

# Συμμόρφωση τῶν ἀσθενῶν μὲ κολπικὴ μαρμαρυγὴ στὰ νεότερα ἀπὸ τοῦ στόματος ἀντιπηκτικὰ

**Στυλιανὸς Ν. Δράγας**

*Εἰδικευόμενος, Καρδιολογικὴ Κλινικὴ Γ.Ν.Α «ΚΑΤ»*

**Χαράλαμπος Α. Γράσος**

*Διευθυντὴς Καρδιολογικῆς Κλινικῆς, Γ.Ν.Α «ΚΑΤ»*

## Εἰσαγωγή

**Ο**ἱ ἀνταγωνιστὲς τῆς βιταμίνης Κ (ΑΒΚ) ἀποτελοῦσαν, ἀπὸ τὰ μέσα τοῦ 20<sup>ου</sup> αἰῶνα καὶ γιὰ πολλὲς δεκαετίες, τὴ μοναδικὴ θεραπευτικὴ ἐπιλογή γιὰ τὴν ἀπὸ τοῦ στόματος πρόληψη καὶ θεραπεία τῶν θρομβοεμβολικῶν ἐπεισοδίων.<sup>1</sup> Βασικὰ μειονεκτήματα τῶν ΑΒΚ ἀποτελοῦν ἡ ἀνάγκη γιὰ τακτικὸ προσδιορισμὸ τοῦ διορθωμένου χρόνου προθρομβίνης στὸ αἷμα (INR), βάσει τοῦ ὁποῖου ρυθμίζεται καὶ ἡ δόση ποὺ θὰ πρέπει νὰ πάρει ὁ ἐκάστοτε ἀσθενής, καθὼς καὶ οἱ πολλὲς ἀλληλεπιδράσεις τους μὲ ἄλλα φάρμακα καὶ τροφές, γεγονὸς ποὺ καθιστᾷ πολλὲς φορὲς δύσκολη, ἀλλὰ ἀπαραίτητη, τὴ βέλτιστη ρύθμιση τοῦ INR σὲ ἀσθενεῖς μὲ κολπικὴ μαρμαρυγὴ.<sup>2</sup> Τὰ νεότερα ἀπὸ τοῦ στόματος ἀντιπηκτικὰ ἤρθαν γιὰ νὰ βελτιώσουν τὴν ἀντιπηκτικὴ θεραπεία, μὲσω τοῦ σταθεροῦ τους δοσολογικοῦ σχήματος καὶ τὶς πολὺ λιγότερες, σὲ σύγκριση μὲ τοὺς ΑΒΚ, ἀλληλεπιδράσεις μὲ ἄλλα φάρμακα ἢ οὐσίες.<sup>3</sup> Τὸ μέγιστο ὄφελος ἀπὸ τὴν θεραπεία τόσο μὲ τοὺς ΑΒΚ ὅσο καὶ μὲ τὰ νεότερα ἀντιπηκτικὰ ἀπὸ τοῦ στόματος ἐπιτυγχάνεται μὲ τὴν συμμόρφωση τοῦ ἀσθενοῦς στὴν ἔναρξη καὶ στὴν χωρὶς διακοπὲς συνέχιση τῆς ἀγωγῆς (ἐφόσον δὲν ἐμφανιστεῖ σοβαρὴ παρενέργεια ἢ δὲν ὑπάρχει ἀντένδειξη γιὰ τὴ χορήγησή τους), πάντα στὸ σωστὸ χρόνο καὶ τὴ σωστὴ δόση. Μὲ δεδομένο ὅμως ὅτι γιὰ τοὺς ΑΒΚ τὰ ποσοστὰ τῆς μὴ συμμόρφωσης μὲ τὴν θεραπεία δὲν εἶναι ἱκανοποιητικά, καθὼς κυμαίνονται ἀπὸ 22-58% σὲ διάφορες μελέτες,<sup>4,9</sup> ἡ ἀνάγκη γιὰ

συμμόρφωση τῶν ἀσθενῶν στὴ χορήγηση τῶν νεότερων ἀπὸ τοῦ στόματος ἀντιπηκτικῶν γίνεται ἀκόμα πιὸ ἐπιτακτικὴ.

