

Явелов И. С.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр
терапии и профилактической медицины» Минздрава России, Москва, Россия

ПРЯМОЙ ПЕРОРАЛЬНЫЙ АНТИКОАГУЛЯНТ ЭДОКСАБАН У БОЛЬНЫХ С НЕКЛАПАННОЙ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ: РЕЗУЛЬТАТЫ ПРЯМОГО СРАВНЕНИЯ С ВАРФАРИНОМ

В обзоре анализируются результаты крупного проспективного рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования ENGAGE AF-TIMI 48 по сопоставлению эффективности и безопасности антагониста витамина К варфарина и перорального ингибитора активированного X фактора свертывания крови эдоксабана. Рассматриваются практически важные особенности использования эдоксабана у больных с неклапанной фибрилляцией предсердий.

Ключевые слова Фибрилляция предсердий; неклапанная фибрилляция предсердий; варфарин; эдоксабан

Для цитирования Yavelov I.S. Direct Oral Anticoagulant Edoxaban in Patients With Non-Valvular Atrial Fibrillation: Results of Direct Comparison With Warfarin. *Kardiologiia*. 2020;60(8):124–129. [Russian: Явелов И.С. Прямой пероральный антикоагулянт эдоксабан у больных с неклапанной фибрилляцией предсердий: результаты прямого сравнения с варфарином. *Кардиология*. 2020;60(8):124–129]

Автор для переписки Явелов Игорь Семенович. E-mail: IYavelov@gnicpm.ru

Прямые пероральные антикоагулянты являются препаратами выбора для предупреждения инсульта и системных тромбоэмболий при неклапанной фибрилляции предсердий (ФП) [1]. Сейчас в Российской Федерации (РФ) доступны 3 препарата этой группы – апиксабан, дабигатрана этексилат и ривароксабан. В этом сообщении представлены результаты рандомизированного клинического исследования еще одного препарата этой группы – селективного прямого антагониста активированного X фактора свертывания крови эдоксабана, которые позволяют охарактеризовать его роль в предупреждении кардиоэмболических осложнений при неклапанной ФП и лежат в основе одобрения эдоксабана регулирующими инстанциями для широкого практического применения у больных данной категории.

Основные результаты исследования ENGAGE AF-TIMI 48

В проспективное многоцентровое (1393 лечебных учреждений) международное (46 стран) рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование с двойной маскировкой ENGAGE AF-TIMI 48 с 2008 по 2010 гг. было включено 21 105 больных с неклапанной ФП [2]. В РФ в 66 лечебных учреждениях был включен 1151 больной.

В исследование отбирали лиц не моложе 21 года с документированной ФП и суммарной оценкой по шкале CHADS₂ не ниже 2 баллов. К основным критериям отказа от включения относили обратимую причину возникновения ФП, расчетный клиренс креатинина (рКК) ниже 30 мл/мин, высокий риск кровотечений, использование двухкомпонентной антитромбоцитарной тера-

пии, умеренный или тяжелый стеноз митрального клапана, наличие механического протеза клапанов сердца, другие показания к применению антикоагулянтов, а также острый коронарный синдром, реваскуляризацию миокарда или инсульт в ближайшие 30 дней.

Медиана возраста включенных больных составила 72 года (40% были в возрасте 75 лет и старше), доля женщин составляла 38%. Пароксизмальная ФП отмечена у 25% больных, инсульт или транзиторная ишемическая атака в анамнезе – у 28%. Средняя оценка по шкале CHADS₂ составила 2,8±1,0 балла, оценка 3 балла и ниже отмечена у 77%, 4–6 баллов – у 23% больных. Соответственно в исследовании были представлены больные с неклапанной ФП, имевшие умеренный и высокий риск развития инсульта.

рКК ≤50 мл/мин отмечен у 19% больных, масса тела не превышала 60 кг в 10% случаев. Ацетилсалициловую кислоту (АСК) при рандомизации получили 29% больных, производное тиенопиридина – 2,3%.

