

Едоксабан: доведена ефективність, достовірна безпека та переваги застосування

Огляд наукових джерел

До створення та впровадження в клінічну практику прямих оральних антикоагулянтів (ПОАК), що не залежать від вітаміну К, єдиними засобами запобігання інсультам у пацієнтів із фібриляцією передсердь (ФП) були антагоністи вітаміну К (АВК): варфарин, аценокумарол, фенпрокумон тощо. Серед них варфарин – найвживаніший і найчастіше призначається хворим; він достовірно знижує ризик кардіоемболічного інсульту порівняно з антиагрегантами (Aguilar M.I. et al., 2007). У пацієнтів із протезованими клапанами серця та мітральним стенозом від середнього до важкого ступеня варфарин і досі залишається єдиним стандартом пероральної антикоагуляції. Однак АВК характеризуються низкою недоліків: вузький терапевтичний діапазон доз, необхідність постійного контролю міжнародного нормалізованого відношення (МНВ) (лише цей показник є адекватним індикатором антикоагуляційного ефекту АВК), висока індивідуальна варіативність ефекту, множинні фармакокінетичні взаємодії та несумісності з іншими ліками й продуктами харчування. Саме тому в останніх європейських й американських рекомендаціях з лікування ФП зазначено про необхідність широкого впровадження ПОАК як зручнішої терапії, що не потребує моніторингу МНВ, забезпечує прогнозовану антикоагуляцію при застосуванні в стандартних дозах, має обмежену взаємодію з їжею, ліками та забезпечує кращу прихильність пацієнтів до терапії (AHA/ASA, 2019; ESC/ESVS, 2020; EHRA, 2021).

Цей огляд наукових джерел присвячено одному із представників ПОАК – едоксабану.

Едоксабан – високоселективний прямих оборотний інгібітор фактора Ха, серинової протеази, яка є останньою ланкою звичайного каскаду коагуляції.

Каскад коагуляції – це багатоступенева взаємодія, що характеризується послідовною активацією білків факторів згортання та їхньою взаємодією із тромбоцитами (Mongroo D.M., 2009). Фаза ініціації коагуляції передбачає утворення тканинного фактора (ТФ), який згодом спричиняє активацію факторів FVIIa і FXa, а також утворення FIIa (тромбіну). Під час фази ампліфікації тромбін активує тромбоцити та (послідовно) фактори VIIIa і IXa. Активація тромбоцитів зумовлює стрімке утворення тромбіну, що спричиняє формування згустку в судинній мережі. Отже, фактор FXa вважається чужою мішенню для інгібування, оскільки одна молекула FXa може генерувати ≈1000 молекул тромбіну. Едоксабан пригнічує утворення тромбіну, активно інгібуючи вільний і зв'язаний FXa в протромбіназному комплексі. Це гальмування зумовлює зупинку петлі позитивного зворотного зв'язку між FXa і FIIa (Toschi V. et al., 2011; Mann K.G. et al., 2003).

In vitro едоксабан зв'язується з білками на ≈55%. Середній період напіввиведення едоксабану оцінюється в діапазоні 10–14 год. Незмінений едоксабан – первинна форма в плазмі, однак наявний мінімальний метаболізм шляхом гідролізу, кон'югації та окислення СУР3А4 (метаболізм СУР становить <4%). За взаємодії з людською карбоксилестеразою 1 (hCE-1) утворює основний метаболіт едоксабану – М4, який є фармакологічно активним. М4 досягає <10% експозиції вихідної сполуки в здорових добровольців. Експозиція інших метаболітів едоксабану становить <5%.

Виведення едоксабану здійснюється 50% нирками та 50% з жовчю та кишковим шляхом (Bathala M.S. et al., 2012).

Ефективність і безпека застосування едоксабану в профілактиці інсульту та системної емболії у дорослих пацієнтів з неклапанною ФП

У подвійному засліпленому рандомізованому дослідженні ENGAGE AF-TIMI 48 (Giugliano R.P. et al., 2013) взяли участь 21 105 пацієнтів із неклапанною ФП (НФП) і кліренсом креатиніну (CrCl) ≥30 мл/хв. Хворих рандомізували на 3 групи: високої дози едоксабану (60 мг/добу), низької дози едоксабану (30 мг/добу) та варфарину (титрованого до цільового рівня МНВ 2–3).

