



Роль эдоксабана в профилактике тромбоэмболических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий

О.О. Шахматова, ORCID: 0000-0002-4616-1892, e-mail: olga.shahmatova@gmail.com

Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии; 121552, Россия, Москва, 3-я Черепковская ул., д. 15а

Резюме

Эдоксабан представляет собой селективный прямой ингибитор Ха-фактора свертывания. Прием эдоксабана в дозе 60 мг/сут – эффективная и безопасная опция в профилактике тромбоэмболических осложнений у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, в т. ч. в составе комбинированной терапии у пациентов после чрескожных коронарных вмешательств. ENGAGE AF-TIMI 48 на сегодняшний день является самым масштабным исследованием, сравнивающим прямые пероральные антикоагулянты и варфарин у пациентов с фибрилляцией предсердий, как по числу участников, так и по продолжительности наблюдения. Для эдоксабана разработан адекватный подход к снижению дозы у пациентов с вероятным повышением концентрации препарата в плазме, обусловленным нарушением почечной функции, маленькой массой тела или межлекарственными взаимодействиями. Подобное снижение дозы не приводит к увеличению частоты ишемических осложнений.

Эдоксабан характеризуется оптимальным профилем безопасности у пациентов с хронической болезнью почек умеренной степени, малым числом межлекарственных взаимодействий и удобным режимом приема. У пациентов с фибрилляцией предсердий и сопутствующей ишемической болезнью сердца прием эдоксабана ассоциируется со снижением частоты инфарктов миокарда, а также инсультов и эпизодов системной тромбоемболии в сравнении с варфарином. Препарат с успехом может применяться в качестве антикоагулянтного сопровождения кардиоверсии и катетерной абляции по поводу фибрилляции предсердий.

Прием эдоксабана не требует рутинного лабораторного контроля. В случае возникновения внеплановых ситуаций (жизнеугрожающее кровотечение, экстренное хирургическое вмешательство) у принимающих эдоксабан пациентов для оценки степени антикоагуляции следует использовать определение анти-Ха активности. Продолжаются клинические исследования специфического антидота эдоксабана – андексанета альфа. До одобрения специфического антидота при тяжелых и жизнеугрожающих кровотечениях на фоне применения эдоксабана следует рассмотреть использование концентрата протромбинового комплекса. Накоплены данные об эффективном и безопасном применении эдоксабана в рутинной клинической практике.

Ключевые слова: эдоксабан, прямые пероральные антикоагулянты, фибрилляция предсердий, кардиоверсия, катетерная абляция, кровотечения, инсульт

Для цитирования: Шахматова О.О. Роль эдоксабана в профилактике тромбоэмболических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий. *Атеротромбоз*. 2020;(2):28–43. doi: 10.21518/2307-1109-2020-2-28-43.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов

The role of edoxaban in preventing thromboembolic complications in patients with atrial fibrillation

Olga O. Shakhmatova, ORCID: 0000-0002-4616-1892, e-mail: olga.shahmatova@gmail.com

National Medical Research Center of Cardiology; 15a, 3rd Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia

Abstract

Edoxaban is a selective direct factor Xa inhibitor. Edoxaban in a dose of 60 mg per day is an effective and safe option in the prevention of thromboembolic complications in patients with nonvalvular atrial fibrillation, including in combination therapy in patients after percutaneous coronary interventions. ENGAGE AF-TIMI 48 is currently the most extensive study comparing direct oral anticoagulants and warfarin in patients with atrial fibrillation, both in terms of number of participants and duration of observation. For edoxaban, an adequate approach to dose reduction has been developed in patients with a likely increase in plasma concentration

due to renal impairment, low body weight or inter-drug interactions. Such dose reduction does not lead to an increase in the frequency of ischemic complications.

Edoxaban is characterized by an optimal safety profile in patients with chronic moderate kidney disease, a small number of drug interactions and a convenient mode of administration. In patients with atrial fibrillation and concomitant ischemic heart disease, the use of Edoxaban is associated with a decrease in the frequency of myocardial infarctions, as well as strokes and episodes of systemic thromboembolism in comparison with warfarin. The drug can be successfully used as anticoagulant support for cardioversion and catheter ablation for atrial fibrillation.

Edoxaban intake does not require routine laboratory control. In case of unexpected situations (life-threatening bleeding, urgent surgical intervention) in patients receiving edoxaban, to assess the degree of anticoagulation should use the determination of anti-Xa activity. Clinical studies of a specific antidote of edoxaban - andexanet alfa are ongoing. Before approval of the specific antidote in severe and life-threatening bleedings against the background of edoxaban administration, the use of prothrombin complex concentrate should be considered. Data on the effective and safe use of edoxaban in routine clinical practice have been accumulated.

Keywords: edoxaban, direct oral anticoagulants, atrial fibrillation, cardioversion, catheter ablation, bleeding, stroke

For citation: Shakhmatova O.O. The role of edoxaban in preventing thromboembolic complications in patients with atrial fibrillation. *Aterotromboz = Atherothrombosis*. 2020;(2):28-43. (In Russ.) doi: 10.21518/2307-1109-2020-2-28-43.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Эдоксабан – четвертый представитель класса прямых пероральных антикоагулянтов (ПОАК), зарегистрированный в Европе и США в 2015 г. для профилактики тромбоэмболических осложнений у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий (ФП)¹. В ближайшее время ожидается его регистрация в РФ.

ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОДИНАМИКИ И ФАРМАКОКИНЕТИКИ. ЛАБОРАТОРНЫЙ КОНТРОЛЬ

По механизму действия эдоксабан представляет собой селективный прямой ингибитор Ха-фактора свертывания. Характеризуется быстрым началом действия – пик концентрации препарата в крови приходится на 1–2 ч после его приема [1]. При пероральном приеме биодоступность составляет 62%. Эдоксабан может назначаться независимо от приема

пищи, не оказывающего принципиального влияния на всасывание препарата [2, 3]. Возможен прием эдоксабана в измельченном виде, в т.ч. через назогастральный зонд [4]. Ингибиторы протонной помпы, H₂-блокаторы, содержащие алюминий и магний антациды, не оказывают существенного влияния на всасывание эдоксабана [5].

В печени метаболизируется не более 10% препарата, остальная его часть в неизменном виде выводится почками (50%) или путем билиарной секреции (40%) [6]. Время полувыведения эдоксабана из плазмы составляет 10–14 ч.

Препарат характеризуется благоприятным спектром межлекарственных взаимодействий, поскольку лишь в незначительной степени является субстратом цитохрома CYP3A4 (не более 4% препарата метаболизируется с участием данного фермента). Во всасывании эдоксабана в кишечнике участвует гликопротеин P, поэтому совместный прием антикоагулянта с прочими субстратами этой транспортной молекулы, а также ее ингибиторами и активаторами может оказывать значимое влияние на концентрацию эдоксабана. В табл. приведена информация об основных

¹ Lixiana. Summary of Product Characteristics (SPC) d (eMC). Available at: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/6905/smpc#gref>; Savaysa™ (edoxaban) tablets for oral use: full prescribing information. Parsippany: Daiichi Sankyo Inc.; 2015. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/206316lbl.pdf.

межлекарственных взаимодействиях эдоксабана² [5, 7–10]. Состав пищи не оказывает заметного влияния на фармакокинетику эдоксабана.

Прием эдоксабана не требует рутинного лабораторного контроля. Однако ряд внеплановых ситуаций: жизнеугрожающее кровотечение, экстренное хирургическое вмешательство, необходимость проведения тромболитика в случае развития инсульта предполагают оценку степени антикоагуляции. На фоне приема эдоксабана может увеличиваться протромбиновое время (ПВ), международное нормализованное отношение (МНО), в меньшей степени – активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), активированное время свертывания; тромбиновое время не меняется [3, 5]. Однако нормальные значения ПВ или АЧТВ вовсе не означают, что препарат не действует. Единственным адекватным методом лабораторного контроля для эдоксабана является определение анти-Ха активности [5, 11].

РЕГИСТРАЦИОННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ENGAGE AF – TIMI 48

ENGAGE AF – TIMI 48 (Effective Anticoagulation with Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation – Thrombolysis in Myocardial Infarction 48) – многоцентровое международное рандомизированное двойное слепое исследование III фазы, в котором эдоксабан в дозе 30 или 60 мг 1 раз в сутки сравнивался с варфарином (МНО 2–3) [12]. Режим дозирования эдоксабана был выбран по результатам исследования II фазы, которое, помимо прочего, показало, что двукратный прием той же суточной дозы эдоксабана ассоциируется с большей частотой геморрагических осложнений [13].

ENGAGE AF – TIMI 48 на сегодняшний день является самым масштабным исследованием, сравнивающим ПОАК и варфарин у пациентов с фибрилляцией предсердий, как по числу включенных пациентов (n = 21 105), так и по продолжительности наблюдения (медиана длительности наблюдения 2,8 лет).

В исследование включались пациенты старше 21 года с подтвержденной неклапанной фибрилляцией предсердий и средним/высоким риском тромбоэмболических осложнений (индекс CHADS₂–2 балла и более). Основные критерии исключения – обратимая причина ФП; ОКС, реваскуляризация миокарда или инсульт менее 1 мес. назад; клиренс креатинина менее 30 мл/мин; высокий риск кровотечений; двойная антитромбоцитарная терапия; иные показания к приему антикоагулянтов. Включенные пациенты рандомизировались в соотношении 1:1:1 в группы эдоксабана 60 мг, эдоксабана 30 мг или варфарина (целевое МНО 2–3). Доза эдоксабана снижалась вдвое при наличии хотя бы одного из нижеперечисленных критериев: клиренс креатинина 30–50 мл/мин, масса тела ≤ 60 кг, сопутствующий прием ингибиторов Р-гликопротеина (верапамила, хинидина, дронедарона). При отмене этих препаратов доза эдоксабана увеличивалась до полной.

Группы пациентов были хорошо сбалансированы по основным клиническим характеристикам и сопутствующей терапии. Средний возраст составил 72 года, порядка 62% включенных пациентов были мужчинами, среднее значение индекса CHADS₂ составило 2,8 балла. У пациентов группы варфарина время пребывания МНО в целевом диапазоне составило 64,9%, что сопоставимо с показателями в реальной клинической практике согласно данным международных регистров [14].

Первичная конечная точка по эффективности в данном исследовании – частота инсульта и системных тромбоэмболических осложнений. Основной конечной

² Lixiana. Summary of Product Characteristics (SPC) d (eMC). Available at: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/6905/smpc#ref>.

ТАБЛИЦА. Основные межлекарственные взаимодействия эдоксабана
TABLE. Main drug interactions of edoxaban

Препарат	Изменение концентрации эдоксабана	Снижение дозы до 30 мг	Применение в полной дозе, но с осторожностью
Антиаритмические препараты			
Дронедазон	↑↑↑ 85% AUC	+	-
Амиодарон	↑↑ 40% AUC	-	+
Хинидин*	↑↑ 77% AUC	+	-
Верапамил*	↑↑ 53% AUC	+	-
Антибактериальные и противогрибковые препараты, иммунодепрессанты			
Эритромицин	↑↑↑ 85% AUC	+	-
Рифампицин**	↓ 35% AUC	-	+
Кетоконазол	↑↑↑ 87% AUC	+	-
Циклоспорин	↑↑↑ 73% AUC	+	-
Психотропные и противосудорожные препараты			
Карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал (входит в состав препаратов Корвалол, Валокардин), препараты на основе зверобоя продырявленного	↓#	-	+
Препараты, применяемые для лечения COVID-19			
Хлорохин, гидроксихлорохин	↑#	-	+
Атазанавир	↑↑#	+	-
Лопинавир/ритонавир	↑↑#	+	-
Азитромицин	↑#	-	+

– Предполагаемый эффект.

* – Информация о снижении дозы эдоксабана на фоне приема верапамила и хинидина приведена в соответствии с рекомендациями Европейского общества Кардиологов 2020 г. [5]. В европейской инструкции по применению эдоксабана указано, что прием верапамила и хинидина не требует снижения дозы эдоксабана.

** – В инструкции по применению эдоксабана, действующей на территории США, указано, что совместный прием эдоксабана и рифампицина не рекомендован.

Также потенциально возможно взаимодействие эдоксабана с кларитромицином, прочими азоловыми антимикотиками (помимо кетоконазола), ВИЧ-специфическими противовирусными препаратами.

AUC – площадь под кривой концентрации.

точкой по безопасности являлась частота больших кровотечений (по критериям ISTH). Исследование было спланировано, чтобы в первую очередь показать, что терапия эдоксабаном не хуже лечения варфарином. Анализ проводился в модифицированном режиме «по намерению лечить»: анализировались

пациенты, которые получили хотя бы 1 дозу исследуемого препарата. В случае достижения критериев того, что эдоксабан не хуже варфарина, планировался дальнейший анализ для оценки потенциальных преимуществ эдоксабана над варфарином в режиме «по намерению лечить».

Частота инсульта и системной тромбоэмболии за год наблюдения составила 1,50% в группе варфарина, 1,18% в группе высокой дозы эдоксабана (отношение шансов (ОШ) 0,79; 97,5%-ный доверительный интервал (ДИ) 0,63–0,99; $p < 0,001$ для гипотезы «эдоксабан в высокой дозе не хуже варфарина») и 1,61% в группе низкой дозы эдоксабана (ОШ 1,07; 97,5% ДИ 0,87–1,31; $p = 0,005$ для гипотезы «эдоксабан в низкой дозе не хуже варфарина»). При проверке гипотезы о преимуществах эдоксабана в сравнении с варфарином была выявлена тенденция к снижению частоты инсульта и системных тромбоэмболий в группе высокой дозы эдоксабана (ОШ 0,87; 97,5% ДИ 0,73–1,04; $p = 0,08$) (рис. 1А). Для низкой дозы эдоксабана, напротив, была выявлена тенденция к увеличению частоты первичной конечной точки (ОШ 1,13; 97,5% ДИ 0,96–1,34; $p = 0,10$) (рис. 1А).

Частота больших кровотечений за год составила 3,43% в группе варфарина, 2,75% – в группе высокой дозы эдоксабана (ОШ 0,80; 95% ДИ

0,71–0,91; $p < 0,001$) и 1,61% в группе низкой дозы эдоксабана (ОШ 0,47; 95% ДИ 0,41–0,55; $p < 0,001$) (рис. 1Б).

