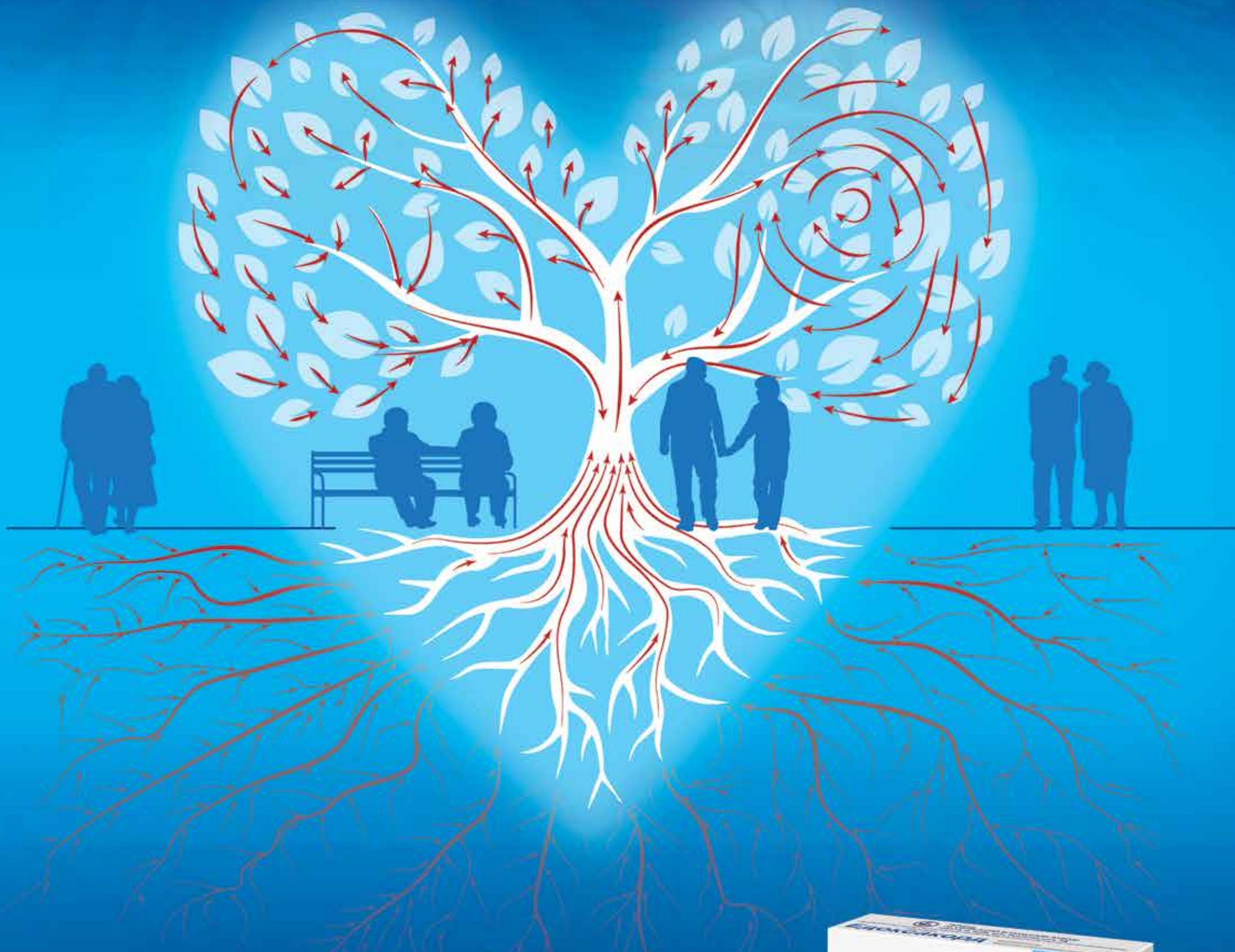


ЕДОКСАКОРД

ПЕРШИЙ ЕДОКСАБАН В УКРАЇНІ

15, 30 та 60 мг



ВІЛЬНИЙ РУХ

"рідини життя"



Регістраційне 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!