Середній бал за шкалою оцінки ризику тромбоемболічних ускладнень у пацієнтів із ФП CHADS2 становив 2,8 у кожній групі, що представляє популяцію від помірного до високого ризику виникнення комбінованої первинної кінцевої точки, яка включала інсульт та системну емболію (СЕ).

Первинна кінцева точка з'явилася в 1,5% пацієнтів, які отримували варфарин, у 1,18% учасників, котрі приймали високу дозу едоксабану (коефіцієнт ризику (HR, hazard ratio) 0,79; 97,5% довірчий інтервал (ДІ) 0,63–0,99; $p=0,001$), і в 1,61% хворих, що приймали едоксабан у низькій дозі (HR 1,07; 97,5% ДІ 0,87–1,31; $p=0,005$).

Аналіз цілей лікування продемонстрував сприятливу тенденцію при застосуванні високої дози едоксабану проти варфарину (HR 0,87; 97,5% ДІ 0,73–1,04; $p=0,08$) і несприятливу тенденцію за прийому низької дози едоксабану проти варфарину (HR 1,13; 97,5% ДІ 0,96–1,34; $p=0,10$).

Річна частота великих кровотеч становила 3,43% при застосуванні варфарину проти 2,75% за використання 60 мг едоксабану (HR 0,80; 95% ДІ 0,71–0,91; $p<0,001$) і 1,61% при застосуванні 30 мг едоксабану (HR 0,47; 95% ДІ 0,41–0,55; $p<0,001$); щорічні показники смертності від серцево-судинних причин склали 3,17 проти 2,74% (HR 0,86; 95% ДІ 0,77–0,97; $p=0,01$) і 2,71% (частота серцевих скорочень 0,85; 95% ДІ 0,76–0,96; $p=0,008$) відповідно; показники ключової вторинної кінцевої точки (сукупність інсульту, СЕ чи смерті від серцево-судинних причин) становили 4,43 проти 3,85% (HR 0,87; 95% ДІ 0,78–0,96; $p=0,005$) та 4,23% (HR 0,95; 95% ДІ 0,86–1,05; $p=0,32$) відповідно.

Отже, результати дослідження ENGAGE AF-TIMI 48 продемонстрували порівнювану зі стандартними антикоагулянтами ефективність едоксабану та значно нижчу частоту розвитку кровотеч при профілактиці інсульту в пацієнтів із НФП.

Слід зазначити, що жіноча стать є незалежним фактором ризику інсульту та СЕ в пацієнток із ФП.

Нешодрово Т.А. Zelniker і співавт. (2021) провели субаналіз дослідження ENGAGE AF-TIMI 48, метою якого було вивчити профіль ефективності та безпеки едоксабану окремо в жінок і чоловіків. У дослідженні взяли участь 8040 пацієнток. Порівняно з чоловіками жінки були старшими, мали нижчу масу тіла, в них частіше діагностувалися гіпертонія та порушення функції нирок, але жінки рідше курили, вживали алкоголь, страждали на діабет чи ішемічну хворобу серця.

Активність ендогенного фактора Ха до початку лікування була значно вищою в жінок, ніж у чоловіків (92,5 проти 86,1% відповідно; $p<0,001$). Однак лікування едоксабаном у жінок спричинило вищу пікову концентрацію едоксабану й інгібування ендогенного фактора Ха порівняно з чоловіками, що зумовило схожу активність ендогенного фактора Ха між статями через 2–4 год після застосування препарату.

Використання високих доз едоксабану забезпечувало аналогічне в пацієнток жіночої та чоловічої статі зниження ризику розвитку інсульту / СЕ та великих кровотеч (порівняно з варфарином). Водночас у жінок, яким призначали високі дози едоксабану, спостерігалось суттєвіше (ніж у чоловіків) зниження частоти геморагічного інсульту, внутрішньочерепної кровотечі, а також смертельних кровотеч або таких, що загрожують життю.

Ефективність і безпека застосування едоксабану в лікуванні тромбозу глибоких вен та тромбоемболії легеневої артерії, а також у профілактиці їхніх рецидивів

Загальна річна захворюваність на тромбоз глибоких вен (ТГВ) і тромбоемболію легеневої артерії (ТЕЛА) складає від 1 до 2 на 1000 осіб або від 300 000 до 600 000 випадків на рік,

серед яких від 10 до 30% закінчуються летально (Kearon C. et al., 2012).

