszerek randomizált klinikai vizsgálatokban kimutatott hatékonysága mellett, a klinikai gyakorlatban a terápia hatásosságának meghatározó faktora a kezeléshez tartozó perzisztencia és adherencia. Irodalmi áttekintésünk során az antikoaguláns kezelések ismertetése mellett, az adherenciát befolyásoló faktorokat azonosítottuk, továbbá azokat figyelembe vevő stratégiákat kerestünk. Összefoglaló ismertetésünk alapján az optimális antikoaguláns terápia kiválasztásakor a hosszú távon is eredményes stroke-prevenció érdekében, célszerű a kezelés tolerálhatóságának mérlegelése, továbbá a beteg igényeit szem előtt tartó személyre szabott terápia megválasztása.

Kulcsszavak: adherencia, perzisztencia, antikoaguláns, K-vitamin-antagonista, direkt ható antikoaguláns, pitvarfibrilláció, stroke, pulmonális embólia

The importance of adherence and persistence in oral anticoagulant treatment

In patients with atrial fibrillation, appropriate anticoagulant treatment is inevitable for effective stroke prevention. Due to the proven and significant advantages of direct-acting anticoagulants, the use of vitamin K antagonists has gradually been replaced. However, in clinical practice, in addition to the results shown in randomized clinical trials, the treatment efficacy is greatly determined by the persistence and adherence to the therapy. In our comprehensive review, we aimed to present the different anticoagulant treatments. Furthermore, we identified the factors influencing adherence and searched for strategies to improve it. Based on our findings, to achieve long-term effective stroke prevention in addition to choosing the optimal anticoagulant therapy, it is recommended to take into consideration the tolerability of the treatment and to select a personalized therapy that respects the needs of the patient.

Keywords: adherence, persistence, anticoagulant, vitamin K antagonist, direct-acting anticoagulant, atrial fibrillation, stroke, pulmonary embolism

Rövidítések:

ACEI: angiotenzin-konvertáló enzimgátló; CrCl: kreatinin clearance; DOAC: direkt ható orális antikoaguláns; IS: iszkémiás stroke; OAC: orális antikoaguláns; PE: pulmonális embólia; PF: pitvarfibrilláció; RCT: randomizált kontrollált vizsgálat; VKA: K-vitamin-antagonista; VTE: vénás tromboembólia

A kézirat 2022. 10. 18-án érkezett a szerkesztőségbe, 2022. 11. 03-án került elfogadásra.

Bevezetés

Napjaink idősödő társadalmában az orális antikoaguláns (OAC) kezelést szükségessé tevő betegségek, köztük a pitvarfibrilláció (PF) vagy vénás tromboembólia (VTE) gyakorisága fokozatosan emelkedik. A PF több mint 33,5 millió beteget érint világszerte, 2030-ra pedig előfordulása várhatóan megduplázódik (1). Magyarországon 3%-ra becsülhető prevalenciája, amely nagyjából 300 000 fős betegpopulációt jelent (2). Az antikoaguláns kezelés fő indikációja a súlyos maradó károsodással járó, akár életet veszélyeztető iszkémiás stroke (IS) és pulmonális embólia (PE) megelőzése (3–5).

Sok éven át a K-vitamin-antagonisták (VKA) jelentették és jelentik továbbra is a betegek egy kis csoportjában az IS megelőzése szempontjából az egyedüli megoldást. Hatásosságukat jól mutatja, hogy közel kétharmadára csökkentik az IS gyakoriságát placebohoz képest (6), azonban a VKA-k alátámasztott hatásossága sok esetben nem jelent tökéletes védelmet. A jelentősen instabil farmakokinetikai profil miatt a gyógyszerrel elért véralvadást gátlás mértéke számottevő egyének közötti variabilitást mutat, ezért a gyógyszer adagolásához rendszeres laboratóriumi vizsgálattal történő beállítás és terápia vezetés szükséges. A VKA-kezelésben részesülők számára a gyógyszer-interakciók, továbbá a szigorú diétás szabályok és a szűk terápiás tartomány miatti rendszeres monitorizálás a véralvadás gátlás folytatását nehezíti. Ezek a nehézségek álltak egy megbízhatóbb, kedvezőbb biztonsági profillal rendelkező gyógyszer-csoport kifejlesztésének hátterében (7). A thrombin és az aktivált X alvadási faktor gátlásával