Больные были рандомизированы к приему варфарина с целевым международным нормализованным отношением (МНО) 2–3 (измерялось как минимум ежемесячно), эдоксабана в дозе 60 мг 1 раз в сутки или 30 мг 1 раз в сутки. У больных с рКК 30–50 мл/мин, массой тела ≤60 кг или продолжающих принимать верапамил или хинидин, доза эдоксабана снижалась наполовину (до 30 или 15 мг 1 раз в сутки соответственно). Сниженная доза эдоксабана при рандомизации использовалась в 25% случаев; в ходе исследования уменьшение дозы потребовалось у 7,1% больных, перейти со сниженной на стандартную дозу стало возможным у 1,2%. Для рандомизированных в группу варфарина было предусмотрено использование плацебо эдоксабана, для рандомизиро-

ванных в группу эдоксабана – плацебо варфарина (МНО измеряли таким образом, что исследователь не был осведомлен о реальном значении показателя). Во время лечения варфарином медиана времени нахождения МНО в границах целевого диапазона составила 68,4%, в среднем – $64,9 \pm 18,7\%$.

При рандомизации учитывались оценка по шкале CHADS₂ (2–3 или 4–6 баллов) и необходимость снижения дозы эдоксабана.

По окончании исследования или досрочном прекращении приема исследуемых препаратов больные переводились на открытый прием антагониста витамина К. При этом получавшие эдоксабан продолжали его использование, пока на фоне приема антагониста витамина К МНО не достигало 2,0, или вплоть до 2 нед. Требовалось также использовать одобренный алгоритм подбора дозы антагониста витамина К и определить МНО как минимум трижды с 4-го по 14-й дни переходного периода, затем через 4 нед и в дальнейшем, как минимум, ежемесячно. Очевидно, что все эти предосторожности, призванные избежать периода недостаточной гипокоагуляции во время перехода с прямого перорального антикоагулянта на антагонист витамина К, сопоставимы с рекомендуемыми в настоящее время для широкого практического применения [3].

Наличие неблагоприятных исходов (конечных точек) анализировалось независимым комитетом экспертов, не осведомленных о том, в какую из трех групп был рандомизирован конкретный больной.

Первичной конечной точкой, характеризующей эффективность, в исследовании ENGAGE AF-TIMI 48 была сумма случаев инсульта (ишемического или геморрагического) или системных (артериальных) тромбоэмболий. Анализ проводился «по намерению лечить» для больных, получивших как минимум 1 дозу исследуемых препаратов за период лечения, вплоть до 3 дней после приема последней дозы исследуемого препарата или окончания двойной слепой фазы исследования. В случае, если при данном типе анализа эффективность варфарина и эдоксабана будет эквивалентной, для доказательства преимущества эдоксабана был запланирован анализ «по намерению лечить» для всех рандомизированных больных за все время исследования.

В качестве основной конечной точки, характеризующей безопасность, рассматривали частоту крупных кровотечений по критериям Международного общества по тромбозу и гемостазу (ISTH).

Медиана длительности наблюдения составила 2,8 года. Частота преждевременного прекращения приема исследуемых препаратов составляла 34%, существенных различий между группами по этому показателю не отмечено.

Основные результаты исследования представлены в табл. 1. По сравнению с группой варфарина сумма слу-

чаев инсульта или системных тромбоэмболий во время лечения была ниже в группе эдоксабана в суточной дозе 60/30 мг (относительный риск [ОР] 0,79; $p < 0,001$ для эквивалентности и $p = 0,02$ для преимущества). Для эдоксабана в суточной дозе 30/15 мг можно было говорить только об эквивалентности с варфарином (ОР 1,07; $p = 0,005$ для эквивалентности и $p = 0,44$ для преимущества). При анализе «по намерению лечить» для всех рандомизированных больных за все время исследования, статистически значимого преимущества перед варфарином у эдоксабана в суточной дозе 60 мг не было (ОР 0,87; $p = 0,08$). Таким образом, общий результат исследования ENGAGE AF-TIMI 48 указывает на одинаковую с варфарином эффективность эдоксабана в суточной дозе 60/30 мг по влиянию на сумму случаев инсульта или системных тромбоэмболий и позволяет надеяться на его преимущество в период продолжающегося приема пероральных антикоагулянтов.

