

## Antikoagulan tedaviye uyum ve devam etmenin önemi: Günde tek dozun sağladığı avantajlar

### Importance of adherence and persistence in anticoagulant treatment: Advantages of once daily dosing

Dr. Erdem Diker

Medicana International Ankara Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Ankara

**Özet**– Klinik olarak yararlı kanıtlara rağmen, kardiyovasküler hastalığı olan hastalar için tedaviye uyum ve tedaviye devam etme çoğunlukla önemli bir problemdir. Kullanılan ajanın günde tek doz alınmasının tedaviye uyumu artırabileceği düşünülmektedir. Bu yazıda günde tek doz antikoagulan kullanımının tedaviye uyum ve devam etme üzerine etkileri tartışılmıştır.

Tedaviye uyum ve devam etme iki farklı durumdur. Tedaviye uyum “hastanın reçete edilen doza ve doz rejimine ilişkin aralığa uyumlu hareket etme durumu” iken tedaviye devam etme “tedaviye başlamasından tedavinin bırakılmasına kadar geçen süre”yi ifade etmektedir (Şekil 1).<sup>[1]</sup>

Tedaviye yeterince bağlı kalmama hastalığın kötüleşmesi, ölüm ve sağlık hizmeti maliyetlerinde artış ile önemli ölçüde ilişkilidir. Amerika Birleşik Devletlerinde (ABD) ilaç kullanımıyla ilgili hastane yatışların %33-69’unun tedaviye yeterince bağlı kalmamasından kaynaklandığı tahmin edilmektedir. Bu durumun neden olduğu maliyet yaklaşık 100 milyar ABD doları/yıl tutarındadır.<sup>[2]</sup>

Uyum ile ilgili araştırma tipik olarak hastaların ilaçlarını almalarında karşılaştıkları engellerle ilgilidir. Uyuma ilişkin yaygın engeller hastanın kontrolü altındadır, bu nedenle kendilerine dikkat edilmesi uyuma katkıda bulunmak için gerekli ve önemli bir adımdır. Bir ankete verilen cevaplarda, hastaların ilaç almadığı belirtilen tipik nedenler arasında unutkanlık (%30), diğer öncelikler (%16), doz atlama kararı (%11), bilgi eksikliği (%9) ve duygusal faktörler (%7) yer alırken; ankete katılanların %27’si bir tedavide kötü uyuma dair sebep belirtmemiştir.<sup>[2]</sup> Uyumun iyileştirilmesi için kullanılacak yöntemler şöyle kategorize edilebilir: hasta eğitimi; iyileştirilmiş doz şemaları; doktorlar ve hastalar arasında gelişmiş iletişim.<sup>[2]</sup>

Klinik olarak yararlı kanıtlara rağmen, kardiyovasküler hastalığı (KVH) olan hastalar için tedaviye uyum çoğunlukla düşük seviyededir. KVH olan hastaların %40

**Summary**– Despite evidence of significant clinical benefit, for patients with cardiovascular disease, adherence and persistence to treatment is often problematic. Once Daily dosing may increase treatment adherence and persistence. In this review, we discussed the effects of single dose anticoagulant use on treatment adherence and persistence.

ila %50’sinin tedaviye uyumsuz olabileceği ve tedaviye uyumdaki bu azalmanın tedaviden yaklaşık 3-6 ay sonra görülebileceği tahmin edilmektedir.<sup>[3]</sup>

Dört terapötik sınıfın (antidiyabetik, antihiperlipidemik, antiplatelet ve kardiyak) genelinde, günde bir kez (q.d.) alınan rejimlere uyum, günde iki kez (b.i.d.) verilen ajanlara göre %14 daha yüksektir. Basitleştirilmiş doz rejimlerine hastaların erişiminin sağlanması, terapötik başarının en üst düzeye çıkarılmasında önemli bir faktör olabilir.<sup>[3]</sup>

Kronik tedavi alan nonvalvüler atriyal fibrilasyonlu (AF) hastaların tedavi uyumu q.d. ile tedavi edilenlerde, b.i.d. ile tedavi edilenlere kıyasla yaklaşık olarak %26 daha yüksektir.<sup>[4]</sup>