ható orális antikoagulánsok (DOAC) hatásosságát és biztonságosságát kimutató randomizált klinikai vizsgálatok (RCT) metaanalízise alapján alkalmazásuk esetén a stroke gyakorisága szignifikánsan alacsonyabb, amit főként a vérzéses stroke számának jelentős csökkenése eredményez. IS szempontjából szintén jobb eredményeket mutattak, azonban kis mértékben megnőtt a gasztrointesztinális vérzések száma (8). A VKA-hoz képest összességében elmondható előnyösebb rizikó-haszon egyensúly ellenére a négy DOAC között a vizsgálatok eredményei alapján, a hatásosság és a vérzéses szövődmények aránya nem egyformán alakul ki. Az RCT-k eredményeit az 1. táblázatban foglaltuk össze (9–12). A nagyobb biztonságot igazoló klinikai vizsgálatok eredményei következtében, a DOAC-ok alkalmazása több indikációs területen fokozatosan felváltotta a VKA-kat (9–15). Egy norvég regiszter adatai alapján 2013 és 2017 közötti időszakban VTE szekunder prevenciója esetében, a DOAC-ok alkalmazása 33,2%-ról 93,6%-ra emelkedett, ebből kifolyólag a VKA alkalmazása 6,3%-ra csökkent (16). A DOAC-gyógyszer-csoport koherens, gyorsan kialakuló és pontosabban megjósolható hatása miatt stabil dózisok alkalmazására nyílik lehetőség. Választásuk esetén szükségtelen a terápia monitorizálása, továbbá a diétás szabályok hiánya és a kevesebb gyógyszer-interakció leegyszerűsíti a terápia használatát (17). Napjaink gyakorlatában az elsőként választandóak a legtöbb OAC-kezelést indikáló betegség esetén (4, 5). A napi gyakorlatban az RCT-k eredményei mellett az antikoaguláns terápia eredményességének egyik meghatározó faktora a terápiához tartozó perzisztencia és adherencia. Az adott antikoaguláns kiválasztásakor az optimális stroke-pre-

1. TÁBLÁZAT. A DOAC-ok 3. fázis vizsgálatainak főbb eredményei

Vizsgálat neve	Szerző	Év	Kezelés	Stroke vagy szisztémás embólia, esemény/beteg		Major vérzés, esemény/beteg		A kezelés befejezése, esemény/beteg	
				DOAC	warfarin	DOAC	warfarin	DOAC	warfarin
RE-LY	Connolly SJ	2009	dabigatran 2×110 mg vs. warfarin	182/6015	199/6022	322/6015	397/6022	1161/6015	902/6022
			dabigatran 2×150 mg vs. warfarin	134/6076	199/6022	375/6076	397/6022	1211/6076	902/6022
ROCKET AF	Patel MR	2011	rivaroxaban 1×20 mg (1×15 mg kreatinin clearance 30–49 ml/min) vs. warfarin	188/6958	241/7004	395/7111	386/7125	1691/7131	1584/7133
ARISTOTLE	Granger CB	2011	apixaban 2×5 mg (2×2,5 mg, ha >2 az alábbi kritériumok közül: >80 év, <60 kg, vagy a szérumkreatinin >1,5 mg/dl) vs. warfarin	212/9120	265/9081	327/9088	462/9052	2310/9120	2493/9081
ENGAGE AF-TIMI 48	Giugliano RP	2013	edoxaban 1×60 mg vs. warfarin	296/7035	337/7036	418/7012	524/7012	2415/7012	2417/7012
			edoxaban 1×30 mg vs. warfarin	383/7034	337/7036	254/7002	524/7012	2309/7002	2417/7012

venció elérése szempontjából célszerű a kezelés tolerálhatóságának mérlegelése is.