В течение 30 дней после прекращения двойной слепой фазы исследования (в период перехода на открытый прием антагониста витамина К) инсульт или системные тромбоэмболии отмечены у 7 больных в каждой из групп. Очевидно, механизм перехода с эдоксабана на варфарин позволил избежать увеличения риска развития тромбоэмболических осложнений в этот период времени.

Не было существенных различий между группами варфарина и эдоксабана в суточной дозе 60/30 мг по риску развития инсульта (включая ишемический), системных тромбоэмболий и инфаркта миокарда (ИМ). Вместе с тем в группе эдоксабана в суточной дозе 30/15 мг при сравнении с варфарином отмечался более высокий риск развития ишемического инсульта (ОР 1,41; $p < 0,001$), что соответствовало 5 дополнительным случаям на каждую 1000 леченных в год.

Обе дозы эдоксабана превосходили варфарин по безопасности – отмечен более низкий риск развития крупных кровотечений, геморрагического инсульта, внутричерепных кровотечений, смертельных и угрожающих жизни кровотечений, кровотечений в критически важную область или орган, крупных и клинически значимых некрупных, а также мелких кровотечений. Риск крупных желудочно-кишечных кровотечений был выше, чем при приеме варфарина, при суточной дозе эдоксабана 60/30 мг (ОР 1,23; $p = 0,03$), что соответствовало 3 дополнительным случаям на каждую 1000 леченных в год. В группе эдоксабана в суточной дозе 30/15 мг риск крупных желудочно-кишечных кровотечений оказался существенно ниже, чем в группе варфарина (ОР 0,67; $p < 0,001$).

Риск смерти от сердечно-сосудистых причин в группах эдоксабана был достоверно ниже, чем при приеме варфарина, и в группе более низкой суточной дозы эдок-