О.В. Срібна, к.м.н., ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України», м. Київ

«Квартет» прямих пероральних антикоагулянтів у пацієнтів із неклапанною фібриляцією передсердь. Практичні аспекти застосування едоксабану

Терапія пацієнтів із неклапанною фібриляцією передсердь (ФП) згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів (ESC, 2020) відповідає керівним принципам ABC [1]. Трансформуючи англійську аббревіатуру в конкретні настанови, маємо чіткі вказівки щодо ведення пацієнтів із різними формами ФП.

• А (anticoagulation / avoid stroke): застосування препаратів антикоагулянтної терапії з метою профілактики розвитку ішемічного інсульту / системної емболії (II/CE) згідно з критеріями ризику тромбоемболічних ускладнень за шкалою CHA₂DS₂-VASc. Якщо бал ризику II/CE за шкалою CHA₂DS₂-VASc у чоловіків ≥ 1 , у жінок ≥ 2 , то призначення антикоагулянтної терапії є беззаперечним незалежно від форми ФП. Препаратами для профілактики II/CE є прямі оральні антикоагулянти (ПОАК) або антагоністи вітаміну К (АВК) за умови добре керованої лабораторної оцінки їхньої ефективності відповідно до показника TTR – відсотка днів у терапевтичному вікні при цільовому відношенні (МНВ) 2,0-3,0. Ефективною вважається терапія при TTR $>70\%$. Також потрібно оцінити ризик кровотечі за шкалою HAS-BLED [1], змінювані чинники ризику кровотечі мають бути усунені.

• В (better symptom control): оцінка симптомів у пацієнта з ФП та визначення стратегії контролю серцевого ритму (кардіоверсія, протиаритмічна терапія або абляція).

• С (comorbidities / cardiovascular risk factor management): коморбідність / управління чинниками ризику серцево-судинних захворювань – корекція/терапія супутніх серцево-судинних захворювань і чинників ризику (зміна способу життя: боротьба з ожирінням, регулярні фізичні вправи, зменшення вживання алкоголю тощо).

Для реалізації першого положення ведення пацієнтів із ФП насамперед слід розглядати ПОАК як препарати з доведеною ефективністю та добрим профілем безпеки. Є чотири ПОАК, досліджені в рандомізованих клінічних випробуваннях, які показали принаймні не меншу ефективність порівняно з варфарином за комбінованою точкою інсульту/СЕ [1].

У коагуляційному каскаді основними мішенями для ПОАК є тромбін і фактор Ха, котрий разом із фактором Va розщеплює протромбін (фактор II), який формує тромбін (фактор IIa). Ривароксабан, апіксабан, едоксабан і бетриксабан – це прямі інгібітори фактора Ха. Дабігатрану етексилат і AZD0837 – прямі інгібітори тромбіну. Коагуляційний каскад у підсумку призводить до перетворення розчинного фібриногену на нерозчинний фібрин, що зумовлює формування тромбу. Каталізатором такого перетворення є тромбін (фактор IIa) [2].

Одним із представників ПОАК є едоксабан, зареєстрований 2015 року в Європі та США для профілактики тромбоемболічних ускладнень у пацієнтів із неклапанною ФП.

Вибір щодо застосування ПОАК у реальній клінічній практиці насамперед має ґрунтуватися на особливостях фармакокінетики та фармакодинаміки препарату [3-5]. Зокрема, для едоксабану характерним

є швидкий початок дії – 1-2 год після прийому їжі (табл. 1).

При пероральному прийомі біодоступність едоксабану становить 62%, препарат признається незалежно від прийому їжі, можливе його застосування в подрібненому вигляді, в тому числі через назогастральний зонд [3-5]. На всмоктуваність едоксабану суттєво

не впливають інгібітори протонної помпи, H₂-блокатори, антациди, що містять алюміній і магній. Препарат має збалансовані шляхи елімінації: в печінці метаболізується не більш як 10%, інша його частина виводиться в незмінному вигляді нирками (50%) і шляхом біліарної секреції (40%) [6]. Період напіввиведення препарату становить 10-14 год [3-5].