Megbeszélés

A megfelelő perzisztencia és adherencia, ezáltal a terápiás előírások betartása elengedhetetlen feltétele annak, hogy az OAC-kezelés RCT-ben kimutatott előnyei érvényesüljenek. Bár mindkét fogalom hasonlóan írja le a beteg gyógyszeresedési szokásait, köztük fontos definícióbeli különbség is fennáll. A perzisztencia a terápia előírt ideig való alkalmazását, a non-perzisztencia annak tartós abbahagyását, hiányát jelenti. Az adherencia ezzel szemben egy sokkal összetettebb jellemzője a terápiás előírások betartásának. Magában foglalja a dózisok megfelelő időben történő bevitelét és a diétás szabályok figyelembe vételét is. Az adherenciát legtöbb esetben a megfelelő gyógyszeresedéssel lefedett napok és az előírt dozírozás arányával számítják ki, amely alapján $>0,8$ jó értékről beszélünk. A gyógyszerelhagyás súlyos következménnyel járhat. Több obszervációs vizsgálatban is kimutatták, hogy koszorúér-betegség kezelésében a β -blokkoló, az angiotenzin-konvertáló enzimgátló (ACEI) vagy a statinok elhagyása esetén az egyéves mortalitás esélye szignifikánsan magasabb (18, 19). Hasonlóan OAC-kezelés elhagyásával a terápia jelentette előnyök hiányában a stroke és a mortalitás előfordulása jelentős számban emelkedett (1, 20, 21). Az adherencia csökkenésével a kórházi ellátás gyakoriságának emelkedése és a szövődmények költséges ellátása miatt, a terápia iránti hűség fenntartása gazdasági szempontból is fontos (22, 23). OAC-okhoz tartozó terápiás hűség fenntartása kifejezetten nagy kihívást jelenthet, mivel a kezelés csupán prevenciót szolgál, nem pedig tünetek enyhítését. A gyógyszeres terápiához tartozó adherenciát nagymértékben befolyásolhatja a kezelés komplexitása (24). *Coleman CI et al.* metaanalízisében kardiovaszkuláris gyógyszerek esetében hasonlították össze a különböző terápiás adagolási stratégiákkal kapcsolatos adherenciát. A naponta egyszer adagolt gyógyszerek esetében optimálisabb volt az adherencia a gyakoribb szedést igénylő kezelésekkel szemben (25). Vizsgálatok eredményei alapján az adherencia az adagolás gyakoriságával ellentétes arányban változik (26). PF miatt kezelt betegek között a napi egyszeri dozírozás esetén 21-26%-kal jobb adherenciát igazoltak a többszörrel szemben, amely mellett gyakori problémát jelenthet a gyógyszer esti, illetve a szórványos bevétele, vagy az úgynevezett „gyógyszervakáció” (27). A pontatlan adagolás a gyógyszer csökkent expozíciójához vezet, ezáltal kívánt hatása nem megfelelő mértékben alakul ki. VKA-hoz képest a DOAC-ok, rövidebb felezési idejük miatt, alkalmazásuk esetén a gyógyszer szórványos kihagyása is potenciálisan növelheti a stroke rizikóját (1, 17, 28). A komplex kezelési stratégiákhoz

tartozó adherenciaproblémák és a terápia elhagyásával jelentkező súlyos következmények fényében szükséges lehet a terápia leegyszerűsítése, napi egyszeri adagolása. Ezen vizsgálatok eredményei alapján azonban többnyire még a napi egyszeri adagolás esetében sem teljesen ideális az adherencia (76,3%–96,1%), amely alapján egyéb faktorok is befolyásolhatják a terápia iránti hűséget (25).

Az egyre idősödő OAC-cal kezelt populáció miatt a betegek ismerete jelentős mértékben hiányos vagy eltérő lehet az őket gondozó orvosokéhoz képest, ezáltal sok esetben a kezeletlen betegség következményeit felülírja a gyógyszer okozta mellékhatásoktól való félelem. Az OAC-ok hatásmechanizmusával kapcsolatos mellékhatása a különböző súlyosságú vérzéses szövődmények, amelyeknek a megítélése a betegek és orvosok által jelentősen különbözhet. A gyógyszeres terápia eredményességét az RCT-ben a nettó klinikai hatékonysággal jellemezhetjük, amely alapján az effektív terápia mellett kialakuló szövődmények arányát értékelhetjük. Ezzel ellentétben a betegek szempontjából a mellékhatások nem a klinikai hatékonyságot jellemzik és sokszor az orvosi szempontból jelentéktelennek ítélt szövődmény eredményezi a terápia iránti adherencia csökkenését. Előbbihez szintén hozzájárulhatnak a DOAC-ok alkalmazása mellett észlelt gasztrointesztinális és egyéb minor vérzések számának emelkedése, habár életet nem veszélyeztetőek (8). A kórházi ellátást igénylő major vérzéses szövődményekkel szemben a gyakoribb minor események esetén a betegek többnyire nem keresik fel gondozó orvosukat, ezáltal sokszor nem megfelelő információs csatornák alapján önkényes gyógyszer módosítás, akár elhagyás történik szakszerű javaslat nélkül. Mindezek az orvosi kontrollvizsgálatok fontosságára hívják fel a figyelmet. VKA alkalmazása mellett szükséges a rendszeres laboratóriumi ellenőrzés, szemben a DOAC-okkal, így azok választása esetén csökkenhet az orvos-beteg találkozások száma, amely hozzájárulhat a terápia iránti hűség csökkenéséhez (1). Mivel egyéb gyógyszerek adherenciája sem megfelelő, az OAC-kezeléshez társítható szövődményeken kívül egyéb faktorok is befolyásolhatják a terápia iránti hűséget (29). Miokardiális infarktuson átesett betegek esetében további befolyásoló tényezőként igazolódott a fiatalabb életkor, a szegénység, az alacsonyabb edukációs státusz, a dohányzás, illetve a betegségtől való aggódás, amelyek mind fennállhatnak OAC-terápia mellett is (30). Továbbá VKA-hoz képest a DOAC-ok jelentősen drágább ára is hozzájárulhat az adherencia csökkenéséhez. A betegek általános hangulati állapota is befolyásoló faktora az adherenciának, például az idegesség, a depresszió, a nyugtalanság, illetve a leterheltség negatív hatással lehet (31). Az RCT-ben igazolt adherencia nem teljes mértékben reprezentálja a mindennapi klinikai gyakorlatban észlelt gyógyszeresedési hűséget. Megítélésében segítségünkre lehetnek az úgynevezett való világ „real-word”