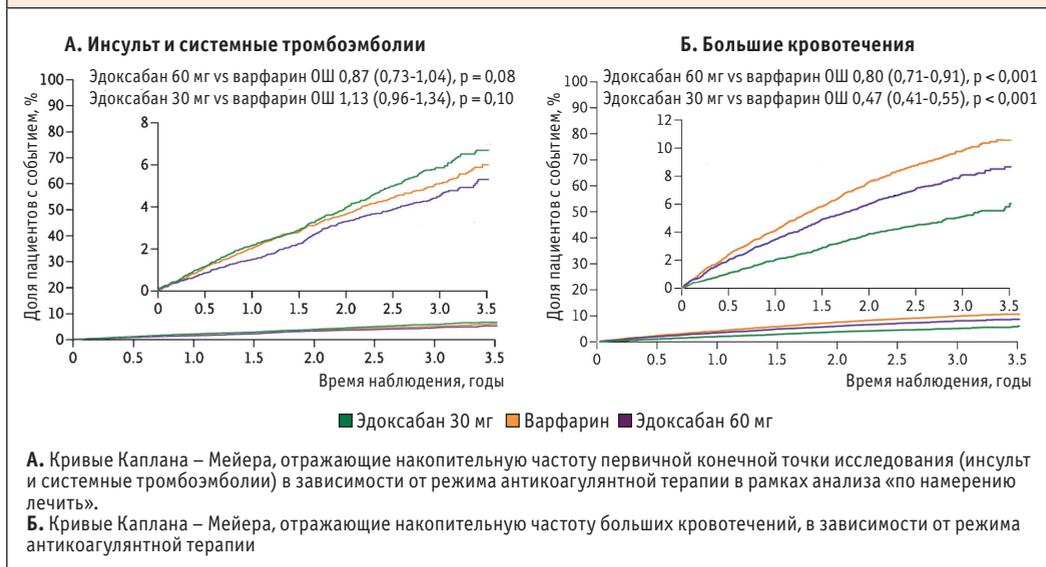
Поскольку прием низкой дозы эдоксабана 30/15 мг ассоциировался с тенденцией к увеличению частоты инсультов и системных эмболий, а также с достоверно более высокой в сравнении с варфарином частотой ишемических инсультов (ОШ 1,41; 95% ДИ 1,19–1,67, $p < 0,001$), данный режим приема эдоксабана не был в дальнейшем одобрен для профилактики тромбоэмболических осложнений у пациентов с ФП³ [5]. Более подробно мы остановимся на результатах применения эдоксабана в высокой дозе 60/30 мг/сут.

Как и другие ПОАК, эдоксабан в дозе 60/30 мг/сут существенно снижал риск

³Lixiana. Summary of Product Characteristics (SPC) d (eMC). Available at: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/6905/smpc#ref>; Savaysa™ (edoxaban) tablets for oral use: full prescribing information. Parsippany: Daiichi Sankyo Inc.; 2015. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/206316lbl.pdf.

РИСУНОК 1. Основные результаты исследования ENGAGE AF – TIMI 48

FIGURE 1. Main results of the ENGAGE AF-TIMI 48 study



геморрагического инсульта в сравнении с варфарином (ОШ 0,54; 95% ДИ 0,38–0,77; $p < 0,001$). Риск ишемического инсульта был сопоставим между группами эдоксабана 60/30 мг и варфарина (ОШ 1,00; 95% ДИ 0,83–1,19; $p = 0,97$). В группе высокой дозы эдоксабана достоверно реже в сравнении с варфарином регистрировались такие геморрагические осложнения, как фатальные кровотечения, жизнеугрожающие кровотечения, кровотечения в критические органы, внутричерепные кровоизлияния, клинически значимые небольшие кровотечения, любые явные кровотечения. Частота желудочно-кишечных кровотечений на фоне приема эдоксабана в сравнении с варфарином была несколько выше.

В группе высокой дозы эдоксабана оказалась достоверно ниже частота ключевых вторичных конечных точек, прежде всего сердечно-сосудистой смертности (ОШ 0,86; 95% ДИ 0,77–0,97; $p = 0,013$); была выявлена тенденция к снижению смертности от всех причин (ОШ 0,92; 95% ДИ 0,83–1,01, $p = 0,08$). Также прием эдоксабана в высокой дозе ассоциировался со снижением частоты таких комбинированных конечных точек, как инсульт, системная эмболия и сердечно-сосудистая смерть (ОШ 0,87; 95% ДИ 0,78–0,96; $p = 0,005$); инфаркт миокарда, инсульт, системная тромбоэмболия, сердечно-сосудистая смерть (включая геморрагические осложнения) (ОШ 0,88; 95% ДИ 0,81–0,97; $p = 0,01$), а также инсульт, системная тромбоэмболия или смерть от всех причин (ОШ 0,90; 95% ДИ 0,82–0,98; $p = 0,02$).

В исследовании ENGAGE AF – TIMI 48 оценивалась частота конечных точек, характеризующих суммарную клиническую эффективность сравниваемых препаратов и объединяющих наиболее клинически значимые ишемические и геморрагические осложнения. Прием эдоксабана в высокой дозе ассоциировался с меньшей в сравнении с варфарином частотой таких комбинированных конечных точек, как инсульт, системная тромбоэмболия,

большое кровотечение и смерть от всех причин (ОШ 0,89; 95% ДИ 0,83–0,96; $p = 0,003$); инвалидизирующий инсульт, жизнеугрожающее кровотечение и смерть от всех причин (ОШ 0,88; 95% ДИ 0,81–0,97; $p = 0,008$), а также инсульт, системная тромбоэмболия, жизнеугрожающее кровотечение и смерть от всех причин (ОШ 0,88; 95% ДИ 0,81–0,96; $p = 0,003$).

Коррекция дозы эдоксабана

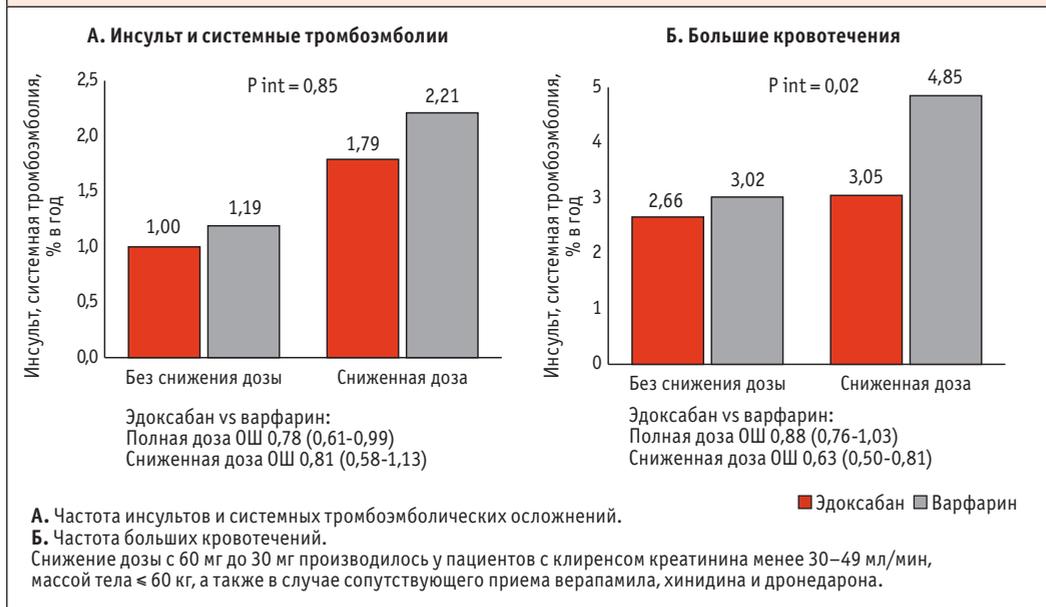
Заранее спланированный субанализ показал, что снижение дозы эдоксабана с 60 мг до 30 мг (у пациентов с КЛКр 30–50 мл/мин, массой тела менее 60 кг, а также сопутствующим приемом верапамила, хинидина и дронедарона) не приводило к достоверному увеличению риска всех инсультов и системной эмболии, а также ишемического инсульта в сравнении с варфарином, тогда как степень снижения частоты больших кровотечений на фоне приема эдоксабана у таких пациентов была даже больше, чем в подгруппе приема полной дозы (рис. 2) [11].