Таблиця 1. Основні фармакологічні характеристики ПОАК

	Варфарин	Дабігатран	Ривароксабан	Апіксабан	Едоксабан
Механізм дії	АВК	Прямий інгібітор тромбіну	Прямий інгібітор фактора Ха	Прямий інгібітор фактора Ха	Прямий інгібітор фактора Ха
Біодоступність за перорального прийому	$>95\%$	$\sim 6,5\%$	80-100%	$\sim 50\%$	$\sim 62\%$
Проліки	Ні	Так	Ні	Ні	Ні
Прийом їжі	Так (продукти, багаті на вітамін К)	Ні	Так (у дозах 15 і 20 мг прийом під час їди)	Ні	Ні
T _{max}	До 4 год	0,5-2 год	2-4 год	3-4 год	1-2 год
Нирковий кліренс	8%	85%	$\sim 33\%^*$	$\sim 27\%$	50%
Середній період напіввиведення (t _{1/2})	40 год	12-14 год	5-9 год у молодих і 11-13 год у людей похилого віку	12 год	10-14 год

Таблиця 2. Основні фармакологічні взаємодії едоксабану

Препарат	Зміна концентрації едоксабану	Зниження дози до 30 мг	Застосування в повній дозі, але з обережністю
Протиаритмічні препарати			
Дронедарон	↑↑↑ 85% AUC	+	-
Аміодарон	↑↑ 40% AUC	-	+
Хінідин	↑↑ 77% AUC	+	-
Верапаміл	↑↑ 53% AUC	+	-
Антибактеріальні та протигрибкові препарати, імунодепресанти			
Еритроміцин	↑↑↑ 85% AUC	+	-
Рифампіцин	↓ 35% AUC	-	+
Кетоконазол	↑↑↑ 87% AUC	+	-
Циклоспорин	↑↑↑ 73% AUC	+	-

Примітка: AUC – площа під кривою концентрації.

Таблиця 3. Дослідження ENSURE-AF

Кількість пацієнтів	2199	
Бали за CHA ₂ DS ₂ -VASc	2,6	
TTR	70,8	
Жінки	34,4%	
Період спостереження	2 роки	
Тромбоемболічні ускладнення + інфаркт міокарда + серцево-судинна смерть	0,5% (едоксабан)	1,0% (варфарин)
Геморагічні ускладнення	1,0% (едоксабан)	1,0% (варфарин)

Таблиця 4. Дослідження ELIMINATE-AF

Кількість пацієнтів	632	
Бали за шкалою CHA ₂ DS ₂ -VASc	2,4	
Період спостереження	3 міс після радіочастотної абляції	
Жінки	30%	
Кінцева точка	0,3% (едоксабан)	2,0% (варфарин)
Геморагічні ускладнення	2,7% (едоксабан)	1,7% (варфарин)



О.В. Срібна

Едоксабан характеризується мінімальним спектром фармакологічної взаємодії, оскільки лише 4% препарату метаболізується за участю ферменту CYP3A4. Водночас потрібно враховувати, що в усмоктуванні препарату в кишечнику активну участь бере глікопротеїн P, тому сумісне застосування зазначеного антикоагулянту з іншими субстратами цієї транспортної молекули може мати значний вплив на концентрацію едоксабану [1, 7-9]. Дані щодо фармакологічної взаємодії едоксабану наведено в таблиці 2. Інформацію щодо зниження дози едоксабану на тлі прийому верапамілу та хінідину наведено відповідно до рекомендацій ESC (2020) [1].

У європейській інструкції із застосування препарату вказано, що прийом верапамілу та хінідину не потребує зниження дози едоксабану. В анотації застосування едоксабану, яка діє на території США, зазначається, що не рекомендовано його сумісний прийом із рифампіцином. Також потенційно можливо є взаємодія едоксабану з кларитроміцином, іншими азоловими антимікотиками (крім кетоконазолу), ВІЛ-специфічними протівірусними препаратами.