Таблица 1. Основные результаты исследования ENGAGE AF-TIMI 48

Исход	Частота в год, %			р	Частота в год, %			р
	вар-фарин	эдоксабан 60/30 мг 1 раз в сутки	ОР (95% ДИ)		эдоксабан 30/15 мг 1 раз в сутки	ОР (95% ДИ)		
Эффективность								
Инсульт или системная тром-боэмболия (анализ «по намере-нию лечить» у больных, получив-ших как минимум 1 дозу исследуе-мых препаратов, с учетом исходов в период лечения)	1,50	1,18	0,79 (от 0,63 до 0,99)*	<0,001 для эквива-лентности; 0,02 для преиму-щества	1,61	1,07 (от 0,87 до 1,31)*	0,005 для эквива-лентности; 0,44 для преиму-щества	
Инсульт или системная тром-боэмболия (анализ «по намере-нию лечить» с учетом исходов за все время исследования)	1,80	1,57	0,87 (от 0,73 до 1,04)*	0,08	2,04	1,13 (от 0,96 до 1,34)*	0,10	
Инсульт	1,69	1,49	0,88 (от 0,75 до 1,03)	0,11	1,91	1,13 (от 0,97 до 1,31)	0,12	
геморрагический	0,47	0,26	0,54 (от 0,38 до 0,77)	<0,001	0,16	0,33 (от 0,22 до 0,50)	<0,001	
ишемический	1,25	1,25	1,00 (от 0,83 до 1,19)	0,11	1,77	1,41 (от 1,19 до 1,67)	<0,001	
Системные тромбоэмболии	0,12	0,08	0,65 (от 0,34 до 1,24)	0,19	0,15	1,24 (от 0,72 до 2,15)	0,43	
Инсульт, системные тромбоэмболии или сердечно-сосудистая смерть	4,43	3,85	0,87 (от 0,78 до 0,96)	0,005	4,23	0,95 (от 0,86 до 1,05)	0,32	
Инфаркт миокарда	0,75	0,70	0,94 (от 0,74 до 1,19)	0,60	0,89	1,19 (от 0,95 до 1,49)	0,13	
Сердечно-сосудистая смерть	3,17	2,74	0,86 (от 0,77 до 0,97)	0,013	2,71	0,85 (от 0,76 до 0,96)	0,008	
Общая смертность	4,35	3,99	0,92 (от 0,83 до 1,01)	0,08	3,80	0,87 (от 0,79 до 0,96)	0,006	
Безопасность								
Крупные кровотечения	3,43	2,75	0,80 (от 0,71 до 0,91)	<0,001	1,61	0,47 (от 0,41 до 0,55)	<0,001	
смертельные	0,38	0,21	0,55 (от 0,36 до 0,84)	0,006	0,13	0,35 (от 0,21 до 0,57)	<0,001	
угрожающие жизни	0,78	0,40	0,51 (от 0,38 до 0,70)	<0,001	0,25	0,32 (от 0,23 до 0,46)	<0,001	
в критически важную область или орган	1,36	0,70	0,51 (от 0,41 до 0,65)	<0,001	0,44	0,32 (от 0,24 до 0,42)	<0,001	
внутричерепные	0,85	0,39	0,47 (от 0,34 до 0,63)	<0,001	0,26	0,30 (от 0,21 до 0,43)	<0,001	
смертельные внутричерепные	0,27	0,15	0,58 (от 0,35 до 0,95)	0,03	0,08	0,28 (от 0,15 до 0,53)	<0,001	
желудочно-кишечные	1,23	1,51	1,23 (от 1,02 до 1,50)	0,03	0,82	0,67 (от 0,53 до 0,83)	<0,001	
клинически значимые некрупные	10,15	8,67	0,86 (от 0,79 до 0,93)	<0,001	6,60	0,66 (от 0,60 до 0,71)	<0,001	
мелкие	4,89	4,12	0,84 (от 0,76 до 0,94)	0,002	3,52	0,72 (от 0,65 до 0,81)	<0,001	
Совокупный клинический эффект								
Инсульт, системная тромбоэмболия, крупное кровотечение или смерть	8,11	7,26	0,89 (от 0,83 до 0,96)	0,003	6,79	0,83 (от 0,77 до 0,90)	<0,001	
Инвалидизирующий инсульт, угрожающее жизни кровотечение или смерть	5,23	4,64	0,88 (от 0,81 до 0,97)	0,008	4,38	0,83 (от 0,76 до 0,91)	<0,001	
Инсульт, системная тромбоэмболия, угрожающее жизни кровотечение или смерть	6,02	5,30	0,88 (от 0,81 до 0,96)	0,003	5,37	0,89 (от 0,82 до 0,97)	0,007	

ОР – относительный риск; ДИ – доверительный интервал. * – использовались 97,5% границы ДИ.

сабана (30/15 мг) отмечалось снижение риска смерти от всех причин (ОР 0,87; р=0,006).

По совокупному клиническому эффекту, включающему клинически наиболее значимые тромботические и геморрагические осложнения, обе дозы эдоксабана превосходили варфарин.

При учете суммы случаев инсульта или системной тромбоэмболии в анализе «по намерению лечить» за все время исследования не было существенных раз-

личий между варфарином и эдоксабаном в суточной дозе 60/30 мг у больных моложе и старше 75 лет, мужчин и женщин, при разных типах ФП, наличии и отсутствии инсульта/транзиторной ишемической атаки в анамнезе, сердечной недостаточности, сахарного диабета, артериальной гипертензии, ИМ, а также при оценке по шкале CHADS₂ 2–3 и 4–6 баллов, при суточной дозе 60 или 30 мг, среднем времени нахождения МНО в целевом диапазоне выше и ниже 66,4%. При этом имела тен-

денция к преимуществу эдоксабана перед варфарином у больных с персистирующей или постоянной формами ФП (р для взаимодействия 0,05), при артериальной гипертензии в анамнезе (р для взаимодействия 0,09), у ранее не принимавших антагонисты витамина К (р для взаимодействия 0,03), а также у получавших АСК при рандомизации (р для взаимодействия 0,06). Существенных различий по эффективности между варфарином и эдоксабаном в суточной дозе 30/15 мг не было, за исключением возможно меньшей эффективности эдоксабана у больных, ранее не принимавших антагонисты витамина К (р для взаимодействия 0,02), не получавших АСК при рандомизации (р для взаимодействия 0,02), а также у не получавших амиодарон при рандомизации (р для взаимодействия <0,01).