## Ὁ ὅρος “συμμόρφωση”

Ἡ ἔννοια τῆς “συμμόρφωσης” τῶν ἀσθενῶν ἀφορᾷ στὴ διαδικασία μὲ τὴν ὁποία ὁ ἐκάστοτε ἀσθενής λαμβάνει ἀνελλιπῶς τὰ φάρμακά του, στὸ σωστὸ χρόνο καὶ δόση, ὅπως ἀκριβῶς τοῦ τὰ ἔχει συνταγογραφήσει ὁ ἰατρός του. Ἡ διαδικασία αὐτὴ ἐπ’ οὐδενὶ δὲν μεταφράζεται σὲ παθητικὴ ὑποταγὴ τοῦ ἀσθενοῦς στὶς ἰατρικὲς ὁδηγίες, ἀλλὰ περισσότερο ὡς τὸ ἀποτέλεσμα μιᾶς σχέσης συνεργασίας ἀνάμεσα στὸν ἰατρὸ καὶ τὸν ἀσθενή. Ἡ συμμόρφωση τοῦ ἀσθενοῦς μὲ τὴν ἀγωγή του διαιρεῖται σὲ τρεῖς συνιστώσες: 1) τὴν ἔναρξη τῆς ἀγωγῆς, 2) τὴν ἐφαρμογὴ τοῦ δοσολογικοῦ σχήματος καὶ 3) τὴ διακοπὴ, ἢ ὁποία σηματοδοτεῖ καὶ τὸ τέλος τῆς θεραπείας. Ὁ ὅρος “ἐπιμονὴ” χρησιμοποιεῖται γιὰ νὰ χαρακτηρίσει τὴν περίοδο ἀπὸ τὴν ἔναρξη τῆς ἀγωγῆς μέχρι καὶ τὴ διακοπὴ της.<sup>10</sup> Ὅσον ἀφορᾷ στὴ μακροχρόνια ἀπὸ τοῦ στόματος ἀντιπηκτικὴ ἀγωγή, ἡ διακοπὴ μπορεῖ νὰ συμβεῖ εἴτε μετὰ ἀπὸ ἐντολὴ τοῦ ἰατροῦ νὰ σταματήσει τὴν θεραπεία εἴτε, συνηθέστερα, μετὰ ἀπὸ μονομερῆ ἀπόφαση τοῦ ἀσθενοῦς, χωρὶς τὴν ἐνημέρωση τοῦ θεράποντος ἰατροῦ.

## Τὰ νεότερα ἀπὸ τοῦ στόματος ἀντιπηκτικὰ

Ἡ ἔλευση τῶν νεότερων ἀπὸ τοῦ στόματος ἀντιπηκτικῶν ἐπιταχύνθηκε ἀπὸ μιὰ σειρά μειονεκτημάτων, ποὺ χαρακτηρίζαν τὴν ἀπὸ τοῦ

Παράγοντας Κινδύνου	Score
Συμφορητική ΚΑ/ Δυσλειτουργία ΑΡ κοιλίας	1
Ύπέρταση	1
Ήλικία > 75	2
Σακχαρώδης Διαβήτης	1
Έγκεφαλικό/Παροδικό ίσχαμικό/Θρομβοεμβολή	2
Άγγειοπάθεια (Έμφραγμα μυοκαρδίου, περιφερική άγγειοπάθεια, άθηρωμάτωση αορτής)	1
Ήλικία 65-74	1
Κατηγορία φύλου (Θήλυ φύλο)	1