Реєстраційним дослідженням, у якому едоксабан у дозі 60/30 мг/добу порівнювався з варфарином, є ENGAGE AF-TIMI 48 (Effective Anticoagulation with Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation – Trombolysis in Myocardial Infarction 48). Наразі це багатоцентрове міжнародне рандомізоване подвійне сліпе дослідження III фази є наймасштабнішим випробуванням, у якому порівнюються ПОАК і варфарин у пацієнтів із ФП, як за кількістю включених осіб (n=21 105), так і за тривалістю спостереження (в середньому 2,8 року) [10, 11].

Випадкові групи пацієнтів були збалансовані за основними клінічними характеристиками та супутньою терапією. Середній вік пацієнтів становив 72 роки, 62% включених у дослідження були чоловіки, середній бал за оцінкою CHADS₂ дорівнював 2,8 бала [10, 11]. У пацієнтів групи варфарину показник TTR становив 64,9%, що зрівнює з показниками в реальній клінічній практиці згідно з даними міжнародних реєстрів [10, 11]. У цьому дослідженні первинною кінцевою точкою ефективності була частота інсульту та системних тромбоемболічних ускладнень. Основна кінцева точка безпеки – частота великих кровотеч (відповідно до критеріїв ISTH).

У групі застосування едоксабану в дозі 60 мг спостерігали нижчу частоту інсульту та СЕ на 13% порівняно з варфарином, але різниця була статистично незначущою (рис. 1). Крім того, відзначено на 20% менше випадків великих кровотеч для дози едоксабану 60 мг і на 53% менше – для дози 30 мг (рис. 2). Частота геморагічного інсульту в пацієнтів, які отримували едоксабан у дозах 60 або 30 мг, була відповідно

Продовження на стор. 42.

«Квартет» прямих пероральних антикоагулянтів у пацієнтів із неклапанною фібриляцією передсердь. Практичні аспекти застосування едоксабану

Продовження. Початок на стор. 41.

на 46 і 67% нижчою порівняно з групою варфарину ($p < 0,001$ для обох порівнянь). Частота ішемічного інсульту не відрізнялася в групах варфарину й едоксабану 60 мг, але була на 41% вищою в групі едоксабану 30 мг ($p < 0,001$).

Майже третина (28%) учасників ENGAGE AF-TIMI 48 мали в анамнезі II або транзиторну ішемічну атаку. У таких пацієнтів очікувано вищим є ризик ішемічних ускладнень і кровотеч, аніж у когорті загалом, але всі виявлені тенденції зберігалися: прийом едоксабану в дозі 60/30 мг асоціювався з меншою частотою великих кровотеч і нижчим на 43% ризиком розвитку геморагічного інсульту ($p = 0,02$), а також відзначено тенденцію до зменшення (на 14%, статистично незначущо) частоти П/СЕ порівняно з варфарином [10, 11].

Ще одна когорта включених у дослідження ENGAGE AF-TIMI 48 – це пацієнти із супутньою ішемічною хворобою серця – ІХС ($n = 4510$; 21,4%). У ході проведення субаналізу в цій групі спостереження виявлено тенденцію до переваг едоксабану 60/30 мг проти варфарину порівняно з пацієнтами без ІХС. Зокрема, в підгрупі з супутньою ІХС зареєстровано на 35% менше випадків розвитку інсульту/СЕ порівняно з пацієнтами без ІХС ($p = 0,062$). У групі едоксабану зареєстровано на 31% менше випадків інфаркту міокарда в пацієнтів з ІХС порівняно з пацієнтами без ІХС ($p = 0,017$). Переваги едоксабану в нижчій дозі над варфарином щодо частоти великих кровотеч не залежали від супутньої ІХС.

У більш як половини (58%) включених у дослідження ENGAGE AF-TIMI 48 пацієнтів діагностовано серцеву недостатність (СН). Хворі на СН характеризуються значним несприятливим профілем чинників ризику, що виражається в більшій частоті випадків серцево-судинної смерті. Проте навіть у пацієнтів із хронічною СН III-IV функціонального класу прийом едоксабану асоціювався з меншою частотою геморагічних інсультів [12].