ОТДЕЛЬНЫЕ ГРУППЫ ПАЦИЕНТОВ

Вторичная профилактика инсульта и системной тромбоэмболии

Порядка 28% участников исследования ENGAGE AF – TIMI 48 перенесли ранее инсульт или транзиторную ишемическую атаку (ТИА). Предварительно спланированный субанализ показал, что у таких пациентов ожидаемо был выше риск ишемических осложнений и кровотечений, чем во всей когорте, но все основные выявленные тенденции сохранялись: прием эдоксабана в дозе 60/30 мг/сут ассоциировался с меньшей частотой больших кровотечений и геморрагических инсультов, а также тенденцией к снижению частоты инсульта и системных тромбоэмболий в сравнении с варфарином [12, 15]. Анализ неблагоприятных исходов у пациентов в период приема исследуемых препаратов («on treatment») показал, что прием эдоксабана 60/30 мг/сут ассоциируется со

РИСУНОК 2. Сравнительная эффективность и безопасность эдоксабана и варфарина в зависимости от приема полной дозы эдоксабана или ее снижения (подгруппа высокой дозы эдоксабана)
FIGURE 2. Comparative efficacy and safety of edoxaban and warfarin as a function of full-dose intake or its reduction (subgroup of high-dose edoxaban)



снижением суммарной частоты всех инсультов в сравнении с варфарином (ОШ 0,80; 95% ДИ 0,65–0,98) [16].

Ишемическая болезнь сердца

Пациенты с сопутствующей ИБС ($n = 4510$) продемонстрировали тенденцию к большим преимуществам эдоксабана 60/30 мг против варфарина в сравнении с пациентами без ишемической болезни сердца. Так, отношение шансов развития инсульта/системной тромбозии по сравнению с принимающими варфарин пациентами в подгруппе с сопутствующей ИБС составило 0,65 (0,46–0,92), в подгруппе без ИБС – 0,94 (0,79–1,12), $p_{int} = 0,062$. Аналогично отношение шансов развития инфаркта миокарда у принимающих эдоксабан в сравнении с варфарином составило 0,69 (0,49–0,98) у пациентов с ИБС и 1,24 (0,89–1,72) у пациентов

без ИБС, $p_{int} = 0,017$. Преимущества эдоксабана в отношении частоты больших кровотечений не зависели от сопутствующей ИБС (ОШ составило 0,81 и 0,80 соответственно, $p_{int} = 0,97$).

Пожилые пациенты и пациенты с высоким риском падений

Пациенты 75 лет и старше были хорошо представлены в исследовании ENGAGE AF – TIMI 48 – их доля составляла 40%. Субанализ показал, что пациенты старшей возрастной категории чаще оказывались женщинами, у них была ниже масса тела, чаще встречалось нарушение почечной функции, соответственно, больше была потребность в снижении дозы эдоксабана [17]. Частота ишемических и геморрагических осложнений во всей когорте увеличивалась по мере увеличения возраста. У лиц ≥ 75 лет прием эдоксабана ассоциировался с тенденцией

к снижению частоты инсульта и системной тромбоэмболии (ОШ 0,83, 95%ДИ 0,66–1,04) и достоверным снижением частоты больших кровотечений (ОШ 0,83, 95%ДИ 0,70–0,99). Принимая во внимание большую частоту кровотечений в старшей возрастной категории, абсолютный выигрыш на фоне приема эдоксабана у пациентов старше 75 лет оказался максимальным [17].

На момент рандомизации 4,3% включенных в исследование ENGAGE AF – TIMI 48 пациентов были расценены лечащими врачами как имеющие повышенный риск падений. Чаще это были пожилые пациенты, перенесшие ранее инсульт или ТИА, страдающие сахарным диабетом, ИБС. Частота тромбоэмболических осложнений в этой подгруппе пациентов была выше в 1,5 раза, а частота больших кровотечений – в 1,74 раза. У данной категории пациентов сохранялись все преимущества эдоксабана по безопасности, а в абсолютных значениях прием эдоксабана 60/30 мг ассоциировался с еще большими преимуществами, чем во всей когорте, в отношении внутричерепных и жизнеугрожающих кровотечений, а также общей смертности [18].

Хроническая сердечная недостаточность

В исследовании ENGAGE AF – TIMI 48 сердечной недостаточностью страдало 58% включенных пациентов. Они характеризовались неблагоприятным профилем факторов риска: так, у них был выше индекс CHADS₂, чаще встречался ИМ в анамнезе. Соответственно, пациенты с ХСН имели более неблагоприятный прогноз, что выражалось в т.ч. в большей частоте сердечно-сосудистой смерти. Но даже у пациентов с ХСН III–IV ФК прием эдоксабана ассоциировался с достоверно меньшей частотой геморрагических инсультов (ОШ 0,35, 95% ДИ 0,14–0,88) [19].

Хроническая болезнь почек

Клиренс креатинина (КлКр) 15–49 мл/мин предполагает снижение дозы эдоксабана до 30 мг/сут

Всего в исследование ENGAGE оказалось включено 4074 пациентов с КлКр 30–50 мл/мин. Post-hoc-анализ исследования ENGAGE AF – TIMI 48 показал, что у пациентов с КлКр ≤ 50 мл/мин степень снижения частоты больших кровотечений больше (ОШ 0,76 (0,58–0,98), $p = 0,036$), чем у пациентов с КлКр > 50–95 мл/мин (ОШ 0,89 (0,75–1,04), $p = 0,15$) [20].

Хотя прямых сравнительных исследований, сопоставляющих эффективность и безопасность различных ПОАК, не проводилось, большой интерес представляют результаты метаанализа Nielsen et al. [21]. Было показано, что у пациентов с умеренным снижением почечной функции эдоксан в дозе 60 мг оказался безопаснее в отношении развития больших кровотечений, чем дабигатран 110 и 150 мг, ривароксан 20 мг, и сопоставим с апиксабаном 5 мг (рис. 3). При этом частота инсультов/системных тромбоэмболий не отличалась у пациентов, принимающих разные ПОАК. Таким образом, эдоксан в дозе 60/30 мг в сутки представляется удачным выбором для пациентов с ФП и умеренным снижением почечной функции.

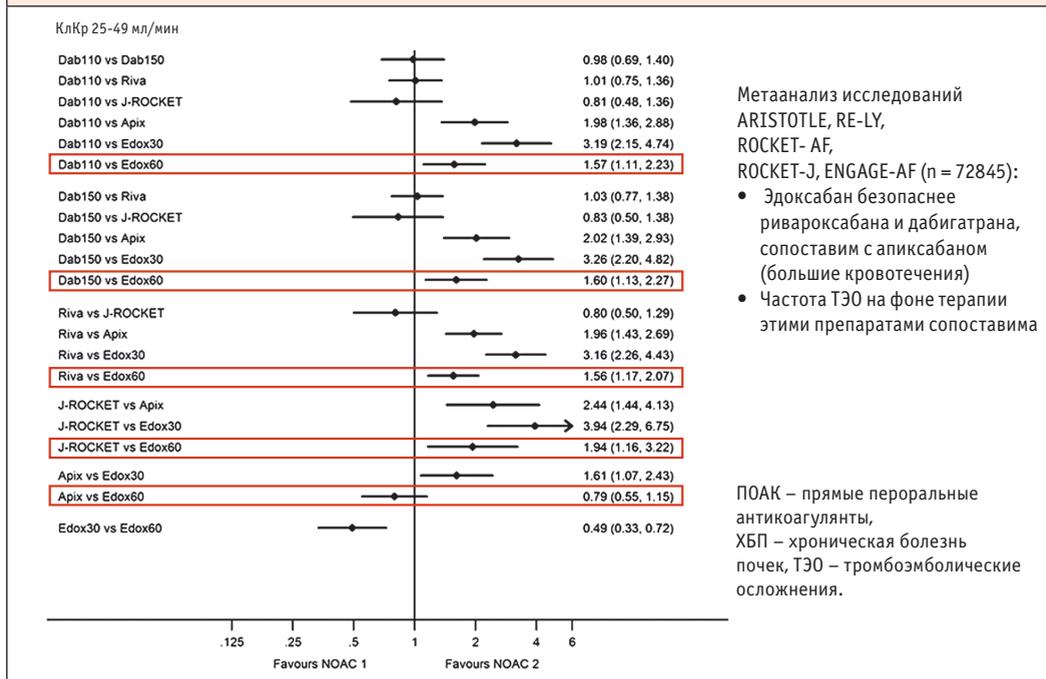
Напомним, что в исследование ENGAGE AF – TIMI 48, так же как и в другие регистрационные исследования основных ПОАК, не включались пациенты с клиренсом креатинина менее 30 мл/мин. Тем не менее и экспертные сообщества, и регуляторные органы допускают применение эдоксабана в сниженной дозе у пациентов с клиренсом креатинина 15–29 мл/мин.