**Πίνακας 1.** Η κατάταξη  $CHA_2DS_2VASc$

στόματος άγωγή με ΑΒΚ. Μειονεκτήματα όπως οί πολλές άλληλεπιδράσεις με φάρμακα άλλων κατηγοριών, τὸ μικρὸ εὗρος τῶν θεραπευτικῶν τιμῶν τοῦ INR ποὺ πρέπει νὰ ἐπιτευχθοῦν, καὶ ὁ χρόνος ποὺ ἀπαιτεῖται γιὰ τὴν ἐπίτευξη τῶν τιμῶν αὐτῶν. Τὰ νεότερα ἀντιπηκτικά, ποὺ αὐτὴ τὴ στιγμή κυκλοφοροῦν στὴ χώρα μας, εἶναι ἡ νταμπιγκατράνη (ἄμεσος ἀναστολέας τῆς θρομβίνης, ἔμπορική ὄνομασία Pradaxa<sup>®</sup>), ἡ ριβαροξαμπάνη (ἀναστολέας τοῦ παράγοντα Χα, ἔμπορική ὄνομασία Xarelto<sup>®</sup>) καὶ ἡ ἀπιξαμπάνη (ἀναστολέας τοῦ παράγοντα Χα, ἔμπορική ὄνομασία Eliquis<sup>®</sup>). Ἡ ἔνδειξη χορήγησης τῶν ἐν λόγω φαρμάκων στὴν κολπικὴ μαρμαρυγὴ ἀφορᾷ σὲ ἀσθενεῖς με βαθμολογία  $CHA_2DS_2VASc \geq 2$  (Πίνακας 1). Ἀπόλυτες ἀντενδείξεις χορήγησής τους ἀποτελοῦν ἡ χρόνια νεφρική νόσος με ρυθμὸ σπειραματικῆς διήθησης  $\geq 30$  ml/min, ἡ παρουσία μέτριας πρὸς σοβαρῆς στένωσης μιτροειδοῦς καὶ ἡ παρουσία μηχανικῶν καρδιακῶν βαλβίδων.<sup>11</sup> Ἄλλες ἀντενδείξεις στὴ χορήγησή τους ἀποτελοῦν ὁ ἐνεργὸς καρκίνος, ἡ βαριὰ ἥπατική ἀνεπάρκεια, ἡ ἐγκυμοσύνη κτλ.

### Συμμόρφωση ἀσθενῶν καὶ νεότερα ἀντιπηκτικά

Ἡ σταθερὴ δοσολογία (χωρὶς τὴν ἀνάγκη ἐπαναλαμβανόμενου ἐργαστηριακοῦ ἐλέγχου) χάρις στὴν ἰδιαίτερα προσιτὴ φαρμακοκινητικὴ καὶ φαρμακοδυναμικὴ τους, καθὼς καὶ οἱ λιγότερες ἀλληλεπιδράσεις με φάρμακα καὶ οὐσίες,

εἶναι τὰ δύο χαρακτηριστικὰ τῶν νεότερων ἀπὸ τοῦ στόματος ἀντιπηκτικῶν, ποὺ θὰ μπορούσαν νὰ δικαιολογήσουν μιὰ αὐξημένη συμμόρφωση τῶν ἀσθενῶν με αὐτά, σὲ σχέση με τοὺς ΑΒΚ. Ἀπὸ τὴν ἄλλη, ὑπάρχει τὸ ἀντίθετο ἐπιχείρημα, πὼς δηλαδὴ με τοὺς ΑΒΚ, ἡ ἀνάγκη αὐτὴ καθ' ἑαυτὴ τακτικοῦ προσδιορισμοῦ τοῦ INR εἶναι ὁ παράγων ποὺ βελτιώνει καὶ τὴ συμμόρφωση τῶν ἀσθενῶν με τὴν ἀντιπηκτικὴ τους ἀγωγή. Ποιὰ εἶναι ὅμως ἡ ἀλήθεια;