За показника кліренсу креатиніну (КлКр) 15-49 мл/хв потрібно зниження дози едоксабану до 30 мг/добу. У дослідженні ENGAGE було включено 4074 пацієнти (19% від загальної кількості) з КлКр 30-50 мл/хв. Аналіз *post hoc* показав, що при зменшенні КлКр < 50 мл/хв ступінь зниження частоти великих кровотеч є більшим (ВШ 0,76; 0,58-0,98; $p = 0,036$), аніж у пацієнтів із КлКр > 50 мл/хв (ВШ 0,89; 0,75-1,04; $p = 0,15$) [13].

У випробування ENGAGE AF-TIMI 48, як і в інші реєстраційні дослідження основних ПОАК, не включалися пацієнти з КлКр < 30 мл/хв. Однак і експертні спільноти, й регуляторні органи допускають застосування едоксабану в зниженій дозі в пацієнтів із КлКр 15-29 мл/хв. У пацієнтів зі збільшеним КлКр (> 95 мл/хв) згідно з даними *post hoc* відзначається тенденція до збільшення числа П/СЕ на тлі прийому едоксабану 60/30 мг порівняно з варфарином [13]. Оскільки едоксабан на 50% виводиться нирками, посилення ниркової функції теоретично може призводити до підвищеної екскреції препарату та зниження його концентрації в плазмі. Отримані дані стали обґрунтуванням для настанов Управління з контролю якості продуктів харчування та лікарських засобів США