obszervációs vizsgálatok. Egy amerikai obszervációs vizsgálat eredményei alapján az OAC-ok közül az apixaban és a rivaroxaban esetében találták a legoptimálisabb perzisztenciát, velük szemben dabigatran szedők közt jelentkezett a legalacsonyabb mértékű perzisztencia. Apixaban mellett észlelt jelentős terápia iránti hűség tükrében nem a többszöri adagolás a fő befolyásoló faktora az adherenciának. Ezáltal a dabigatran esetében észlelt alacsony perzisztencia további tényezők fontosságára hívja fel a figyelmet. Vizsgálatainkban a kezelési adherencia szignifikáns prediktorként azonosították a korábban előforduló stroke-ot, a veseelégtelenséget, az új daganatos betegségeket, továbbá a legerősebb befolyásoló faktorként a major vérzéses szövődményeket találták (3, 32). Idős életkor, korábbi magas vérnyomás vagy PE előfordulása esetén pedig magasabb perzisztenciát észleltetek (3, 33). Idős betegek jobb adherenciáját több vizsgálatban is megerősítették (27, 34). Fontos azonban megjegyezni, hogy az 1 éves követési idő során apixaban esetében is csupán 57,3%-ban voltak a betegek hűségesek a terápiához, míg a dabigatran esetében csak 41,1%-ban (3). Egy norvég regiszterben, habár a DOAC-ok közötti trend megegyezett, sokkal alacsonyabb 1 éves perzisztenciát találtak, amely apixaban esetében is csak 30,8% volt (16). Közel hasonló eredmények igazolódtak további vizsgálatok esetében is (21, 33). *Ozaki et al.* 48 „real-world” vizsgálat bevonásával végzett metaanalízisében DOAC-ok esetében 67%-os adherenciát mutattak ki, hatóanyag csoportokra lebontva apixaban 71%, rivaroxaban 70%, illetve dabigatran esetében 60% igazolódott. Perzisztencia szempontjából apixaban 74%, rivaroxaban 72%, dabigatran 62%-ot mutatott. VKA-hoz képest apixaban és rivaroxaban szignifikánsan magasabb perzisztenciát eredményezett. Eredményeik alapján a terápia iránti hűség szempontjából még a legjobbnak minősített apixaban esetében sem érték el az optimális adherenciához tartozó 80% feletti arányt (1). A magyarországi viszonyokra a Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő adatai alapján végzett obszervációs vizsgálat eredményei alapján kapunk betekintést. Ennek alapján az újonnan OAC-terápiát kapó betegek egyéves perzisztenciája DOAC-ok esetében 65,7%, amellyel szemben VKA-val kezelt betegek perzisztenciája csak 39% volt. DOAC-ok közül a rivaroxaban egyéves perzisztenciája volt a legmagasabb, azonban az is csak 65,7%-ot ért el (35). A „real-world” vizsgálatok eredményei alapján OAC iránti adherencia továbbra sem optimális, amely miatt jelentős beavatkozások szükségesek, hiszen az adherencia csökkenésével az RCT-k által igazolt hatásosság nem érvényesül, amely az iszkémiás szövődmények gyakoriságának emelkedésével jár.