Ἀνεφέρθη καὶ νωρίτερα πὼς ἀπὸ διάφορες μελέτες ἀπὸ τὸ 1997 ἕως τὸ 2010, ἡ μὴ συμμόρφωση τῶν ἀσθενῶν ποὺ ἐλάμβαναν ΑΒΚ ὡς χρόνια ἀντιπηκτικὴ ἀγωγή κυμαίνεται ἀπὸ 22-58%,<sup>4,9</sup> ποσοστὰ διόλου ἱκανοποιητικά. Ἀπὸ τὴν ἄλλη, εἶναι πολὺ λίγες οἱ μελέτες καὶ τὰ δεδομένα με τὰ νεότερα ἀντιπηκτικά, εἰδικὰ ὅσον ἀφορᾷ στὴ μακροχρόνια παρακολούθηση τῶν ἀσθενῶν αὐτῶν, σὲ πραγματικὲς συνθήκες. Φαίνεται ὅμως πὼς τὰ τελευταῖα χρόνια οἱ Εὐρωπαῖοι ἔχουν ἐναρμονιστεῖ σὲ μεγάλο ποσοστὸ με τὶς κατευθυντήριες ὁδηγίες γιὰ τὴν ἀπὸ τοῦ στόματος ἀντιπηκτικὴ ἀγωγή στὴν κολπικὴ μαρμαρυγὴ, σύμφωνα με τὴ μελέτη PREFER in AF.<sup>13</sup> Ἡ ἐν λόγω μελέτη ἀποτελεῖ μιὰ πανευρωπαϊκὴ, πολυκεντρικὴ μελέτη (461 κέντρα, 7 χῶρες) με 7.243 ἀσθενεῖς, ἡλικίας 71.5±11 ἐτῶν, τὸ ἀποτέλεσμα τῆς ὁποίας ἦταν πὼς ἄνω τοῦ 80% τῶν ἀσθενῶν ποὺ χρῆζουν ἀντιπηκτικῆς θεραπείας, τὴν λαμβάνουν εἴτε με τὴ μορφή τῶν νεότερων ἀντιπηκτικῶν εἴτε με ΑΒΚ.<sup>13</sup>

Μιὰ μετα-ἀνάλυση 18 τυχαιοποιημένων μελετῶν συμπεριέλαβε συνολικὰ 101.801 ἀσθενεῖς, οἱ ὁποῖοι ἐλάμβαναν εἴτε κάποιο ἀπὸ τὰ νεότερα ἀντιπηκτικά (ἀπιξαμπάνη, νταμπιγκατράνη ἢ ριβαροξαμπάνη) εἴτε ΑΒΚ (βαρφαρίνη) καὶ ἀσπιρίνη. Τὸ ἀποτέλεσμα αὐτῆς τῆς μετα-ἀνάλυσης ἔδειξε ὅτι δὲν ὑπῆρχε στατιστικὰ σημαντικὴ διαφορὰ στὸ βαθμὸ διακοπῆς ἢ μὴ συμμόρφωσης τῶν ἀσθενῶν εἴτε ἐλάμβαναν ΑΒΚ εἴτε τὰ νεότερα ἀντιπηκτικά, ὡς ἀντιπηκτικὴ θεραπεία πρόληψης θρομβοεμβολικῶν ἐπεισοδίων λόγω κολπικῆς μαρμαρυγῆς.<sup>12</sup> Εἶναι ἐπομένως βελτιωμένη ἡ συμμόρφωση με τὰ νεότερα ἀντιπηκτικά ἢ μήπως ὄχι; Τὸ ἐρώτημα παραμένει καὶ γίνεται ὀλοένα καὶ πιὸ φλέγον, καθὼς αὐξάνεται τὸ ποσοστὸ τῶν ἀσθενῶν οἱ ὁποῖοι λαμβάνουν τὰ νεότερα ἀντιπηκτικά ἔναντι τῶν ΑΒΚ, χρόνο με τὸ χρόνο. Μιὰ ἀναδρομικὴ μελέτη παρατήρησης τῆς χορήγησης

των νεότερων αντιπηκτικών στην Ολλανδία από το 2008 έως το 2013 επισημαίνει πώς η συμμόρφωση των ασθενών, που τα λαμβάνουν, παραμένει σε αναντιστοιχία με την παρατηρούμενη ποσοστιαία αύξηση της χορήγησής τους.<sup>14</sup>