Клиренс креатинина более 95 мл/мин

Post-hoc-анализ результатов исследования ENGAGE AF – TIMI 48 показал, что у пациентов с увеличенным клиренсом креатинина (более 95 мл/мин) имеет место недостоверная тенденция к увеличению числа инсультов и эпизодов системной тромбоэмболии на фоне приема эдоксабана 60/30 мг в сравнении с варфарином [20]. Так, отношение шансов

РИСУНОК 3. Сравнительная безопасность прямых пероральных антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек умеренной степени тяжести: данные метаанализа [21]

FIGURE 3. Comparative safety of direct oral anticoagulants in patients with moderate atrial fibrillation and chronic kidney disease: meta-analysis data [21]



развития инсульта или системной тромбоэмболии в группе эдоксабана 60/30 мг в сравнении с варфарином составило 0,87 (95% ДИ 0,65–1,18) у пациентов с КлКр < 50 мл/мин, 0,78 (0,64–0,96) у пациентов с КлКр > 50–95 мл/мин и 1,36 (0,88–2,10) для пациентов с КлКр > 95 мл/мин, р для взаимодействия 0,08. Частота больших кровотечений была ниже в группе эдоксабана независимо от почечной функции (р взаимодействия 0,11); суммарная клиническая эффективность также продемонстрировала преимущества эдоксабана, в т. ч. у пациентов с КлКр > 95 мл/мин ($P_{int} = 0,73$). Поскольку эдоксабан выводится почками на 50%, усиление почечной функции теоретически может приводить к повышенной экскреции препарата

и снижению его концентрации в плазме. Food and Drug Administration посчитало полученные результаты основанием для того, чтобы не рекомендовать прием эдоксабана пациентам с ФП и КлКр > 95 мл/мин, в то время как эксперты Европейского медицинского агентства и Европейского общества кардиологов не посчитали полученные в post-hoc-анализе результаты основанием для подобных ограничений⁴.

⁴ Lixiana. Summary of Product Characteristics (SPC) d (eMC). Available at: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/6905/smpc#gref>; Savaysa[®] (edoxaban) tablets for oral use: full prescribing information. Parsippany: Daiichi Sankyo Inc.; 2015. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/206316lbl.pdf.

Биологические протезы

Дизайн исследования ENGAGE не предполагал исключения пациентов с биологическими протезами; всего был включен 191 такой пациент (в т.ч. 63 в группу высокой дозы эдоксабана и 70 в группу варфарина) [22]. Вероятно, вследствие небольшого числа наблюдений численное превосходство эдоксабана по частоте инсульта/системных тромбоземболий и больших кровотечениях не имело статистической значимости (соответственно, ОШ 0,37 (95% ДИ 0,10–1,42; $p = 0,15$) и ОШ 0,50 (0,15–1,67); $p = 0,26$). В группе эдоксабана достоверно ниже была частота комбинированной конечной точки «суммарная клиническая эффективность», объединяющей основные тромботические и геморрагические осложнения (ОШ 0,46; 95% ДИ 0,23–0,91; $p = 0,03$). Также на фоне приема эдоксабана 60/30 мг ниже была частота комбинированной конечной точки «инфаркт миокарда/инсульт/сердечно-сосудистая смерть» (ОШ 0,36; 95% ДИ 0,15–0,87; $p = 0,03$).

ЭДОКСАБАН В СОСТАВЕ КОМБИНИРОВАННОЙ АНТИТРОМБОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПОСЛЕ ЧРЕСКОЖНЫХ КОРОНАРНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ: ИССЛЕДОВАНИЕ ENTRUST – AF PCI

Около 15% пациентов с ФП имеют потребность в проведении чрескожных коронарных вмешательств [23]. Добавление к антикоагулянтам двойной антитромбоцитарной терапии ассоциируется с существенным увеличением риска геморрагических осложнений. В то же время стратегия отмены аспирина и проведения «двойной» антитромботической терапии с ПОАК в составе продемонстрировала преимущества в отношении частоты кровотечений [24–26].

Исследование ENTRUST – AF PCI – многоцентровое рандомизированное открытое исследование 3b-фазы, в рамках которого у пациентов

с ФП и недавно выполненным чрескожным коронарным вмешательством (ЧКВ) сравнивались две стратегии лечения: 1) эдоксабан 60 мг-сут. + ингибитор рецепторов P2Y12; 2) варфарин + ингибитор P2Y12 + аспирин 100 мг (последний по усмотрению врача мог назначаться на период от 1 до 12 мес., медиана тройной терапии составила 66 дней) [27].

ЧКВ могло быть выполнено как у пациентов со стабильной ИБС, так и вследствие острого коронарного синдрома (52% пациентов). Выбор ингибитора P2Y12 оставлялся на усмотрение лечащего врача (92% получали клопидогрел, 8% – тикагрелор или прасугрел). Рандомизация осуществлялась через 4 ч – 5 дней с момента проведения ЧКВ. Коррекция дозы эдоксабана осуществлялась по тем же принципам, что и в исследовании ENGAGE AF – TIMI 48. Длительность наблюдения составила 12 мес.

Всего в исследование было включено 1506 пациентов. Частота первичной конечной точки «большие и клинически значимые небольшие кровотечения» составила в группе «двойной» терапии с эдоксабаном 17% (в перерасчете на год – 20,7%), в группе «тройной» терапии с варфарином – 20% (25,6% в год); ОШ 0,83 (95% ДИ 0,65–1,05; $p = 0,0010$ для гипотезы «двойная терапия не хуже», $p = 0,1154$ для гипотезы «двойная терапия лучше»). Стратегия «двойной» терапии эдоксабаном и ингибитором рецептора P2Y12 не ассоциировалась с увеличением частоты ишемических осложнений в сравнении с «тройной» терапией варфарином и двумя антиагрегантами. Как и в аналогичных исследованиях с другими ПОАК, была выявлена тенденция к увеличению числа тромбоза стентов и ИМ в самом раннем периоде после рандомизации на фоне «двойной» терапии. Суммируя результаты исследований ENGAGE AF – TIMI 48, RE-DUAL PCI, PIONEER AF-PCI и AUGUSTUS [24–27], эксперты Европейского общества кардиологов предложили придерживаться следующей тактики в отношении

комбинированной антитромботической терапии после ЧКВ [5]. Пациенты ОКС должны получать терапию антикоагулянтами (предпочтительно ПОАК) и клопидогрелом в течение 12 мес. после ОКС и 6 мес. после планового ЧКВ. Если риск тромбоза стента невелик либо риск кровотечения превышает риск тромбоза стента, следует ограничить период приема аспирина одной неделей (или менее). Если риск тромбоза стента превышает риск геморрагических осложнений, целесообразно рассмотреть продление терапии аспирином на период, не превышающий 1 мес. Выбор тактики антитромботической терапии не зависит от типа имплантируемого стента.

КАРДИОВЕРСИЯ И КАТЕТЕРНАЯ АБЛЯЦИЯ НА ФОНЕ ПРИЕМА ЭДОКСАБАНА

Кардиоверсия, как и катетерная абляция, приемлемая для устранения фибрилляции предсердий, характеризуется высоким риском тромбоэмболических осложнений. В этой связи представляют большой интерес клинические исследования, которые сравнивали эдоксабан с варфарином в данных клинических ситуациях.