A megfelelő gyógyszeres adherencia és ezáltal az optimális kezelés elérése és fenntartása az orvos és a beteg együttműködésén alapszik. Mint minden gyógyszeres terápia esetén, OAC-kezelés során is döntő

szerepe van az orvosi munkának és az egészségügyi rendszernek. Az RCT-k egyértelmű eredményei és a nemzetközi ajánlások összhangú javaslati mellett a gyógyszerek felírása jelentősen emelkedett (36). Az orvosi adherencia erősödésének eredményeként a 2005-ös évektől fokozatosan emelkedik az OAC-ok használata PF-fel kezelt betegek esetében. Európában és az Egyesült Királyságban az emelkedés több mint 50% volt, 2015 után pedig a világ legtöbb részén elérte a 60-75%-ot (31). A VKA-t fokozatosan felváltotta a DOAC-ok választása, így mára nagyjából 30%-ra csökkent a használata. VKA-választáshoz napjaink gyakorlatában több okból is sor kerülhet, a mechanikus műbillentyűn és a krónikus veseelégtelenségen kívül a DOAC-kezeléssel kapcsolatos kevés egyéni orvosi tapasztalat és a vérzéses szövődményektől való félelem is hozzájárulhat. A nemzetközi ajánlások egyértelmű javaslata mellett a DOAC-ok antidótumjainak kifejlesztésével és elérhetővé tételével tovább csökkenthető a VKA-t választó orvosok száma. További problémát jelent, hogy alkalmazásukra sokszor csak a DOAC-ok magasabb ára miatt kerül sor, amely kifejezettebben érinti az idős, nyugdíjas korosztályt (31). Állami támogatásuk emelésével jelentős javulás lenne elérhető (31). A DOAC-ok közötti választást befolyásoló faktorok jelenleg még nem teljességében feltártak, feltehetőleg egyes hatóanyagokkal kapcsolatos vizsgálati eredmények mellett számos egyéb faktor, például a jobb elérhetőség és hatékonyabb marketing is szerepet játszhat a jelenleg észlelhető különbségeket kialakításában. Norvég regiszterek adatai alapján a DOAC-ok közül az apixaban kerül leggyakrabban felírásra, amelyet rivaroxaban, majd warfarin, és dabigatran követ (16). Habár az eredmények javuló tendenciát mutatnak az évek során, mégis a betegek közel 30%-a továbbra sem részesül a nemzetközi ajánlásokban előírt terápiában, amely miatt továbbra is rendkívül magas stroke-rizikóval rendelkeznek. Annak ellenére, hogy a nemzetközi ajánlásoknak köszönhetően az OAC-terápia felírása jelentős mértékben javult, önmagában ez nem elegendő az effektív kezelés eléréséhez. Mint minden gyógyszeres kezelés során, ebben az esetben is az ellátás nélkülözhetetlen alappillére a terápia iránti megfelelő perzisztencia és adherencia. A szövődményektől való félelem, a negatív hiedelmek rontják a betegek együttműködését, amelyekkel szemben a terápiában való hit megerősíti a terápiás hűséget, viszont elérése jelentős feladatot jelent a klinikusok számára. OAC-terápia esetén a vérzéses szövődmények a kezelés hatásmechanizmusából származó mellékhatások, amelyek a terápia iránti hűséget jelentős mértékben befolyásolhatják. A várható nemkívánatos eseményekre való megfelelő felkészítés hozzájárulhat a velük kapcsolatos félelmek legyőzéséhez, ezáltal optimális adherencia eléréséhez (37, 38). OAC-kezelés esetén a terápia okozta szövődményeken kívül fontos figyelembe venni az adherenciát befolyásoló egyéb rizikófaktorok meglétét, amelyek

alapján személyre szabott kezelési protokoll felállítása szükséges. Amennyiben több faktor is fennáll, a részletesebb tájékoztatás, oktatás, illetve gyakoribb kontrollvizsgálatokkal fenntartható a megfelelő adherencia (39). Sok esetben azonban a túl sok információ is rossz adherenciát válthat ki, amelyből kifolyólag a személyre szabott tájékoztatás kulcsfontosságú (40). Érdemes továbbá a beteg hozzátartozóinak tájékoztatása is a kezelés fontosságáról, akik szintén kiemelt szerepet játszanak az adherencia megerősítésében (41). Annak ellenére, hogy VKA-val szemben DOAC-ok esetében a monitorizálás hiánya leegyszerűsíti a kezelést, a rendszeres orvos-beteg találkozás továbbra is szükséges a terápia iránti hűség fenntartása érdekében (41). A jelenlegi nemzetközi ajánlás alapján előre meghatározott időpontokban történjen, 75 éves kor felett javasolt 4 havonta, illetve 60-as kreatinin clearance (CrCl) alatt, a CrCl/10 érték adja a javasolt gyakoriságot. Ezen felül azonnali kontrollvizsgálat szükséges vérzéses szövődmények esetén és minden olyan esetben, amikor a vesefunkció romlása várható (41). A fiatalabb, elfoglalt, dolgozó korosztály esetében a gyógyszer egyes adagjának időnkénti kihagyása komoly problémát jelenthet, amely alapján akár a napi egyszeri adagolás, illetve telefonos applikációk, emlékeztetők jelentős segítséget nyújthatnak. Az idősebb betegeknek további segítséget nyújthatnak a gyógyszerrendező, gyógyszeradagoló-tartók használata (41). Mindezek alapján a gyógyszeres kezeléssel kapcsolatos döntéshozatal során központi szerepet kell adni a beteg igényeinek, amely által közös döntés meghozása szükséges (42).