Δυστυχώς, οι μελέτες παρατήρησης σε πραγματικές συνθήκες είναι περιορισμένες τόσο χρονικά, αφού στίς περισσότερες των περιπτώσεων αφορούν διάστημα ενός έως 2 ετών, όσο και φαρμακευτικά, καθώς συνήθως περιλαμβάνουν τη χορήγηση ενός μόνο νεότερου αντιπηκτικού. Για παράδειγμα, μία μελέτη στη Δανία συμπεριέλαβε 2.960 ασθενείς στον πρώτο χρόνο χορήγησης νταμπιγκατράνης, μετά τη διάγνωση της μη βαλβιδικής κολπικής μαρμαρυγής, σύμφωνα με τις συνταγογραφήσεις και προμήθειες του εν λόγω φαρμάκου από τους ασθενείς.<sup>15</sup> Άνεδείχθη πώς πάνω από το 75% των ασθενών είχε συμμόρφωση >80% στη φαρμακευτική αγωγή με νταμπιγκατράνη στο χρόνο. Μάλιστα, την καλύτερη συμμόρφωση την επέδειξαν ασθενείς με βαθμολογία  $CHA_2DS_2VASc \geq 2$ , πιθανώς λόγω της πιό συχνής επαφής τους με το σύστημα υγείας της Δανίας.<sup>15</sup> Έτερη ανάλυση βάσης δεδομένων ασφαλειών υγείας στην Αμερική για το έτος 2014, σε ασθενείς που έλάμβαναν κάποιο από τα τρία νεότερα αντιπηκτικά, ανέδειξε μεγαλύτερη συμμόρφωση των ασθενών με την αντιπηκτική αγωγή με ριβαροξαμπάνη, σε στατιστικά σημαντικό βαθμό ( $p < 0.001$ ), σε σχέση με την άπιξαμπάνη και την νταμπιγκατράνη.<sup>16</sup> Περιορισμοί της συγκεκριμένης μελέτης αποτελούν ένδεχόμενες ανακρίβειες στα δεδομένα που αναλύθηκαν, καθώς και η αβεβαιότητα ότι οι ασθενείς που συμπεριελήφθησαν έλαβαν όλα τα χορηγούμενα χάπια. Η ανωτερότητα της ριβαροξαμπάνης έναντι της βαρφαρίνης (ABK) στην έπιμονή των ασθενών με την αντιπηκτική τους θεραπεία έχει, επίσης, αποδειχτεί σε δύο άλλες μελέτες δεδομένων παρατήρησης από τον πραγματικό κόσμο.<sup>17-18</sup>

Μεγάλη αναδρομική μελέτη, με στοιχεία από βάσεις δεδομένων ασφαλειών υγείας 64.661 ασθενών στην Αμερική, συνέκρινε τη συμμόρφωση των νεότερων αντιπηκτικών σε σχέση με τους ABK, από τον 11/2010 έως τον 12/2014, με μέση διάρκεια παρακολούθησης τα 1,1 έτη. Αποδείχθηκε πώς η συμμόρφωση των ασθενών με κολπική μαρμαρυγή στα αντιπηκτικά ήταν γενικώς κάτω

του αποδεκτού, ενώ φάνηκε μετρίως βελτιωμένη στους ασθενείς που έλάμβαναν νεότερα αντιπηκτικά σε σχέση με τους ασθενείς που έλάμβαναν ABK.<sup>19</sup> Οι συγγραφείς της μελέτης τονίζουν τη σημασία της συμμόρφωσης σε ασθενείς με βαθμολογία  $CHA_2DS_2VASc \geq 2$  και προτείνουν έντατικότερη παρακολούθηση των ασθενών αυτής της κατηγορίας ως ένα κίνητρο για τη μη διακοπή της αντιπηκτικής τους θεραπείας.<sup>19</sup>