Ефективність ПОАК щодо початкового лікування ТГВ/ТЕЛА було досліджено в декількох великих рандомізованих випробуваннях. Зокрема, в рандомізованому подвійному засліпленому дослідженні Hokusai-VTE (2013) учені порівнювали ефективність та безпеку едоксабану проти варфарину в лікуванні симптоматичних ТГВ і ТЕЛА. Всі пацієнти спочатку отримували гепарин (нефракціонований гепарин (НФГ) або еноксапарин) протягом щонайменше 5 днів, потім – варфарин (цільове МНВ 2–3) чи едоксабан 60 мг/добу. Хворим із масою тіла <60 кг, або із CrCl 30–50 мл/хв, або при застосуванні інгібіторів Р-глікопротеїну, як-от еритроміцин, азитроміцин, кларитроміцин, кетоконазол чи ітраконазол, призначали едоксабан у дозі 30 мг/добу протягом 3–12 міс.

Первинна кінцева точка ефективності (перша повторна ТГВ/ТЕЛА або смерть, пов'язана із цими станами) з'явилася в 3,2% пацієнтів у групі едоксабану та 3,5% – у групі варфарину. Первинна кінцева точка безпеки (перша велика кровотеча чи невелика клінічно значима кровотеча) спостерігалася у 8,5% груп едоксабану та в 10,3% груп варфарину.

Терапевтичний діапазон МНВ спостерігався в 65% пацієнтів, а прихильність до терапії едоксабаном становила 80%. Приблизно 12% хворих у кожній групі отримували лікування протягом 3 міс, 26% – від 3 до 6 міс, 62% – >6 міс і 40% – протягом 12 міс. У пацієнтів із ТЕЛА частота рецидивів спостерігалася в 3,3% у групі едоксабану та в 6,2% у групі варфарину.

Частота рецидивів ТГВ/ТЕЛА в пацієнтів, які приймали едоксабан 30 мг, становила 3,0% порівняно із варфарином, на тлі застосування якого аналогічний показник складав 4,2%. Частота артеріальної тромбоемболії в обох когортах становила <0,6%, а частота ураження печінки – <2% у кожній групі.

Отже, у випробуванні Hokusai-VTE було достовірно доведено порівнювану зі стандартними антикоагулянтами ефективність едоксабану. Однак клініцисти повинні знати, що в досліджуваних когортах пацієнтів терапію едоксабаном було розпочато після початкового лікування гепаринами (протягом 5 днів), оскільки деяким пацієнтам із загрозливими для життя ТГВ/ТЕЛА може знадобитися негайна процедура, наприклад, тромбектомія із тромболізом або без нього.

Застосування едоксабану в пацієнтів з порушенням функції печінки

Наявність енцефалопатії або асцити (клінічні параметри) в поєднанні з підвищеними рівнями сироваткового альбуміну, сироваткового білірубину тощо (лабораторні показники) сукупно класифікують пацієнтів із порушеннями функції печінки на 3 групи за шкалою Чайлда – П'ю: Чайлд – П'ю А (легкий), Чайлд – П'ю В (помірний) і Чайлд – П'ю С (тяжкий). Пацієнти із класом С за шкалою Чайлда – П'ю зазвичай виключаються із клінічних випробувань, у яких вивчаються ефективність та безпека антикоагулянтів, через надмірний ризик кровотечі (Pugh R.N.H. et al., 1973). У дослідженні за участю осіб із порушеннями функції печінки (А і В за шкалою Чайлда – П'ю) після введення одноразової пероральної дози едоксабану 15 мг сумарна концентрація препарату (за параметром AUC_{∞} – площа під кривою) в суб'єктах із Чайлд – П'ю А (n=8) була нижчою на 4,2% і на 4,8% в учасників із Чайлд – П'ю В (n=8) порівняно зі здоровими особами (n=16).

Пікова концентрація в сироватці знижувалася на 10 і 32% в пацієнтів із Чайлд – П'ю А та Чайлд – П'ю В відповідно (Graff J., Harder S., 2013).