ENSURE – AF – самое крупное исследование, сравнившее ПОАК (эдоксабан 60/30 мг) и эноксапарин/варфарин у пациентов, которым проводится кардиоверсия [28]. В рандомизированное открытое исследование 3b-фазы было включено 2199 пациентов (средний возраст 64 года, среднее значение CHA₂DS₂-VASc – 2,6 балла, среднее время пребывания МНО в целевом диапазоне в группе варфарина – 70,8%).

Чуть больше половины пациентов подвергались кардиоверсии после чреспищеводной эхокардиографии (ЧП-ЭхоКГ). ЧП-ЭхоКГ и кардиоверсия выполнялись в течение 3 сут. с момента рандомизации. В группе эдоксабана пациент должен был получить препарат как минимум за 2 ч до кардиоверсии. Тактика в группе варфарина/эноксапарина зависела от МНО: если оно было больше 2, инициация эноксапарина

не требовалась, могла быть выполнена кардиоверсия. При МНО менее 2 одновременно с варфарином назначался эноксапарин, который отменялся после достижения целевых значений МНО. Кардиоверсия могла быть выполнена после получения хотя бы 1 дозы варфарина (МНО 2–3) или варфарина и эноксапарина (МНО менее 2).

У пациентов второй страты ЧП-ЭХОКГ не применялось, кардиоверсия выполнялась через как минимум 3 нед. терапии эдоксабаном или варфарином (МНО все 3 нед. должно было быть в целевом диапазоне).

После кардиоверсии пациенты получали антикоагулянт не менее 4 нед. Время наблюдения составило 30 дней.

Частота тромбоэмболических осложнений была низкой во всех группах: комбинированная конечная точка «инсульт/системная тромбоэмболия/сердечно-сосудистая смерть» была зафиксирована у 5 пациентов группы эдоксабана (< 1%) и у 11 пациентов группы эноксапарина/варфарина (1%), ОШ 0,46 (95% ДИ 0,12–1,43). Частота больших и небольших клинически значимых кровотечений составила 16 эпизодов в группе эдоксабана (1%) и 11 эпизодов в группе эноксапарина – варфарина (1%) (ОШ 1,48; 95% ДИ 0,64–3,55). Полученные результаты не зависели от применения ЧП-ЭХОКГ и предшествующего опыта приема антикоагулянтов.

В рамках исследования ELIMINATE-AF оценивалась безопасность проведения катетерной абляции по поводу ФП без отмены эдоксабана 60/30 мг (группа сравнения – продолжающаяся терапия варфарином) [29]. Исследование было сравнительно небольшим (n = 632). Абляция проводилась самое большее через 18 ч после приема последней дозы эдоксабана, следующий прием производился не позднее чем через 6 ч после завершения вмешательства. В группе варфарина абляция допускалась при значениях последнего МНО от 1,5 до 3,5. Частота первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть,

инсульт, большое кровотечение) за 3 мес. послеоперационного наблюдения (учитывались конечные точки от момента окончания абляции) была очень невысокой и составила 0,3% в группе эдоксабана и 2% в группе варфарина (ОШ 0,16; 95% ДИ 0,02–1,73) при анализе «по намерению лечить». Частота тех же событий в выборке пациентов, которым абляция была выполнена, от момента начала абляции составила 2,7% в группе эдоксабана и 1,7% в группе варфарина (ОШ 1,60; 95% ДИ 0,44–5,78). Основная доля неблагоприятных событий – геморрагические осложнения, которые произошли во время абляции и в течение 48 ч после нее. Некоторая тенденция к большей частоте таких осложнений у пациентов, принимающих эдоксабан, объяснялась авторами большей дозой гепарина, который потребовался перипроцедурально для достижения целевых уровней активированного времени свертывания > 300 сек (средняя доза гепарина в группе эдоксабана составила 14261 МЕ, в группе варфарина – 11473 МЕ ($p < 0,0001$). Частота неблагоприятных событий на фоне приема эдоксабана была сопоставима с таковой на фоне приема дабигатрана 150 мг в исследовании RE-CIRCUIT (1,6%) и апиксабана 5 мг в исследовании AXAFA (3,1%), в то время как частота осложнений в группе варфарина была ниже ожидаемой (для сравнения: в исследовании RE-CIRCUIT она составила 6,9%, в исследовании AXAFA – 4,4%) [30, 31].

За весь период наблюдения было зарегистрировано 2 инсульта (ишемический и геморрагический, оба в группе эдоксабана). Ишемический инсульт развился у пациента с ожирением и повышенной экскреторной функцией почек, которому неоправданно была снижена доза эдоксабана до 30 мг/сут.

Таким образом, эдоксабан является одной из возможных опций антикоагулянтной поддержки пациентов, которым проводится катетерная абляция по поводу ФП. Действующие рекомендации подчеркивают, что данное вмешательство должно проводиться без отмены

пероральных антикоагулянтов (без пропуска даже 1 дозы препарата) [5].

ЭДОКСАБАН В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ: МЕЖДУНАРОДНЫЕ РЕГИСТРЫ

К настоящему времени накоплен достаточный опыт применения эдоксабана в рутинной клинической практике, свидетельствующий о его эффективности и безопасности за пределами клинических исследований.

Анализ национальной базы данных Южной Кореи за период 2014–2016 гг. позволил сравнить между собой исходы пациентов с ФП, которые получали эдоксабан ($n = 4200$) и варфарин ($n = 31,565$) [32]. Для сравнения были созданы когорты, нормализованные по основным прогноз-определяющим параметрам (4,061 пациентов в группе эноксапарина и 12,183 в группе варфарина). У принимающих эдоксабан пациентов достоверно ниже оказался риск таких осложнений, как ишемический инсульт (ОШ 0,693; 95% ДИ 0,487–0,959), внутримозговые кровоизлияния (ОШ 0,407; 95% ДИ 0,182–0,785), госпитализации в связи с желудочно-кишечными кровотечениями (ОШ 0,597; 95% ДИ 0,363–0,930), госпитализации в связи с большими кровотечениями (ОШ 0,532; 95% ДИ 0,352–0,773), а также смерть от всех причин (ОШ 0,716; 95% ДИ 0,549–0,918). Выявленные преимущества эдоксабана сохранялись во всех основных подгруппах (пол, возраст, индекс $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$, доза эдоксабана, почечная функция). В августе 2020 г. были опубликованы результаты годового наблюдения за пациентами, включенными в европейский регистр ETNA-AF-Europe [33]. Данное наблюдательное исследование проводится в 852 центрах 10 стран Европы ($n = 13\,092$). Включались достаточно тяжелые и коморбидные пациенты: средний возраст $73,6 \pm 9,5$ лет, среднее значение индекса $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} - 3,1 \pm 1,4$ балла. Тем не менее частота неблагоприятных событий у принимающих эдоксабан

пациентов оказалась весьма небольшой: инсульт или системная эмболия были зафиксированы у 103 пациентов (0,82% в год), большие кровотечения – у 132 пациентов (1,05% в год). Частота внутрочерепных кровоизлияний составила 0,24% в год, смертность – 3,50% в год, частота смерти от сердечно-сосудистых заболеваний – 1,63% в год. Доза эдоксабана была выбрана верно в 83% случаев.

Таким образом, эдоксабан подтвердил свою эффективность и безопасность в отношении профилактики тромбоэмболических осложнений у пациентов с неклапанной ФП как в азиатской, так и в европейской популяции.

КРОВОТЕЧЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ, ПРИНИМАЮЩИХ ЭДОКСАБАН

В настоящее время отсутствуют специфические препараты, ингибирующие действие эдоксабана. Продолжается набор больных в исследование ANNEXA4, изучающее эффективность андексанета альфа. На момент последней публикации результатов исследования было включено лишь 10 пациентов, получающих эдоксабан [34], что не позволило контролирующим организациям на данном этапе рекомендовать применение андексанета в качестве антидота эдоксабана.