Következtetések

A megfelelő gyógyszeres kezelés nélkülözhetetlen a stroke hatékony megelőzése szempontjából, azonban a hatásos terápiához helyes adherencia is szükséges. Az adherenciát befolyásoló rizikófaktorokat, illetve a beteg igényeit szem előtt tartó személyre szabott terápia, rendszeres kontrollvizsgálatok, illetve betegoktatás és -tanácsadás szükséges a hosszú távon is eredményes terápia fenntartásához.

Nyilatkozat

A szerzők kijelentik, hogy az összefoglaló közlemény megírásával kapcsolatban nem áll fenn velük szemben pénzügyi vagy egyéb lényeges összeütközés, összeférhetlenségi ok, amely befolyásolhatja a közleményben bemutatott eredményeket, az abból levont következtetéseket vagy azok értelmezését

Irodalom

1. Ozaki AF, Choi AS, Le QT, et al. Real-World Adherence and Persistence to Direct Oral Anticoagulants in Patients With Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* [Internet] 2020 [cited 2022 Aug 3]; 13(3).

<https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.119.005969>

2. Tomcsányi J, Salfer B, Nagy B. Régi és új orális antikoagulánsok hazai alkalmazása pitvarfibrillációban. *Orv Hetil* [Internet] 2017 Oct 1 [cited 2022 Oct 26]; 158(39): 1545–9. <https://doi.org/10.1556/650.2017.30802>

3. Dhamane AD, Hernandez I, di Fusco M, et al. Non-persistence to Oral Anticoagulation Treatment in Patients with Non-valvular Atrial Fibrillation in the USA. *Am J Cardiovasc Drugs* [Internet] 2022 May 1 [cited 2022 Aug 2]; 22(3): 333–43. <https://doi.org/10.1007/s40256-021-00501-w>

4. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J* [Internet] 2021 Feb 1 [cited 2022 Aug 2]; 42(5): 373–498. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612>

5. Konstantinides SV, Meyer G, Bueno H, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS) The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* [Internet] 2020 Jan 21 [cited 2022 Aug 2]; 41(4): 543–603. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz405>

6. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* [Internet] 2007 Jun 5 [cited 2022 Aug 3]; 146(12): 857–67. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-146-12-200706190-00007>

7. Vranckx P, Valgimigli M, Heidbuchel H. The Significance of Drug-Drug and Drug-Food Interactions of Oral Anticoagulation. *Arrhythm Electrophysiol Rev* [Internet] 2018 Mar 1 [cited 2022 Aug 2]; 7(1): 55–61. <https://doi.org/10.15420/aer.2017.50.1>

8. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* [Internet] 2014 [cited 2022 Aug 3]; 383(9921): 955–62. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62343-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62343-0)

9. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* [Internet] 2011 Sep 15 [cited 2022 Aug 2]; 365(11): 981–92. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1107039>

10. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* [Internet] 2009 Sep 17 [cited 2022 Aug 2]; 361(12): 1139–51. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0905561>

11. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* [Internet] 2011 Sep 8 [cited 2022 Aug 2]; 365(10): 883–91. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1009638>

12. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* [Internet] 2013 Nov 28 [cited 2022 Aug 2]; 369(22): 2093–104. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1310907>

13. Loo SY, Dell'Aniello S, Huiart L, Renoux C. Trends in the prescription of novel oral anticoagulants in UK primary care. *Br J Clin Pharmacol* [Internet] 2017 [cited 2022 Aug 14]; 83(9): 2096–106. <https://doi.org/10.1111/bcp.13299>

14. Maura G, Billionnet C, Drouin J, et al. Oral anticoagulation therapy use in patients with atrial fibrillation after the introduction of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: findings from the French health-care databases, 2011–2016. *BMJ Open* [Internet] 2019 Apr 1 [cited 2022 Aug 14]; 9(4). <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-026645>