Застосування едоксабану в пацієнтів із нирковою дисфункцією

Пацієнти з термінальною стадією ниркової недостатності зазвичай виключаються із клінічних досліджень ПОАК через підвищений ризик кровотечі. Для хворих із хронічною нирковою недостатністю (ХНН), яким може знадобитися антикоагулянт, препаратами вибору є АВК і НФГ (Dager W.E., Kiser T.H., 2010). Усі прямих пероральні інгібітори фактора Ха мають певний ступінь

елімінації нирками: апіксабан – 27%, ривароксабан – 33% і едоксабан – 50%. ПОАК зазвичай не застосовуються в клінічних дослідженнях, у яких брали участь пацієнти із CrCl <25-30 мл/хв (Heidbuechel H. et al., 2013).

Однак у дослідженні Y. Koretsune та співавт. (2013) вивчалися особливості фармакокінетики, а також безпека застосування едоксабану (15, 30 і 60 мг) щодня протягом 12 тиж у 92 пацієнтів із нормальною або легкою нирковою недостатністю (CrCl \geq 50 мл/хв) та тяжкою нирковою недостатністю (\geq 15- $<$ 30 мл/хв). Пацієнти, які перебували на гемодіалізі чи котрі мають високий ризик кровотечі, були виключені. Доза едоксабану була знижена на 50% у хворих із нормальною чи легкою ХНН і масою тіла $<$ 60 кг або в тих, хто приймав верапамілі чи хінідин. Частота кровотеч у пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю (що приймали едоксабан у дозі 15 мг) і нормальною або легкою ХНН (які застосовували едоксабан у дозах 30 або 60 мг) становила 20, 23,8 і 22% відповідно. Це дослідження продемонструвало, що едоксабан 15 мг може бути доцільним для пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю.

Вневеликому дослідженні D.A. Parasarmpuria та співавт. (2015) взяли участь 10 пацієнтів із термінальною стадією ниркової недостатності на гемодіалізі, яким призначали едоксабан у дозі 15 мг. Хворі, в котрих протягом останніх 6 міс були кровотечі (в т. ч. шлунково-кишкові), серйозні травми, хірургічне втручання, печинка виразка, або ті, хто приймав потужні інгібітори чи індуктори CYP3A4 протягом останніх 4 тиж, були виключені.

За результатами цього випробування в групі хворих на діалізі на тлі застосування едоксабану не було випадків смертей, кровотеч або будь-яких серйозних побічних реакцій. Крім того, гемодіаліз не змінював фармакокінетику едоксабану та не впливав на його виведення. Середній відсоток зв'язування едоксабану з білками залишався \approx 60% у групі пацієнтів на діалізі та без нього.

Цікавими є дані метареґресійного аналізу щодо порівняння безпеки й ефективності ПОАК проти варфарину в пацієнтів із різними ступенями порушення функції нирок: помірно нирковою недостатністю (CrCl 25-49 мл/хв), легкою нирковою недостатністю (CrCl 50-79 мл/хв) і без порушення функції нирок (CrCl \geq 80 мл/хв). Так, HR кровотечі для едоксабану 30 мг проти варфарину було визначено як 0,31 (95% ДІ 0,23-0,42) при помірній нирковій недостатності та як 0,55 (95,4% ДІ 0,06) у пацієнтів без ренальної дисфункції. Даних щодо HR кровотечі на тлі застосування зазначених молекул у хворих із легким порушенням функції нирок немає. Під час порівняння едоксабану 60 мг із варфарином HR кровотечі становив 0,63 (95% ДІ 0,50-0,81) за помірно ниркової недостатності та 0,88 (95% ДІ 0,76-1,03) при нормальній функції нирок.

Результати непрямого порівняння між ПОАК у пацієнтів із CrCl 25-49 мл/хв продемонстрували меншу кількість великих кровотеч при застосуванні апіксабану порівняно з дабіґатраном, ривароксабаном та едоксабаном у дозі 60 мг, але не з едоксабаном у дозі 30 мг. На тлі прийому 30 мг едоксабану було зафіксовано найменшу кількість серйозних кровотеч (порівняно з іншими ПОАК). HR великої кровотечі при застосуванні едоксабану 30 проти 60 мг оцінювався як 0,49 (95% ДІ 0,33-0,72). У пацієнтів із CrCl 50-79 мл/хв едоксабан у дозі 30 мг забезпечував менший профіль значних кровотеч порівняно з іншими ПОАК, а цей показник під час порівняння едоксабану в дозі 30 проти 60 мг складав 0,63 (95% ДІ 0,50-0,79) (Nielsen P.B. et al., 2015).