### Παράγοντες που επηρεάζουν τη συμμόρφωση

Ένας από τους βασικούς παράγοντες συμμόρφωσης στη χορήγηση των νεότερων αντιπηκτικών, ένδεχομένως, είναι και το δοσολογικό σχήμα. Για παράδειγμα, η ριβαροξαμπάνη χορηγείται μία φορά ημερησίως, ενώ η άπιξαμπάνη και η νταμπιγκατράνη δύο φορές ημερησίως. Μία άμεση υπόθεση, που μπορεί να κάνει κάποιος, είναι ότι η χορήγηση ριβαροξαμπάνης ένδεχομένως έπιτυγχάνει σημαντικότερα ποσοστά συμμόρφωσης, λόγω του ότι χορηγείται μία φορά ημερησίως, υπόθεση που έχει υποστηριχθεί και από προαναφερθείσα μελέτη.<sup>16</sup> Φαίνεται όμως ότι η εν λόγω υπόθεση δεν είναι απόλυτα ασφαλής, σύμφωνα με τα αποτελέσματα μιάς μικρής, αλλά πιό πρόσφατης αναδρομικής μελέτης, η οποία συνέκρινε τη χορήγηση άπιξαμπάνης έναντι ριβαροξαμπάνης σε πραγματικό χρόνο, με δεδομένα από μια καλά οργανωμένη νοσηλευτική μονάδα στην έναρξη αντιπηκτικής αγωγής σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή στη Σουηδία. Η περίοδος παρακολούθησης και εδώ ήταν 12 μήνες και το αποτέλεσμα της μελέτης (123 ασθενείς σε άπιξαμπάνη και 227 ασθενείς σε ριβαροξαμπάνη) έδειξε παρόμοια ποσοστά ύψους συμμόρφωσης στη θεραπεία τόσο στην ομάδα της άπιξαμπάνης (χορήγηση δις ημερησίως) όσο και στην ομάδα της ριβαροξαμπάνης (μία φορά ημερησίως).<sup>20</sup> Ένα άλλο έπιχείρημα, που συχνά χρησιμοποιείται υπέρ της δις ημερησίως χορήγησης, είναι ότι η μη λήψη μίας εκ των δύο ημερησίων δόσεων έχει ως αποτέλεσμα μικρότερη διακύμανση της συγκέντρωσης του αντιπηκτικού στο αίμα, σε σχέση με τη μη λήψη της μονής ημερησίας δόσης, διατηρώντας έτσι το αντιπηκτικό αποτέλεσμα του φαρμάκου για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα μέσα στο θεραπευτικό εύρος.<sup>21</sup>

Άλλοι παράγοντες, που μπορεί να παίζουν

**Atrial Fibrillation Oral Anticoagulation Card**  
for non-vitamin-K anticoagulants

Page 1

**Planned or unplanned visits**

Page 2

**Recommended follow-up**  
(See ETRA at [www.NOACforAF.eu](http://www.NOACforAF.eu) for information & practical advice)

Page 3

**Important patient instructions**

**Concomitant medication**

**Emergency information**

Page 4

**Εικόνα 1.** Πρότυπο προσωποποιημένης κάρτας αντιπηκτικής αγωγής με νεότερα αντιπηκτικά, όπως έχει προταθεί από την Ευρωπαϊκή Έταιρεία Καρδιακού Ρυθμού (European Heart Rhythm Association).

ρόλο στη μη συμμόρφωση των ασθενών με την αντιπηκτική τους αγωγή, μπορεί να περιλαμβάνουν το μορφωτικό επίπεδο, το κάπνισμα, ή εργασιακή κατάσταση, ή αναπηρία, το χαμηλό διανοητικό επίπεδο, προηγούμενη θεραπεία με βαρφαρίνη, ή ένδειξη για θρομβοπροφύλαξη κ.ά., όπως έχουν τεκμηριωθεί και από τη μελέτη IN-RANGE για τη συμμόρφωση στη βαρφαρίνη.<sup>22</sup> Η ενημέρωση του ασθενούς και η σχέση εμπιστοσύνης με τον ιατρό του είναι, επίσης, ζωτικής σημασίας, ενώ και η οικονομική κρίση στην Ελλάδα, τα τελευταία χρόνια, με τον δραστικό περιορισμό του εισοδήματος του μέσου Έλληνα πολίτη, είναι πολύ σημαντικός παράγων μη συμμόρφωσης, καθώς τα νεότερα αντιπηκτικά κοστίζουν πολύ περισσότερο από τους ABK. Η παρακολούθηση εκπαιδευτικών προγραμμάτων ενημέρωσης από τους ασθενείς φαίνεται πως έχει ουδέτερη επίδραση στη συμμόρφωσή τους στη θεραπεία (AEGEAN trial).