В случае развития малого кровотечения достаточно пропустить 1 дозу препарата. При развитии умеренно тяжелого кровотечения, помимо стандартных мероприятий (механическая компрессия сосуда, возмещение объема циркулирующей крови, трансфузия препаратов крови при наличии показаний и пр.), можно рассмотреть прием активированного угля, если эдоксабан был принят в течение 2 предшествующих часов. Применение диализа нецелесообразно, поскольку эдоксабан в большой степени связывается с белками плазмы. При развитии тяжелого или жизнеугрожающего кровотечения на фоне приема эдоксабана следует рассмотреть применение концентрата протромбинового комплекса [5].

ПРАКТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ЭДОКСАБАНА У ПАЦИЕНТОВ С НЕКЛАПАННОЙ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

На наш взгляд, эдоксабан обладает рядом преимуществ, которые позволили бы выбрать его для лечения определенных категорий пациентов. Как мы уже писали выше, эдоксабан демонстрирует оптимальный профиль безопасности у пациентов с хронической болезнью почек умеренной степени тяжести. У пациентов с ИБС прием эдоксабана ассоциируется со снижением частоты инфарктов миокарда, а также инсультов и эпизодов системной тромбоэмболии в сравнении с варфарином. Кроме того, малое число межлекарственных взаимодействий делает его назначение привлекательным для полиморбидных пациентов, получающих множество лекарственных препаратов.

Также для целого ряда пациентов несомненным достоинством может оказаться прием эдоксабана один раз в сутки. Поскольку все ПОАК характеризуются малым периодом полувыведения, приверженность к лечению во многом определяет эффективность терапии. Ранее было показано, что однократный прием лекарственных препаратов ассоциируется с большей приверженностью к лечению у пациентов с сердечно-сосудистой патологией [35], в т.ч. фибрилляцией предсердий [36]. С другой стороны, пропуск одной дозы или передозировка препарата, принимаемого 1 раз в сутки, теоретически может иметь более тяжелые последствия, чем те же ситуации для принимаемого дважды в день препарата [37]. Этот вопрос достаточно широко обсуждается, и эксперты склонны полагать, что преимущества от лучшего комплаенса больше, чем риск передозировки [38]. Теоретически наибольшие преимущества от выбора антикоагулянта с приемом 1 раз в сутки могут получить следующие категории пациентов: пожилые и полиморбидные

пациенты, которые получают множество лекарственных препаратов; напротив, молодые и активно работающие пациенты, с нежеланием принимающие какие-либо лекарства; пациенты любой возрастной категории, у которых есть основания предполагать низкую приверженность к лекарственной терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Существующая на сегодняшний день доказательная база свидетельствует о том, что эдоксабан – эффективная и безопасная опция в профилактике тромбоэмболических осложнений у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, в т.ч. в составе комбинированной терапии у пациентов после ЧКВ. Для эдоксабана разработан адекватный подход к снижению

дозы у пациентов с вероятным повышением концентрации препарата в плазме, обусловленным нарушением почечной функции, маленькой массой тела или межлекарственными взаимодействиями. Препарат с успехом может применяться в качестве антикоагулянтного сопровождения кардиоверсии и катетерной абляции по поводу фибрилляции предсердий. Эдоксабан характеризуется оптимальным профилем безопасности у пациентов с хронической болезнью почек умеренной степени, малым числом межлекарственных взаимодействий и удобным режимом приема.

Поступила / Received 16.10.2020

Поступила после рецензирования / Revised 03.11.2020

Принята в печать / Accepted 11.11.2020

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES

1. Camm A.J., Bounameaux H. Edoxaban: a new oral direct factor xa inhibitor. *Drugs*. 2011;71(12):1503–1526. doi: 10.2165/11595540-000000000-00000.
2. Ogata K., Mendell-Harary J., Tachibana M., Masumoto H., Oguma T., Kojima M., Kunitada S. Clinical safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of the novel factor Xa inhibitor edoxaban in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol*. 2010;50(7):743–753. doi: 10.1177/0091270009351883.
3. Lip G.Y., Agnelli G. Edoxaban: a focused review of its clinical pharmacology. *Eur Heart J*. 2014;35(28):1844–1855. doi: 10.1093/eurheartj/ehu181.
4. Duchin K., Duggal A., Atiee G.J., Kidokoro M., Takatani T., Shipitofsky N.L. et al. An open-label crossover study of the pharmacokinetics of the 60-mg edoxaban tablet crushed and administered either by a nasogastric tube or in apple puree in healthy adults. *Clin Pharmacokinet*. 2018;57(2):221–228. doi: 10.1007/s40262-017-0554-0.
5. Hindricks G., Potpara T., Dagres N., Arbelo E., Bax J.J., Blomström-Lundqvist C. et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and 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. *Eur Heart J*. 2020;ehaa612. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa612.
6. Parasrampur D.A., Truitt K.E. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Edoxaban, a Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant that Inhibits Clotting Factor Xa. *Clin Pharmacokinet*. 2016;55(6):641–655. doi: 10.1007/s40262-015-0342-7.
7. Corsini A., Ferri N., Proietti M., Boriani G. Edoxaban and the Issue of Drug-Drug Interactions: From Pharmacology to Clinical Practice. *Drugs*. 2020;80(11):1065–1083. doi: 10.1007/s40265-020-01328-6.
8. Matsushima N., Lee F., Sato T., Weiss D., Mendell J. Bioavailability and safety of the factor Xa inhibitor edoxaban and the effects of quinidine in healthy subjects. *Clin Pharmacol Drug Dev*. 2013;2(4):358–366. doi: 10.1002/cpdd.53.
9. Parasrampur D.A., Mendell J., Shi M., Matsushima N., Zahir H., Truitt K. Edoxaban drug-drug interactions with ketoconazole, erythromycin, and cyclosporine. *Br J Clin Pharmacol*. 2016;82(6):1591–1600. doi: 10.1111/bcp.13092.
10. Andreini D., Arbelo E., Barbato E., Bartorelli A.L., Baumbach A., Behr E.R. et al. *ESC Guidance for the Diagnosis and Management of CV Disease during the COVID-19 Pandemic*. Available at: <https://escardio.org/Education/COVID-19-and-Cardiology/ESC-COVID-19-Guidance>.
11. Ruff C.T., Giugliano R.P., Braunwald E., Morrow D.A., Murphy S.A., Kuder J.F. et al. Association between