У багатопроцентному відкритому дослідженні III фази із 3 паралельними групами японських пацієнтів після великого оперативного втручання на нижніх кінцівках оцінювали безпеку едоксабану, який застосовували протягом 11-14 днів. Пацієнти з легкою нирковою недостатністю або CrCl від \geq 50 до \leq 80 мл/хв отримували перорально едоксабан 30 мг 1 р/добу. Хворі з тяжкою нирковою недостатністю або CrCl $>$ 20- $<$ 30 мл/хв були рандомізовані на прийом едоксабану 15 мг 1 р/добу чи фондапаринусу 1,5 мг/добу, пацієнти із CrCl від \geq 15 до \leq 20 мл/хв приймали едоксабан по 15 мг/добу. Ініціація терапії едоксабаном відбувалася через 12-24 год після операції.

Пацієнти, які перебували на гемодіалізі, хворі з високим ризиком кровотечі чи тромбоемболії, порушеннями функції печінки, після спинномозкової анестезії або анормальної кровотечі після операції, особи, котрі не могли приймати пероральні ліки, були виключені.

За результатами випробування в жодній групі не спостерігалось випадків великої кровотечі. Клінічно значима кровотеча з'явилася в 6,7% пацієнтів із нирковою недостатністю легкого ступеня (CrCl \geq 50 до \leq 80 мл/хв) за прийому едоксабану 30 мг; у 3,4% хворих із тяжкою нирковою недостатністю (CrCl \geq 15 до \leq 30 мл/хв) на тлі прийому 15 мг едоксабану; в 4,5% учасників із CrCl \geq 20- \leq 30 мл/хв при прийомі едоксабану 15 мг; 5% пацієнтів із тяжкою

нирковою недостатністю (CrCl від \geq 20 до $<$ 30 мл/хв) за прийому фондапаринусу 1,5 мг.

У жодній групі учасників не повідомлялось про розвиток венозної тромбоемболії (ВТЕ).

Отже, дослідження продемонструвало, що едоксабан у дозі 15 мг безпечний у пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю (Fuji T. et al., 2015).

Ефективність та безпека едоксабану в запобіганні серцево-судинним подіям у пацієнтів із НФП

Нещодавно оприлюднено результати метааналізу рандомізованих контрольованих досліджень (РКД), метою якого було вивчити ефективність та безпеку едоксабану порівняно з варфарином у запобіганні серцево-судинним клінічним подіям у пацієнтів із НФП (Liang X. et al., 2021).

РКД, включені до метааналізу, були відібрані з таких баз даних: PubMed, Embase, Cochrane Library, Web of Science та Google Scholar, без обмежень щодо мови чи дати публікації (від початку до 11 квітня 2019 р.).

Основними кінцевими точками ефективності для цього дослідження були серцево-судинні захворювання (ССЗ), інсульт, випадки SE й інфаркт міокарда (ІМ). Кінцеві точки безпеки включали велику кровотечу, невелику кровотечу (кровотеча, що загрожує життю, клінічно значима невелика кровотеча, незначна кровотеча, будь-яка явна кровотеча тощо) та інші небажані явища (НЯ).

Після ретельного відбору матеріалів до метааналізу було включено 5 РКД (Chung N. et al., 2011; Weitz J.I. et al., 2010; Yamashita T. et al., 2012; Giugliano R.P. et al., 2013; Goette A. et al., 2016), у яких брали участь 24 836 пацієнтів, з котрих 16 268 хворих (65,5%) було рандомізовано до групи едоксабану (30 і 60 мг) та 8 568 (34,5%) варфарину.

У 3 дослідженнях (Chung N. et al., 2011; Weitz J.I. et al., 2010; Giugliano R.P. et al., 2013) повідомлялось про ССЗ. Загалом у 1064 із 15 849 пацієнтів із групи едоксабану та в 618 із 8368 учасників із групи варфарину розвинулися кардіо-васкулярні захворювання. Результати аналізу довели, що едоксабан може значно знизити частоту ССЗ порівняно з варфарином (6,7 проти 7,4%) у пацієнтів із ФП.