Аналогичный анализ в подгруппах при учете крупных кровотечений показал возможное большее преимущество эдоксабана в суточной дозе 60/30 мг перед варфарином при использовании дозы 30 мг/сут (р для взаимодействия 0,02), а также при среднем МНО в границах целевого диапазона не выше 66,4% (р для взаимодействия 0,06). Для эдоксабана в суточной дозе 30/15 мг более выраженное преимущество перед варфарином отмечалось только в подгруппе больных, получавших суточную дозу 15 мг (р для взаимодействия <0,01).

Таким образом, согласно результатам исследования ENGAGE AF-TIMI 48, обе изученные дозы эдоксабана как минимум не уступают варфарину по эффективности в профилактике инсульта или системных (артериальных) тромбоэмболий при неклапанной ФП и имеют существенное преимущество по безопасности. Более низкая суточная доза эдоксабана (30/15 мг) представляется наиболее безопасной, но по сравнению с варфарином имеет определенные проблемы с эффективностью (отсутствуют свидетельства большей, чем у варфарина, эффективности во время лечения, отмечен более высокий, чем для варфарина, риск развития ишемического инсульта). Для суточной дозы эдоксабана 60/30 мг есть свидетельство большей эффективности по сравнению с варфарином во время лечения, эффективность в отношении профилактики ишемического инсульта сопоставима с эффективностью варфарина, при том что преимущество перед варфарином по большинству показателей безопасности сохраняется (за исключением сравнительно небольшого и в целом приемлемого увеличения риска крупных желудочно-кишечных кровотечений). Соответственно, по совокупности фактов более высокая суточная доза эдоксабана (60/30 мг) представляется предпочтительной. Именно она была одобрена регулирующими инстанциями для широкого практического применения и вошла в современные клинические рекомендации по лечению ФП [1, 3]. Ниже будут пред-

ставлены данные дополнительных анализов исследования ENGAGE AF-TIMI 48 только для этой, более высокой, дозы эдоксабана.

Дополнительный анализ исследования ENGAGE AF-TIMI 48

Дополнительные, часто ретроспективные, анализы результатов исследования ENGAGE AF-TIMI 48 носят поисковый характер, и их можно рассматривать только как основание для гипотез, справедливость которых нуждается в проверке, в рамках новых, специально спланированных клинических рандомизированных контролируемых исследований.

Кровотечения различной тяжести

Преимущество эдоксабана в суточной дозе 60/30 мг перед варфарином сохранялось вне зависимости от подходов к классификации тяжести кровотечений – оно было наиболее выраженным для кровотечений типов 3с и 5 по критериям Академического исследовательского консорциума (BARC) – ОР 0,47 при 95% доверительном интервале (ДИ) от 0,35 до 0,62, тяжелых по критериям GUSTO (ОР 0,52 при 95% ДИ от 0,41 до 0,67), крупных кровотечений по критериям группы TIMI (ОР 0,64 при 95% ДИ от 0,53 до 0,78) [4]. Оно сохранялось также для суммы умеренных и тяжелых кровотечений по критериям GUSTO (ОР 0,80 при 95% ДИ от 0,68 до 0,94), совокупности мелких и крупных кровотечений по критериям группы TIMI (ОР 0,85 при 95% ДИ от 0,73 до 0,99), крупных кровотечений по критериям ISTH (ОР 0,80 при 95% ДИ от 0,71 до 0,91), совокупности крупных и клинически значимых некрупных кровотечений по критериям ISTH (ОР 0,86 при 95% ДИ от 0,80 до 0,92), совокупности минимальных, мелких и крупных кровотечений по критериям TIMI (ОР 0,87 при 95% ДИ от 0,82 до 0,92), совокупности мелких, клинически значимых некрупных и крупных кровотечений по критериям ISTH (ОР 0,87 при 95% ДИ от 0,82 до 0,92), совокупности легких, умеренных и тяжелых кровотечений по критериям GUSTO (ОР 0,86 при 95% ДИ от 0,81 до 0,91), а также совокупности кровотечений типов 1, 2, 3а/б/с и 5 по критериям BARC (ОР 0,86 при 95% ДИ от 0,81 до 0,91).