- edoxaban dose, concentration, anti-Factor Xa activity, and outcomes: an analysis of data from the randomised, double-blind ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *Lancet*. 2015;385(9984):2288–2295. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61943-7.
12. Giugliano R.P., Ruff C.T., Braunwald E., Murphy S.A., Wiviott S.D., Halperin J.L. et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2013;369(22):2093–2104. doi: 10.1056/NEJMoa1310907.
 13. Weitz J.I., Connolly S.J., Patel I., Salazar D., Rohatagi S., Mendell J. et al. Randomised, parallel-group multicentre, multinational phase 2 study comparing edoxaban, an oral factor Xa inhibitor, with warfarin for stroke prevention in patients with atrial fibrillation. *Thromb Haemost*. 2010;104(3):633–641. doi: 10.1160/TH10-01-0066.
 14. Pokorney S.D., Simon D.N., Thomas L., Fonarow G.C., Kowey P.R., Chang P. et al. Patients' time in therapeutic range on warfarin among US patients with atrial fibrillation: Results from ORBIT-AF registry. *Am Heart J*. 2015;170(1):141–148. doi: 10.1016/j.ahj.2015.03.017.
 15. Rost N.S., Giugliano R.P., Ruff C.T., Murphy S., Crompton A., Mercuri M. et al. Efficacy and safety of edoxaban vs. warfarin in high-risk patients: the ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *Int J Stroke*. 2014;9(3):38–39. Available at: https://www.researchgate.net/publication/279028563_Efficacy_and_safety_of_edoxaban_vs_warfarin_in_high-risk_patients_The_ENGAGE_AF-TIMI_48_trial.
 16. Giugliano R.P., Ruff C.T., Rost N.S., Silverman S., Wiviott S.D., Lowe C. et al. Cerebrovascular events in 21 105 patients with atrial fibrillation randomized to edoxaban versus warfarin: Effective Anticoagulation with Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation-Thrombolysis in Myocardial Infarction 48. *Stroke*. 2014;45(8):2372–2378. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.006025.
 17. Kato E.T., Giugliano R.P., Ruff C.T., Koretsune Y., Yamashita T., Kiss R.G. et al. Efficacy and Safety of Edoxaban in Elderly Patients With Atrial Fibrillation in the ENGAGE AF-TIMI 48 Trial. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(5):e003432. doi: 10.1161/JAHA.116.003432.
 18. Steffel J., Giugliano R.P., Braunwald E., Murphy S.A., Mercuri M., Choi Y. et al. Edoxaban Versus Warfarin in Atrial Fibrillation Patients at Risk of Falling: ENGAGE AF-TIMI 48 Analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(11):1169–1178. doi: 10.1016/j.jacc.2016.06.034.
 19. Magnani G., Giugliano R.P., Ruff C.T., Murphy S.A., Nordio F., Metra M. et al. Efficacy and safety of edoxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and heart failure: insights from ENGAGE AF-TIMI 48. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(9):1153–1161. doi: 10.1002/ejhf.595.
 20. Bohula E.A., Giugliano R.P., Ruff C.T., Kuder J.F., Murphy S.A., Antman E.M., Braunwald E. 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.
 21. Nielsen P.B., Lane D.A., Rasmussen L.H., Lip G.Y., Larsen T.B. Renal function and non-vitamin K oral anticoagulants in comparison with warfarin on safety and efficacy outcomes in atrial fibrillation patients: a systemic review and meta-regression analysis. *Clin Res Cardiol*. 2015;104(5):418–429. doi: 10.1007/s00392-014-0797-9.
 22. Carnicelli A.P., De Caterina R., Halperin J.L., Renda G., Ruff C.T., Trevisan M. et al. Edoxaban for the Prevention of Thromboembolism in Patients With Atrial Fibrillation and Bioprosthetic Valves. *Circulation*. 2017;135(13):1273–1275. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026714.
 23. Capodanno D., Huber K., Mehran R., Lip G.Y.H., Faxon D.P., Granger C.B. et al. Management of anti-thrombotic therapy in atrial fibrillation patients undergoing PCI: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(1):83–99. doi: 10.1016/j.jacc.2019.05.016.
 24. Cannon C.P., Bhatt D.L., Oldgren J., Lip G.Y.H., Ellis S.G., Kimura T. et al. Dual antithrombotic therapy with dabigatran after PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2017;377(16):1513–1524. doi: 10.1056/NEJMoa1708454.
 25. Gibson C.M., Mehran R., Bode C., Halperin J., Verheugt F.W., Wildgoose P. et al. Prevention of bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing PCI. *N Engl J Med*. 2016;375(25):2423–2434. doi: 10.1056/NEJMoa1611594.
 26. Lopes R.D., Heizer G., Aronson R., Vora A.N., Massaro T., Mehran R. et al. Antithrombotic therapy after acute coronary syndrome or PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2019;380(16):1509–1524. doi: 10.1056/NEJMoa1817083.
 27. Vranckx P., Valgimigli M., Eckardt L., Tijssen J., Lewalter T., Gargiulo G. et al. Edoxaban-based versus vitamin K antagonist-based antithrombotic regimen after successful coronary stenting in patients with atrial fibrillation (ENTRUST-AF PCI): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet*. 2019;394(10206):1335–1343. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31872-0.

28. Goette A., Merino J.L., Ezekowitz M.D., Zamoryakhin D., Melino M., Jin J. et al. Edoxaban versus enoxaparin-warfarin in patients undergoing cardioversion of atrial fibrillation (ENSURE-AF): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet*. 2016;388(10055):1995–2003. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31474-X.
29. Hohnloser S.H., Camm J., Cappato R., Diener H.C., Heidbüchel H., Mont L. et al. Uninterrupted edoxaban vs. vitamin K antagonists for ablation of atrial fibrillation: the ELIMINATE-AF trial. *Eur Heart J*. 2019;40(36):3013–3021. doi: 10.1093/eurheartj/ehz190.
30. Calkins H., Willems S., Gerstenfeld E.P., Verma A., Schilling R., Hohnloser S.H. et al. Uninterrupted dabigatran versus warfarin for ablation in atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2017;376(17):1627–1636. doi: 10.1056/NEJMoa1701005.
31. Kirchhoff P., Haeusler K.G., Blank B., De Bono J., Callans D., Elvan A. et al. Apixaban in patients at risk of stroke undergoing atrial fibrillation ablation. *Eur Heart J*. 2018;39(32):2942–2955. doi: 10.1093/eurheartj/ehy176.
32. Lee S.R., Choi E.K., Han K.D., Jung J.H., Oh S., Lip G.Y.H. Edoxaban in Asian Patients With Atrial Fibrillation: Effectiveness and Safety. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(8):838–853. doi: 10.1016/j.jacc.2018.05.066.
33. de Groot J.R., Weiss T.W., Kelly P., Monteiro P., Deharo J.C., de Asmundis C. et al. Edoxaban for stroke prevention in atrial fibrillation in routine clinical care: One year follow up of the prospective observational ETNA-AF-Europe study. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2020;pvaa079. doi: 10.1093/ehjcvp/pvaa079.
34. Connolly S.J., Crowther M., Eikelboom J.W., Gibson C.M., Curmutte J.T., Lawrence J.H. et al. Full study report of andexanet alfa for bleeding associated with factor Xa inhibitors. *N Engl J Med*. 2019;380(14):1326–1335. doi: 10.1056/NEJMoa1814051.
35. Bae J.P., Dobesh P.P., Klepser D.G., Anderson J.D., Zagar A.J., McCollam P.L., Tomlin M.E. Adherence and dosing frequency of common medications for cardiovascular patients. *Am J Manag Care*. 2012;18(3):139–146. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22435907/>
36. Laliberté F., Nelson W.W., Lefebvre P., Schein J.R., Rondeau-Leclaire J., Duh M.S. Impact of daily dosing frequency on adherence to chronic medications among nonvalvular atrial fibrillation patients. *Adv Ther*. 2012;29(8):675–690. doi: 10.1007/s12325-012-0040-x.
37. Alberts M.J., Peacock W.F., Fields L.E., Bunz T.J., Nguyen E., Milentijevic D. et al. Association between once- and twice-daily direct oral anticoagulant adherence in nonvalvular atrial fibrillation patients and rates of ischemic stroke. *Int J Cardiol*. 2016;215:11–13. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.03.212.
38. Renda G., De Caterina R. The new oral anticoagulants in atrial fibrillation: once daily or twice daily? *Vascul Pharmacol*. 2013;59(3–4):53–62. doi: 10.1016/j.vph.2013.07.003.

Информация об авторе:

Шахматова Ольга Олеговна, к.м.н., научный сотрудник отдела клинических проблем атеротромбоза, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии; 121552, Россия, Москва, 3-я Черепковская ул., д. 15а; e-mail: olga.shahmatova@gmail.com

Information about the author:

Olga O. Shakhmatova, Cand. of Sci. (Med.), Researcher of the Department of Clinical Problems of Atherothrombosis, National Medical Research Center of Cardiology; 15a, 3rd Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia; e-mail: olga.shahmatova@gmail.com