У 3 дослідженнях (Weitz J.I. et al., 2010; Giugliano R.P. et al., 2013; Goette A. et al., 2016) були зафіксовані випадки інсультів та SE в когортах хворих із ФП. Загалом у 647 і 47 із 15 849 пацієнтів у групі едоксабану та в 324 і 24 із 8 368 учасників у групі варфарину розвинулися інсульт і SE. Істотних відмінностей між групами едоксабану та варфарину не спостерігалось (для інсульту 4,1 проти 3,9% відповідно; для SE 0,3% в обох когортах).

Схожі результати отримано після аналізу випадків ІМ, про які повідомлялось в тих же 3 дослідженнях. Так, у групі едоксабану ІМ розвинувся в 309 хворих; в когорті пацієнтів, які приймали варфарин, ІМ мали 144 особи, що становило 1,9 проти 1,7% відповідно.

Всі дослідження містили дані про розвиток кровотеч. Отже, великі кровотечі розвинулися в 683 (4,2%) пацієнтів із групи едоксабану та в 532 (6,2%) – із групи варфарину. Невеликі кровотечі спостерігалися в 3552 (21,8%) із 16 268 пацієнтів, котрі приймали едоксабан, проти 2216 (25,9%) із 8568 хворих, яким призначався варфарин.

Ці результати доводять, що едоксабан може значно знизити частоту всіх кровотеч (порівняно з варфарином).

У 4 РКД (Chung N. et al., 2011; Weitz J.I. et al., 2010; Yamashita T. et al., 2012; Goette A. et al., 2016) були повідомлення про розвиток НЯ. Так, у 557 із 2199 учасників групи едоксабану та в 451 із 1532 пацієнтів групи варфарину з'явилися побічні явища, що становить 25,3 проти 29,4% відповідно.

Отже, результати цього метааналізу демонструють, що порівняно з варфарином едоксабан може значно знизити частоту серцево-судинних подій та всіх кровотеч у пацієнтів із ФП. Антикоагулянтний ефект і безпека едоксабану достовірно переважають такі у варфарину.

Порівняння антикоагулянтної дії та безпеки застосування з-поміж ПОАК

F. Skjøth і співавт. (2014) провели непрямым порівняльний аналіз ефективності та безпеки едоксабану (2 стратегії дозування) проти дабіґатрану (2 дози), ривароксабану (1 доза) й апіксабану (1 доза) в профілактиці інсульту в пацієнтів із ФП.

Що з'ясовано? При застосуванні високих доз едоксабану й апіксабану не спостерігалось значимих відмінностей у кінцевих точках ефективності. Однак апіксабан асоціювався з меншою чисельністю великих або клінічно значимих невеликих і шлунково-кишкових кровотеч. Порівняно з низькими дозами едоксабану апіксабан був пов'язаний з нижчими показниками розвитку інсульту/СЕ, але з вищим ризиком кровотеч.

При застосуванні дабіґатрану 110 мг 2 р/добу не було суттєвих відмінностей в основних кінцевих точках ефективності, але частіше спостерігалися великі та шлунково-кишкові кровотечі (порівняно з едоксабаном).

Дабіґатран у дозі 150 мг 2 р/добу (порівняно з едоксабаном) асоціювався з нижчим ризиком розвитку ішемічного та геморагічного інсульту/СЕ, але характеризувався вищою частотою кровотеч.

Не було суттєвих відмінностей між високими дозами едоксабану та ривароксабану щодо кінцевих точок ефективності чи смертності, але на тлі застосування ривароксабану частіше спостерігалися великі та/або клінічно значимі невеликі кровотечі.

Чиста клінічна користь едоксабану для ризику інсульту, смертності та кровотечі: моделювання прогнозів для європейського населення

Клініцисти часто відмовляються від призначення АВК (наприклад, варфарину) через такі фактори, як об'єктивний ризик. Доведено, що ПОАК є такими ж або ефективнішими за варфарин і асоціюються з нижчим ризиком серйозних кровотеч. Хоча результати вищезазначеного дослідження ENGAGE AF-TIMI 48, у якому порівнювали ПОАК едоксабан із варфарином, і свідчили про його схожу ефективність й кращу безпеку в профілактиці інсульту при ФП, результати екстраполяції цих даних на реальну клінічну практику не вивчалися.