Функция почек

У больных с рКК выше 50 мл/мин и 30–50 мл/мин результаты сопоставления эффективности варфарина и эдоксабана в суточной дозе 60/30 мг существенно не различались – ОР суммы случаев инсульта или системных тромбоэмболий, оцененных за весь период исследования, составлял 0,87 при 95% ДИ от 0,72 до 1,04 и 0,87 при 95% ДИ от 0,65 до 1,18 соответственно (р для взаимодействия 0,94). Аналогичный результат получен и при учете крупных кровотечений (р для взаимодействия 0,62) [5].

Вместе с тем отмечалась тенденция к снижению эффективности эдоксабана у больных с наиболее высокими значениями рКК: при сравнении с варфарином ОР суммы случаев инсульта или системных тромбоэмболий для больных с рКК >50–90 мл/мин составлял 0,78 при 95% ДИ от 0,64 до 0,96, в то время как для рКК выше 95 мл/мин – 1,36 при 95% ДИ от 0,88 до 2,10 (р для взаимодействия 0,08). При этом для всех указанных рКК риск крупных кровотечений был ниже в группе эдоксабана (р для взаимодействия 0,11), и совокупная клиническая польза (сумма случаев инсульта, системных тромбоэмболий, крупных кровотечений или смерти) также указывала на преимущество эдоксабана (р для взаимодействия 0,73). При расчете скорости клубочковой фильтрации по формуле СКД-ЕРІ результаты оказались аналогичными.

Более детальный сравнительный анализ эффективности варфарина и эдоксабана при различном рКК показал, что тенденция к большей частоте неблагоприятных исходов в группе эдоксабана отмечается, начиная с рКК >80 мл/мин: ОР суммы случаев инсульта и системных тромбоэмболий для рКК 30–50, 50–65, 65–80, 80–95, 95–110 и >110 мл/мин составлял 0,87; 0,74; 0,60; 1,32 (95% ДИ от 0,84 до 2,06); 1,20 (95% ДИ от 0,65 до 2,22) и 1,55 (95% ДИ от 0,83 до 2,88) соответственно (р для взаимодействия 0,03).

Эти результаты стали основой для сомнений в достаточности дозы эдоксабана (и, возможно, других пероральных антикоагулянтов) у больных с нормальной функцией почек. Однако, как указывалось выше, все это пока не выходит за рамки предположения.

Сопутствующие заболевания

Существенных различий по эффективности, безопасности и совокупному клиническому эффекту между варфарином и эдоксабаном в суточной дозе 60/30 мг у больных с разной суммой баллов по модифицированному индексу коморбидности Charlson (0, 1, 2, 3 и ≥4), а также у принимающих одновременно 0–3, 4 и ≥5 лекарственных средств, не отмечено [6].

При этом, хотя статистически значимой зависимости между значениями индекса Charlson и сравнительным риском развития желудочно-кишечных кровотечений не было, их более частое возникновение в группе эдоксабана отчетливее проявлялось при выраженной коморбидности (3 балла и более).