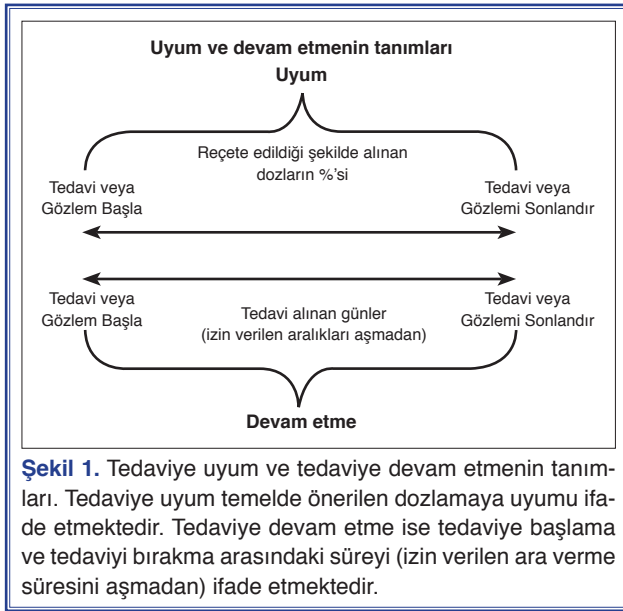
Üç ila 18 ay arasında tedavi alınan gün ölçümleri, q.d. grubunda b.i.d. grubuna göre anlamlı olarak daha yüksektir.<sup>[4]</sup>

Ayrıca farmakokinetik ve farmakodinamik çalışmalarda günde bir doz alınan ilacın günde iki doz alınan ilaca benzer, hatta daha iyi bir etkinliğe sahip olabileceği gösterilmiştir.<sup>[5]</sup>

AF yönetiminde hasta memnuniyetini değerlendirmek için yapılan Atriyal Fibrilasyonda Avrupa Hasta Anketi (EUPS-AF) sonuçlarında hastaların %80.7’si (n=918) günde bir kez antikoagulan tedaviyi almayı tercih ederken, sadece % 7.6’sı (n=87) günde iki kez tedavi rejimini tercih etmiştir.<sup>[6]</sup>

Nonvalvüler AF hastalarında gerçek yaşamda rivaroksaban ve varfarin kullananlar karşılaştırıldığında, rivaroksaban ile tedavi sonrası 3 ay (%84.5 ve %75.6,





**Şekil 1.** Tedaviye uyum ve tedaviye devam etmenin tanımları. Tedaviye uyum temelde önerilen dozlamaya uyumu ifade etmektedir. Tedaviye devam etme ise tedaviye başlama ve tedaviyi bırakma arasındaki süreyi (izin verilen ara verme süresini aşmadan) ifade etmektedir.

$p < 0.0001$ ) ve 6 ay (%81.5 ve %68.3,  $p < 0.0001$ ) sonra anlamlı olarak daha uzun süreli tedaviye devam etmişlerdir.<sup>[7]</sup>

Prospektif olarak hastaların değerlendirildiği Dresden kayıt çalışmasında, tedavinin ilk yılında %13.6'lık tedaviyi bırakma oranı ile rivaroksaban tedavisiyle genel olarak tedaviye devam etme oranı yüksektir.<sup>[8]</sup> Bununla birlikte, dabigatran tedavisinin kesilme oranı % 25.8/yıldır.<sup>[9]</sup> Takip süresince, rivaroksaban tedavisi ile tedaviye devam etme oranı %81.5 iken, varfarinden rivaroksaban'a geçiş yapan hastalar veya yeni tedavi edilen rivaroksaban hastaları (%82.0 ve %81.1) için benzerdir.<sup>[8]</sup>

2014 yılında Kanada'da AF hastalarında inmenin önlenmesinde oral antikoagülan (OAK) reçete edilen hastalar değerlendirildiğinde; hastaların günde tek doz önerilen OAK'ları, önerilen doz rejiminde alması olasılığı daha yüksek bulunmuştur. Rivaroksaban ve varfarin alan hastaların %6 ve %14'ünde günde bir kez yerine OAK'larını günde iki kez kullandıkları saptanırken, dabigatran ve apiksaban alan hastaların %27 ve %30 oranında günde iki kez önerilen doz rejimleri yerine OAK'larını günde bir kez aldıkları görülmüştür ( $p < 0.001$ ).<sup>[10]</sup>