У дослідженні A.D. Blann і співавт. (2016) моделювали ефект лікування едоксабаном на ризики розвитку тромбоемболії, великої кровотечі та смерті в реальній популяції пацієнтів із ФП за результатами випробування Euro Heart Survey й екстраполяції отримані дані на загальну європейську популяцію.

В осіб із ФП і високим ризиком інсульту (\geq 2 бали за шкалою CHA₂DS₂-VASc) едоксабан необхідно приймати 319 пацієнтам, щоб запобігти 1 випадку тромбоемболії, великої кровотечі чи смерті (порівняно з варфарином), а також 41 хворому для запобігання 1 випадку тромбоемболії або смерті порівняно із ситуацією, коли пацієнти не приймають жодної антикоагулянтної терапії. Це означає, що чиста клінічна користь застосування едоксабану в дозі 60 мг становить 8,9 випадку запобігання зазначеним несприятливим подіям на 1000 пацієнтів. За екстраполяції цих даних на 508-мільйонне населення Європи дослідники зробили висновок, що використання едоксабану в дозах 30 і 60 мг замість варфарину запобігло б \approx 19 400 і 30 300 випадкам ВТЕ, великих кровотеч і смертей на рік відповідно.

Це моделювання свідчить про те, що використання едоксабану для тромбпрофілактики при ФП, засноване на поточних рекомендаціях, може мати достовірну користь щодо зменшення частоти інсультів, великих кровотеч і смертей у європейській популяції.

Доцільно навести результати оцінки дось едоксабану, яку здійснили науковці Німецького інституту якості та ефективності охорони здоров'я (IQWiG). Ця оцінка надала змогу визначити, чи має цей препарат додаткову клінічну перевагу перед стандартною терапією (варфарин). Відповідно до інструкції до застосування в IQWiG оцінювали едоксабан у двох окремих модулях:

- 1) користь для профілактики інсульту/СЕ в пацієнтів із НФП і щонайменше зі ще 1 іншим фактором ризику інсульту, як-от гіпертонія, попередній інсульт або цукровий діабет;
- 2) користь для лікування ТГВ і ТЕЛА, а також для запобігання повторним випадкам цих подій.

За результатами перевірки зроблено такі висновки: великі кровотечі розвивалися рідше в загальній популяції учасників дослідження, які приймали едоксабан. Деякі переваги едоксабану для різних результатів були продемонстровані лише в жінок: отже, в них було менше геморагічних інсультів, невеликих клінічно значимих кровотеч і тяжких побічних ефектів (ніж у групі порівняння). У пацієнтів із високим ризиком інсульту ($>$ 3 бали за шкалою CHADS₂) спостерігалось менше інсультів, які спричинили інвалідність.

На вітчизняному фармацевтичному ринку доступний препарат едоксабану Едоксакорд (АТ «Київський вітамінний завод») із широким спектром дозувань – 15, 30 або 60 мг.

Як зазначалося вище, препарат має доведену ефективність, сприятливий профіль безпеки та рекомендований до застосування:

- для профілактики інсульту та SE в дорослих пацієнтів із НФП та 1 чи декількома факторами ризику, як-от застійна серцева недостатність, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, інсульт або транзиторна ішемічна атака в анамнезі, вік від 75 років;
- для лікування ТГВ і ТЕЛА, а також для профілактики їхніх рецидивів.

Підготувала **Наталія Нечипорук**

Едоксакорд

ПЕРШИЙ ЕДОКСАБАН В УКРАЇНІ

15, 30 та 60 мг



ВІЛЬНИЙ РУХ

"рідини життя"



Ресстраційне посвідчення МОЗ України №UA/19020/01/01, UA/19020/01/02 та UA/19020/01/03 від 20.10.2021. Інформація про лікарський засіб, призначена для розповсюдження серед медичних і фармацевтичних працівників на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Виробник: АТ «Київський вітамінний завод». Місцезнаходження: Україна, 04073, м. Київ, вул. Копилівська, 38.



КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД
Якість без компромісів!