Повышенный риск падений

В исследовании ENGAGE AF-TIMI 48900 (4,3%) больных имели повышенный риск падений, о наличии которого судили при выявлении одного из следующих факторов: падения в анамнезе, слабость в нижних конечностях, проблемы с поддержанием равновесия, ког-

нитивные расстройства, ортостатическая гипотония, применение психотропных препаратов, тяжелый артрит, головокружение [7]. Связи эффективности и безопасности эдоксабана в суточной дозе 60/30 мг с наличием повышенного риска падений не отмечено. В подгруппе больных с повышенным риском падений эдоксабан имел преимущество перед варфарином по снижению риска суммы случаев смерти и системных тромбоэмболий, инсульта, геморрагического инсульта, смерти от ССЗ, крупных кровотечений, смертельных и угрожающих жизни кровотечений, внутричерепных кровотечений. Отмечена также тенденция к меньшему риску переломов.

Патология клапанов сердца

В исследование ENGAGE AF-TIMI 48 были включены 2824 больных с различной патологией клапанов сердца – митральная регургитация отмечалась у 2250, аортальная регургитация – у 369, стеноз аортального клапана – у 165, операцию на клапанах сердца перенесли 325 (биологический протез был имплантирован у 191, реконструктивные операции выполнены у 123, вальвулопластика – у 19) [8]. Существенных различий между варфарином и эдоксабаном в суточной дозе 60/30 мг по суммарной частоте развития инсульта и системных тромбоэмболий, ишемического инсульта, геморрагического инсульта, смерти от ССЗ, суммарной частоте развития ИМ, инсульта, системной тромбоэмболии или смерти от ССЗ, частоте крупных, угрожающих жизни или смертельных и внутричерепных кровотечений, а также совокупному клиническому эффекту в подгруппах с указанной патологией клапанов сердца и без нее не было.

В исследовании ENGAGE AF-TIMI 48 подгруппа больных с наличием биологического протеза клапанов сердца (191 человек) была наиболее многочисленной среди проспективных рандомизированных контролируемых клинических испытаний других прямых пероральных антикоагулянтов [9]. В ней, как и в исследовании в целом, была продемонстрирована сопоставимая эффективность варфарина и эдоксабана в суточной дозе 60/30 мг в профилактике суммы случаев инсульта или системных тромбоэмболий (ОР 0,37 при 95% ДИ от 0,10 до 1,42; р=0,15) при тенденции к более низкой частоте крупных кровотечений (ОР 0,50 при 95% ДИ от 0,15 до 1,67; р=0,26), достоверно лучшему совокупному клиническому эффекту (ОР 0,46 при 95% ДИ от 0,23 до 0,91; р=0,03) и более низкой суммарной частоте развития ИМ, инсульта, системной тромбоэмболии или смерти от ССЗ (ОР 0,36 при 95% ДИ от 0,15 до 0,87; р=0,03).

Заболевания печени

У 1083 больных, включенных в исследование ENGAGE AF-TIMI 48, отмечалось заболевание печени

в анамнезе, или уровень трансаминаз при рандомизации как минимум в 2 раза превышал верхнюю границу нормы [10]. По сравнению с больными, не имевшими указаний на дисфункцию печени, больные с дисфункцией печени характеризовались большим числом сопутствующих заболеваний и более высоким риском кровотечений. Вместе с тем у этих больных не было существенных отличий фармакокинетики и фармакодинамики эдоксабана в суточной дозе 60/30 мг, оцененной по концентрации эдоксабана в крови и степени угнетения активированного X фактора свертывания крови, а также сравнительной эффективности и безопасности варфарина и эдоксабана (ОР суммы случаев инсульта или системных тромбоэмболий 1,11 при 95% ДИ от 0,54 до 2,30; p для взаимодействия 0,47; ОР крупных кровотечений 0,91 при 95% ДИ от 0,56 до 1,47; p для взаимодействия 0,63). Аналогичный результат был получен при учете случаев ишемического инсульта, геморрагического инсульта и общей смертности. Частота побочных реакций со стороны печени у рандомизированных к приему эдоксабана также существенно не отличалась от группы варфарина.