Rivaroksaban, dabigatrana göre daha iyi tedaviye devam etme (HR 0.64, %95 güven aralığı [CI] 0.62–0.67) ve daha düşük tedaviyi bırakma (HR 0.61, %95 CI 0.58–0.64) ile ilişkilendirilmiştir. Oral antikoagülan kullanımına dair gerçek yaşam analizi, rivaroksaban için gösterilen nispeten yüksek tedaviye devam etme / düşük tedaviyi bırakma oranları, daha düşük inme oranlarını gösterebilir.<sup>[11]</sup>

Amerika'da "IMS Health" gerçek yaşam verileri değerlendirildiğinde toplamda 13.645 rivaroksaban, 3.360

dabigatran, 6.304 apiksaban ve 13.366 varfarin kullanan hasta belirlenmiştir. Diğer OAK'lar ile karşılaştırıldığında, rivaroksaban ile daha yüksek tedaviye devam etme sağlanırken, tedaviyi bırakma olasılığı daha düşük olma eğilimindedir.<sup>[12]</sup>

**İlgi çakışması (conflict of interest):** Yazar çeşitli platformlarda Bayer Türk Kimya San. Ltd. Şti.'ne profesyonel danışmanlık hizmeti vermiştir.

### Kaynaklar

1. Cramer JA, Roy A, Burrell A, Fairchild CJ, Fuldeore MJ, O'lendorf DA, et al. Medication compliance and persistence: terminology and definitions. Value Health 2008;11:44–7. [CrossRef]
2. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. N Engl J Med 2005;353:487–97. [CrossRef]
3. Bae JP, Dobesh PP, Klepser DG, Anderson JD, Zagar AJ, McCollam PL, et al. Adherence and dosing frequency of common medications for cardiovascular patients. Am J Manag Care 2012;18:139–46.
4. Laliberté F, Nelson WW, Lefebvre P, Schein JR, Rondeau-Lecclaire J, Duh MS. Impact of daily dosing frequency on adherence to chronic medications among nonvalvular atrial fibrillation patients. Adv Ther 2012;29:675–90. [CrossRef]
5. Kreutz R, Persson PB, Kubitzka D, Thelen K, Heitmeier S, Schweser S, et al. Dissociation between the pharmacokinetics and pharmacodynamics of once-daily rivaroxaban and twice-daily apixaban: a randomized crossover study. J Thromb Haemost 2017 Aug 14 [Epub ahead of print], doi: 10.1111/jth.13801.
6. Bakhai A, Sandberg A, Mittendorf T, Greiner W, Oberdiek AM, Berto P, et al. Patient perspective on the management of atrial fibrillation in five European countries. BMC Cardiovasc Disord 2013;13:108. [CrossRef]
7. Laliberté F, Cloutier M, Nelson WW, Coleman CI, Pilon D, Olson WH, et al. Real-world comparative effectiveness and safety of rivaroxaban and warfarin in nonvalvular atrial fibrillation patients. Curr Med Res Opin 2014;30:1317–25.
8. Beyer-Westendorf J, Förster K, Ebertz F, Gelbricht V, Schreier T, Göbel M, et al. Drug persistence with rivaroxaban therapy in atrial fibrillation patients—results from the Dresden non-interventional oral anticoagulation registry. Europace 2015;17:530–8. [CrossRef]
9. Beyer-Westendorf J, Ebertz F, Förster K, Gelbricht V, Michalski F, Köhler C, et al. Effectiveness and safety of dabigatran therapy in daily-care patients with atrial fibrillation. Results from the Dresden NOAC Registry. Thromb Haemost 2015;113:1247–57. [CrossRef]
10. Andrade JG, Krahn AD, Skanes AC, Purdham D, Ciaccia A, Connors S. Values and Preferences of Physicians and Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation Who Receive Oral Anticoagulation Therapy for Stroke Prevention. Can J Cardiol 2016;32:747–53. [CrossRef]
11. Coleman CI, Tangirala M, Evers T. Treatment Persistence and Discontinuation with Rivaroxaban, Dabigatran, and Warfarin for Stroke Prevention in Patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation in the United States. PLoS One 2016;11:e0157769.
12. McHorney C, Ashton V, Laliberté F, Germain G, Wynant, W, Crivera C, et al. Rivaroxaban Users Have Significantly Less Treatment Discontinuation Compared With Users of Other Oral Anticoagulants in Non-valvular Atrial Fibrillation, presented at the ACC. 17 Congress. Washington, DC; Mar 18, 2017. [CrossRef]