Τέλος, η συμπλήρωση μιας ειδικής κάρτας αντιπηκτικής θεραπείας για κάθε ασθενή (Εικόνα 1), όπως έχει προταθεί από την Ευρωπαϊκή Έταιρεία Καρδιακού Ρυθμού από το 2013, μπορεί, επίσης, να επηρεάσει θετικά τη συμμόρφωση του ασθενή με την αντιπηκτική του θεραπεία.<sup>23</sup>

### Συμπέρασμα

Τα νεότερα από το στόματος αντιπηκτικά ήρθαν για να καλύψουν ένα μεγάλο κενό στην αντιπηκτική αγωγή της μη βαλβιδικής αιτιολογίας κολπική μαρμαρυγή, όπως είχε προκύψει από τη μονομερή χορήγηση των ABK επί σειράς ετών. Η συμμόρφωση των ασθενών σε αυτά τα φάρμακα φαίνεται ότι είναι καλύτερη από αυτήν με τους ABK, αλλά όχι αυτή που θα θέλαμε. Δεν υπάρχουν μέχρι στιγμής μακροχρόνιες μελέτες συμμόρφωσης των ασθενών με τη θεραπεία σε πραγματικό χρόνο, που να περιλαμβάνει το σύ-

νολο των νεότερων αντιπηκτικών σε σχέση με τους ABK. Βασικό ρόλο στη συμμόρφωση παίζει ή ουσιαστική σχέση εμπιστοσύνης μεταξύ ιατρού και ασθενή, διάφοροι κοινωνικο-οικονομικοί παράγοντες και ή τακτική ιατρική παρακολούθηση και επανεξέταση.