Генетические маркеры чувствительности к варфарину

У 14 348 больных, включенных в исследование ENGAGE AF-TIMI 48, был проведен анализ полиморфизмов генов CYP2C9 и VKORC1, определяющих индивидуальную чувствительность к варфарину [11]. В первые 90 дней после рандомизации снижение риска крово-

течений при приеме эдоксабана в суточной дозе 60/30 мг отмечалось у больных, имевших генетические полиморфизмы, определяющие повышенную и особенно высокую чувствительность к варфарину (p для взаимодействия 0,0066), в основном за счет клинически значимых некрупных кровотечений (p для взаимодействия 0,0042). В более поздние сроки после начала лечения эта закономерность утрачивалась.

Заключение

Эдоксабан – прямой пероральный антикоагулянт, селективный ингибитор активированного X фактора свертывания крови – имеет как минимум одинаковую с варфарином эффективность в профилактике инсульта или системных (артериальных) тромбоэмболий у больных с неклапанной фибрилляцией предсердий. Его важнейшее преимущество перед варфарином – безопасность (меньший риск фактически всех клинически важных кровотечений, за исключением небольшого увеличения частоты крупных желудочно-кишечных кровотечений). Дополнительное практическое преимущество эдоксабана, потенциально способное увеличить приверженность к лечению – ежедневный однократный прием. Порядок выбора дозы эдоксабана достаточно прост и требует учета клиренса креатинина, массы тела больного, а также факта приема сильных ингибиторов гликопротеина Р (верапамила, хинидина).

Статья поступила 10.06.20

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *European Heart Journal*. 2016;37(38):2893–962. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw210
- Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *The New England Journal of Medicine*. 2013;369(22):2093–104. DOI: 10.1056/NEJMoa1310907
- Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, Albaladejo P, Antz M, Desteghe L et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *European Heart Journal*. 2018;39(16):1330–93. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy136
- Bergmark BA, Kamphuisen PW, Wiviott SD, Ruff CT, Antman EM, Nordio F et al. Comparison of Events Across Bleeding Scales in the ENGAGE AF-TIMI 48 Trial. *Circulation*. 2019;140(22):1792–801. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.041346
- Bohula EA, Giugliano RP, Ruff CT, Kuder JF, Murphy SA, Antman EM et al. Impact of Renal Function on Outcomes With Edoxaban in the ENGAGE AF-TIMI 48 Trial. *Circulation*. 2016;134(1):24–36. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.022361
- Nicolau AM, Corbalan R, Nicolau JC, Ruff CT, Zierhut W, Kerschnitzki M et al. Efficacy and safety of edoxaban compared with warfarin according to the burden of diseases in patients with atrial fibrillation: insights from the ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *European Heart Journal - Cardiovascular Pharmacotherapy*. 2020;6(3):167–75. DOI: 10.1093/ehjcvp/pvz061
- Steffel J, Giugliano RP, Braunwald E, Murphy SA, Mercuri M, Choi Y et al. Edoxaban Versus Warfarin in Atrial Fibrillation Patients at Risk of Falling. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016;68(11):1169–78. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.06.034
- De Caterina R, Renda G, Carnicelli AP, Nordio F, Trevisan M, Mercuri MF et al. Valvular Heart Disease Patients on Edoxaban or Warfarin in the ENGAGE AF-TIMI 48 Trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;69(11):1372–82. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.12.031
- Carnicelli AP, De Caterina R, Halperin JL, Renda G, Ruff CT, Trevisan M et al. Edoxaban for the Prevention of Thromboembolism in Patients With Atrial Fibrillation and Bioprosthetic Valves. *Circulation*. 2017;135(13):1273–5. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026714
- Qamar A, Antman EM, Ruff CT, Nordio F, Murphy SA, Grip LT et al. Edoxaban Versus Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation and History of Liver Disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;74(2):179–89. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.04.061
- Mega JL, Walker JR, Ruff CT, Vandell AG, Nordio F, Deenadayalu N et al. Genetics and the clinical response to warfarin and edoxaban: findings from the randomised, double-blind ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *The Lancet*. 2015;385(9984):2280–7. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61994-2