15. Komócsi A. Discontinuation of anticoagulant treatment: from clinical trials to medication persistence. *Curr Med Res Opin* [Inter-

- net] 2015 Oct 3 [cited 2022 Aug 2]; 31(10): 1841–4. <https://doi.org/10.1185/03007995.2015.1086991>
16. Ghanima W, Schultze A, Donaldson R, et al. Oral Anticoagulation Therapy for Venous Thromboembolism in Norway: Time Trends and Treatment Patterns. *Clin Ther* [Internet] 2021 Jul 1 [cited 2022 Aug 2]; 43(7): 1179–1190.e3. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2021.04.017>
17. Mekaj YH, Mekaj AY, Duci SB, Miftari EI. New oral anticoagulants: their advantages and disadvantages compared with vitamin K antagonists in the prevention and treatment of patients with thromboembolic events. *Ther Clin Risk Manag* [Internet] 2015 Jun 24 [cited 2022 Aug 16]; 11: 967. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S84210>
18. Ho PM, Magid DJ, Shetterly SM, et al. Medication nonadherence is associated with a broad range of adverse outcomes in patients with coronary artery disease. *Am Heart J* [Internet] 2008 Apr [cited 2022 Aug 2]; 155(4): 772–9. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2007.12.011>
19. Ho PM, Spertus JA, Masoudi FA, et al. Impact of medication therapy discontinuation on mortality after myocardial infarction. *Arch Intern Med* [Internet] 2006 Sep 25 [cited 2022 Aug 2]; 166(17): 1842–7. <https://doi.org/10.1001/archinte.166.17.1842>
20. Rivera-Caravaca JM, Esteve-Pastor MA, Roldán V, et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: impact of non-adherence and discontinuation. *Expert Opin Drug Saf* [Internet] 2017 Sep 2 [cited 2022 Aug 3]; 16(9): 1051–62. <https://doi.org/10.1080/14740338.2017.1351542>
21. Yao X, Abraham NS, Caleb Alexander G, Crown W, et al. Effect of Adherence to Oral Anticoagulants on Risk of Stroke and Major Bleeding Among Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Heart Assoc* [Internet] 2016 Feb 1 [cited 2022 Aug 2]; 5(2): 1–12. <https://doi.org/10.1161/JAHA.115.003074>
22. Deshpande CG, Kogut S, Willey C. Real-World Health Care Costs Based on Medication Adherence and Risk of Stroke and Bleeding in Patients Treated with Novel Anticoagulant Therapy. *J Manag Care Spec Pharm* [Internet] 2018 May 1 [cited 2022 Aug 16]; 24(5): 430–9. <https://doi.org/10.18553/jmcp.2018.24.5.430>
23. Casciano JP, Dotiwala ZJ, Martin BC, Kwong WJ. The costs of warfarin underuse and nonadherence in patients with atrial fibrillation: a commercial insurer perspective. *J Manag Care Pharm* [Internet] 2013 [cited 2022 Aug 16]; 19(4): 302–16. <https://doi.org/10.18553/jmcp.2013.19.4.302>
24. Choudhry NK, Fischer MA, Avorn J, et al. The implications of therapeutic complexity on adherence to cardiovascular medications. *Arch Intern Med* [Internet] 2011 May [cited 2022 Aug 14]; 171(9): 814–22. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2010.495>
25. Coleman CI, Roberts MS, Sobieraj DM, et al. Effect of dosing frequency on chronic cardiovascular disease medication adherence. *Curr Med Res Opin* [Internet] 2012 May [cited 2022 Aug 2]; 28(5): 669–80. <https://doi.org/10.1185/03007995.2012.677419>
26. Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther* [Internet] 2001 [cited 2022 Aug 2]; 23(8): 1296–310. [https://doi.org/10.1016/s0149-2918\(01\)80109-0](https://doi.org/10.1016/s0149-2918(01)80109-0)
27. Laliberté F, Nelson WW, Lefebvre P, et al. Impact of daily dosing frequency on adherence to chronic medications among nonvalvular atrial fibrillation patients. *Adv Ther* [Internet] 2012 Aug [cited 2022 Aug 2]; 29(8): 675–90. <https://doi.org/10.1007/s12325-012-0040-x>
28. Sherwood MW, Douketis JD, Patel MR, et al. Outcomes of temporary interruption of rivaroxaban compared with warfarin in patients with nonvalvular atrial fibrillation: results from 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* [Internet] 2014 May 6 [cited 2022 Aug 14]; 129(18): 1850–9. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA>