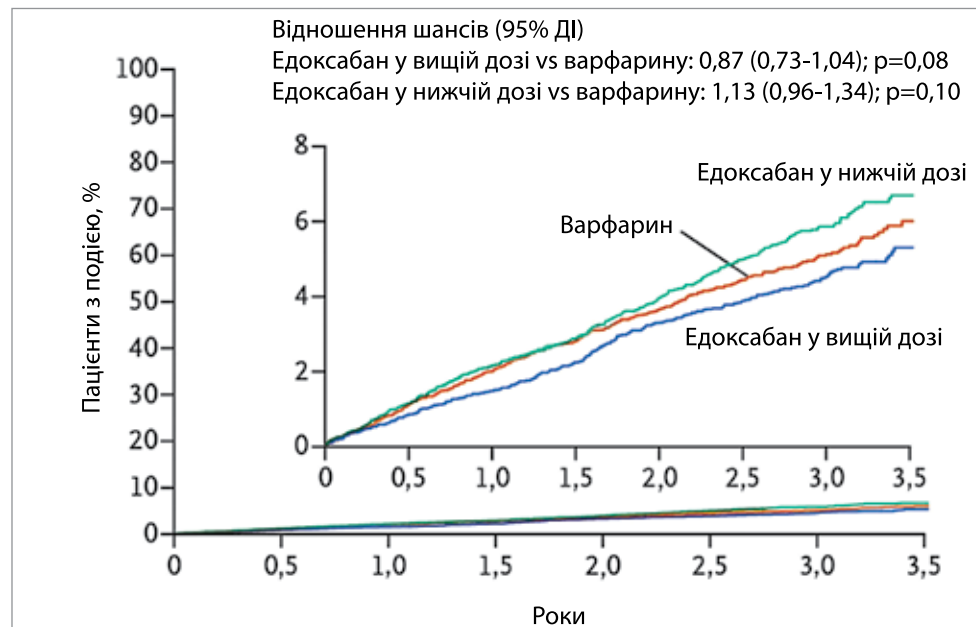


Рис. 1. Інсульт або системна емболія

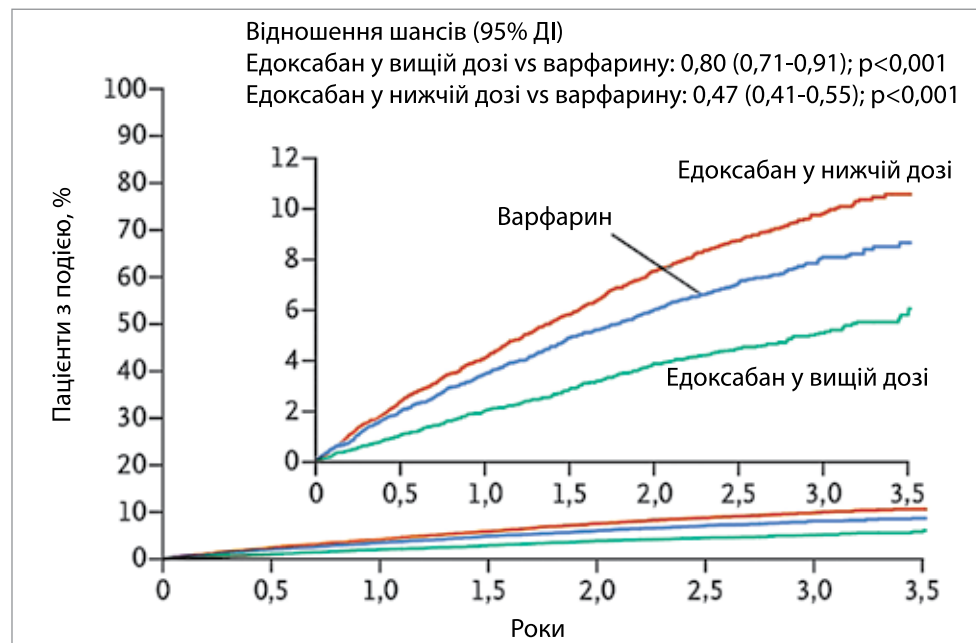


Рис. 2. Великі кровотечі

(FDA), згідно з якими прийом едоксабану не рекомендовано пацієнтам із ФП та КлКр > 50 мл/хв. На думку ж експертів ESC, отримані в аналізі *post hoc* результати не є такими, що обумовлюють подібні обмеження.

Відповідно до клінічної характеристики пацієнтів із ФП та моніторингового спостереження, близько 15% із них потребують чрезахскірних коронарних втручань (ЧКВ) [14]. Однак поєднання антикоагулянтів із подвійною антитромбоцитарною терапією асоціюється з істотним збільшенням ризику геморагічних ускладнень. Водночас стратегія скасування ацетилсаліцилової кислоти та проведення подвійної антитромботичної терапії з ПОАК продемонструвала переваги щодо частоти виникнення кровотеч [15-17]. Ефективність і безпека едоксабану при подвійній антитромботичній терапії в пацієнтів із ФП та ЧКВ визначалася в дослідженні ENTRUST-AF PCI. Всього в дослідженні було включено 1506 пацієнтів, порівнювалися дві тактики лікування: 1) едоксабан 60 мг/добу + інгібітор рецепторів P2Y12; 2) варфарин + інгібітор P2Y12 + ацетилсаліцилова кислота 100 мг (призначалася на розгляд лікаря на період від 1 до 12 міс, медіана потрібної терапії становила 66 днів) [18]. ЧКВ виконувалося в пацієнтів як зі стабільною ІХС, так і внаслідок гострого коронарного синдрому (52% випадків). У дослідженні ENTRUST-AF PCI 92% пацієнтів отримували клопідогрель, 8% – тикагрелор або

прасугрель. Рандомізація проводилася через 4-5 днів від моменту ЧКВ. Дозу едоксабану корегували за тими самими принципами, що й у дослідженні ENGAGE AF-TIMI 48. Тривалість спостереження становила 12 міс. З огляду на результати ENTRUST-AF PCI, як і досліджень з іншими ПОАК (RE-DUAL PCI, PIONEER AF-PCI й AUGUSTUS [15-18]), експерти ESC рекомендували дотримуватися такої тактики: після ЧКВ пацієнти з гострим коронарним синдромом повинні отримувати терапію антикоагулянтам (перевагу віддають ПОАК) і клопідогрелем протягом 12 міс, після планового ЧКВ – протягом 6 міс.