### Βιβλιογραφία

- Deykin D. Warfarin therapy. *N Engl J Med.* 1970;283(13):691-694.
- Perret-Guillaume C, Wahl DG. Low-dose warfarin in atrial fibrillation leads to more thromboembolic events without reducing major bleeding when compared to adjusted-dose—a meta-analysis. *Thromb Haemost.* 2004;91(2):394-402.
- Wittkowsky AK. Novel oral anticoagulants and their role in clinical practice. *Pharmacotherapy.* 2011;31:1175-1191.
- Van der Meer FJ, Briet E, Vandembroucke JP, et al. The role of compliance as a cause of instability in oral anticoagulant therapy. *Br J Haematol* 1997;98:893-900
- Laporte S, Quenet S, Buchmuller-Cordier A, et al. Compliance and stability of INR of two oral anticoagulants with different half-lives: a randomised trial. *Thromb Haemost* 2003;89:458-67
- Orensky IA, Holdford A. Predictors of noncompliance with warfarin therapy in an outpatient anticoagulation clinic. *Pharmacotherapy* 2005;25:1801-8
- Kimmel SE, Chen Z, Price M, et al. The influence of patient adherence on anticoagulation control with warfarin: results from the International Normalized Ratio Adherence and Genetics (IN-RANGE) study. *Arch Intern Med* 2007;167:229-35
- Parker CS, Chen Z, Price M, et al. Adherence to warfarin assessed by electronic pill caps, clinician assessment and patient reports: results from the IN-RANGE study. *J Gen Intern Med* 2007;22:1254-9
- Kneeland PP, Fang MC. Current issues in patient adherence and persistence: focus on anticoagulants for the treatment and prevention of thromboembolism. *Patient Prefer Adherence* 2010;4:51-60
- Vrijens B, De Geest S, Hughes A, Przemyslaw K, Demonceau J, Ruppert T, et al. A new taxonomy for describing and defining adherence to medications. *Brit J Clin Pharmacol* 2012;73:691-705
- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, Castella M, Diener HC, Heidbuchel H, Hendriks J, Hindricks G, Manolis AS, Oldgren J, Popescu BA, Schotten U, Van Putte B, Vardas P; Authors/Task Force Members; Document Reviewers: 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS: The Task Force for the 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 Endorsed by the European Stroke Organisation (ESO). *Europace.* 2016 Aug 27. pii: euw295.
- Chatterjee S, Sardar P, Giri JS, et al. Treatment discontinuations with new oral agents for long-term anticoagulation: insights from a meta-analysis of 18 randomized trials including 101,801 patients. *Mayo Clin Proc* 2014;89:896-907
- Kirchhof P, Ammentorp B, Darius H, De Caterina R, Le Heuzey JY, Schilling RJ, Schmitt J, Zamorano JL. Management of atrial fibrillation in seven European countries after the publication of the 2010 ESC Guidelines on atrial fibrillation: primary results of the PREvention of thromboembolic events-European Registry in Atrial Fibrillation (PREFER in AF). *Europace.* 2014 Jan;16(1):6-14
- Hanemaaijer S, Sodihardjo F, Horikx A, Wensing M, De Smet PA, Bouvy ML, Teichert M Trends in antithrombotic drug use and adherence to non-vitamin K oral anticoagulants in the Netherlands. *Int J Clin Pharm.* 2015 Dec;37(6):1128-35. doi: 10.1007/s11096-015-0174-4
- Gorst-Rasmussen A, Skjøth F, Larsen TB, Rasmussen LH, Lip GY, Lane A. Dabigatran adherence in atrial fibrillation patients during the first year after diagnosis: a nationwide cohort study. *J Thromb Haemost.* 2015 Apr;13(4):495-504
- McHorney C, Crivera C, Laliberté F, et al. Adherence to non-VKA oral anticoagulant medications based on the Pharmacy Quality Alliance measure. *Curr Med Res Opin* 2015; 10.1185/03007995.2015.1096242
- Laliberté F, Cloutier M, Nelson WW, et al. Real-world comparative effectiveness and safety of rivaroxaban and warfarin in non-valvular atrial fibrillation patients. *Curr Med Res Opin* 2014; 30:1317-25
- Nelson WW, Song X, Coleman T, et al. Medication persistence and discontinuation of rivaroxaban versus warfarin among patients with non-valvular atrial fibrillation. *Curr Med Res Opin* 2014;30:2461-9
- Yao X, Abraham NS, Alexander GC, Crown W, Montori VM, Sangaralingham LR, Gersh BJ, Shah ND, Noseworthy PA. Effect of Adherence to Oral Anticoagulants on Risk of Stroke and Major Bleeding Among Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Heart Assoc.* 2016 Feb 23;5(2)
- Faris Al-Khalili, Catrine Lindström, Lina Benson. Adherence to anticoagulant treatment with apixaban and rivaroxaban in a real-world setting. *Clinical Trials and Regulatory Science in Cardiology* Volume 18, June 2016, Pages 1-4
- Vrijens B, Heidbuchel H. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: considerations on once- vs. twice-daily regimens and their potential impact on medication adherence. *Europace.* 2015 Apr;17(4):514-23.
- Platt AB, Localio AR, Brensinger CM, Cruess DG, Christie JD, Gross R, Parker CS, Price M, Metlay JP, Cohen A, Newcomb CW, Strom BL, Laskin MS, Kimmel SE. Risk factors for nonadherence to warfarin: results from the IN-RANGE study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2008; 17: 853-60.
- Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Hacke W, Oldgren J, Sinnaeve P, Camm AJ, Kirchhof P. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation.; European Heart Rhythm Association. *Europace.* 2013 May;15(5):625-51.