29. Fischer MA, Stedman MR, Lii J, et al. Primary medication non-adherence: analysis of 195,930 electronic prescriptions. *J Gen Intern Med* [Internet] 2010 Apr [cited 2022 Aug 19]; 25(4): 284–90. <https://doi.org/10.1007/s11606-010-1253-9>
30. Crowley MJ, Zullig LL, Shah BR, et al. Medication non-adherence after myocardial infarction: an exploration of modifying factors. *J Gen Intern Med* [Internet] 2015 Jan 1 [cited 2022 Aug 19]; 30(1): 83–90. <https://doi.org/10.1007/s11606-014-3072-x>
31. Lowres N, Giskes K, Hespe C, Freedman B. Reducing Stroke Risk in Atrial Fibrillation: Adherence to Guidelines Has Improved, but Patient Persistence with Anticoagulant Therapy Remains Sub-optimal. *Korean Circ J* [Internet] 2019 [cited 2022 Aug 3]; 49(10): 883–907. <https://doi.org/10.4070/kcj.2019.0234>
32. Hellfritzsch M, Grove EL, Husted SE, et al. Clinical events preceding switching and discontinuation of oral anticoagulant treatment in patients with atrial fibrillation. *Europace* [Internet] 2017 Jul 1 [cited 2022 Aug 3]; 19(7): 1091–5. <https://doi.org/10.1093/europace/euw241>
33. Salmasi S, Loewen PS, Tandun R, et al. Adherence to oral anticoagulants among patients with atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ Open* [Internet] 2020 Apr 8 [cited 2022 Aug 3]; 10(4). <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-034778>
34. Ross S, Walker A, MacLeod MJ. Patient compliance in hypertension: role of illness perceptions and treatment beliefs. *J Hum Hypertens* [Internet] 2004 Sep [cited 2022 Aug 14]; 18(9): 607–13. <https://doi.org/10.1038/sj.jhh.1001721>
35. Simonyi G, Paksy A, Várnai R, Medvegy M. Orális antikoagulánsal kezelt pitvarfibrilláló betegek terápiához való adherenciájának vizsgálata. *Orv Hetil* [Internet] 2020 May 1 [cited 2022 Oct 26]; 161(20): 839–45. <https://doi.org/10.1556/650.2020.31727>
36. Holt TA, Hunter TD, Gunnarsson C, Khan N, Cload P, Lip GYH. Risk of stroke and oral anticoagulant use in atrial fibrillation: a cross-sectional survey. *Br J Gen Pract* [Internet] 2012 Oct [cited 2022 Aug 14]; 62(603). <https://doi.org/10.3399/bjgp12X656856>
37. Zhao S, Zhao H, Wang X, et al. Factors influencing medication knowledge and beliefs on warfarin adherence among patients with atrial fibrillation in China. *Patient Prefer Adherence* [Internet] 2017 Feb 9 [cited 2022 Aug 19]; 11: 213–20. <https://doi.org/10.2147/PPA.S120962>
38. Pandya EY, Bajorek B. Factors Affecting Patients' Perception On, and Adherence To, Anticoagulant Therapy: Anticipating the Role of Direct Oral Anticoagulants. *Patient* [Internet] 2017 Apr 1 [cited 2022 Oct 10]; 10(2): 163–85. <https://doi.org/10.1007/s40271-016-0180-1>
39. Shore S, Ho PM, Lambert-Kerzner A, Glorioso TJ, Carey EP, Cunningham F, et al. Site-level variation in and practices associated with dabigatran adherence. *JAMA* [Internet] 2015 Apr 14 [cited 2022 Aug 17]; 313(14): 1443–50. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.2761>
40. Obamiro KO, Chalmers L, Lee K, et al. Adherence to Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation: An Australian Survey. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* [Internet] 2018 Jul 1 [cited 2022 Aug 19]; 23(4): 337–43. <https://doi.org/10.1177/1074248418770201>
41. Steffel J, Collins R, Antz M, Cornu P, et al. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. *EP Europace* [Internet] 2021 Oct 9 [cited 2022 Aug 19]; 23(10): 1612–76. <https://doi.org/10.1093/europace/euab065>
42. Brieger D, Amerena J, Attia J, et al. National Heart Foundation of Australia and the Cardiac Society of Australia and New Zealand: Australian Clinical Guidelines for the Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation 2018. *Heart Lung Circ* [Internet] 2018 Oct 1 [cited 2022 Oct 10]; 27(10): 1209–66. <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2018.06.1043>