Високий ризик тромбоемболічних ускладнень мають кардіоверсія та катетерна абляція, котрі застосовуються для усунення ФП. Тому клінічні дослідження, в яких порівнювали едоксабан і варфарин у цих клінічних ситуаціях, становлять великий інтерес. ENSURE-AF – найбільше дослідження, в якому проводилося клінічне порівняння ПОАК (едоксабан 60/30 мг) та еноксапарину/варфарину в пацієнтів, яким виконували кардіоверсію [19]. Включено 2199 пацієнтів (середній вік – 64 роки, середнє значення CHA₂DS₂-VASc – 2,6 бала). Кардіоверсія після безстравохідної ехокардіографії (ЧстЕхоКГ) проведена в трохи більш як половини пацієнтів. ЧстЕхоКГ та кардіоверсія виконувалися протягом 3 діб від моменту рандомізації. У групі едоксабану пацієнт отримував препарат щонайменше за 2 год

до кардіоверсії. Тактика в групі варфарину/еноксапарину залежала від МНВ: за показника $> 2,0$ ініціація еноксапарину була не потрібна, виконувалася кардіоверсія; за показника $< 2,0$ одночасно з варфарином призначався еноксапарин, який скасовували при досягненні цільових значень МНВ. У пацієнтів другої страти ЧстЕхоКГ не проводили, кардіоверсію виконували через 3 тиж терапії едоксабаном або варфарином (МНВ протягом усіх 3 тиж мало перебувати в цільовому діапазоні). Після кардіоверсії пацієнти отримували антикоагулянт упродовж не менш як 4 тиж. Частота тромбоемболічних ускладнень була низькою в усіх групах (табл. 3).

У рамках дослідження ELIMINATE-AF оцінювалася безпека проведення катетерної абляції з приводу ФП без скасування едоксабану 60/30 мг (група порівняння – прийом варфарину без скасування) [20]. Дослідження було порівняно невеликим ($n = 632$). Абляція проводилася найбільше через 18 год після прийому останньої дози едоксабану, наступний прийом – не пізніше 6 год після завершення втручання. У групі варфарину абляція проводилася при значеннях останнього показника МНВ від 1,5 до 3,5.

Частота первинної кінцевої точки (серцево-судинна смерть, П/СЕ) за 3 міс післяопераційного спостереження була незначною (табл. 4).

Певна тенденція до більшого відсотка геморагічних ускладнень у групі едоксабану зумовлена вищою дозою гепарину, котра була використана перипроцедурально. Частота небажаних подій у разі прийому едоксабану зівставна з такою за прийому дабігатрану в дозі 150 мг двічі на добу в дослідженні RE-CIRCUIT (1,6%) й апіксабану 5 мг двічі на добу в дослідженні AFAHA (3,1%), тоді як частота ускладнень у групі варфарину була нижче очікуваної (для порівняння: в дослідженні RE-CIRCUIT вона становила 6,9%, в AFAHA – 4,4%) [21, 22].

Отже, едоксабан є однією з можливих опцій антикоагулянтної терапії пацієнтів, яким проводиться катетерна абляція з приводу ФП. У рекомендаціях ESC (2020) підкреслено, що це втручання має виконуватися без скасування ПОАК [1].

Підбиваючи підсумки щодо аналізу практичних аспектів застосування едоксабану в пацієнтів із неклапанною ФП, слід зазначити, що цей ПОАК має низку переваг, які зумовлюють його вибір для лікування певних категорій пацієнтів. Насамперед едоксабан демонструє оптимальний профіль безпеки в пацієнтів із хронічною хворобою нирок помірного ступеня тяжкості. У пацієнтів з ІХС прийом едоксабану асоціюється зі зниженням частоти інфарктів міокарда, а також інсультів та епізодів системної тромбоемболії порівняно з варфарином. Мала кількість фармакологічної взаємодії гарантує безпеку й ефективність його призначення поліморбідним пацієнтам, які отримують значну кількість лікарських препаратів.

На фармацевтичному ринку України едоксабан представлено препаратом Едоксакорд 60/30 мг виробництва АТ «Київський вітамінний завод». Його біоеквівалентність препарату Lixiana німецького виробництва доведено в клінічному випробуванні в умовах одноразового перорального прийому здоровими добровольцями.

Список літератури знаходиться в редакції.