

## Управление рисками у коморбидных пациентов с фибрилляцией предсердий: возможности эдоксабана

Барбараш О. Л., Кашталап В. В.

В обзорной статье представлены современные данные о клинической и прогностической значимости, а также о распространенности коморбидной патологии у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП). Обсуждается частота выявления артериальной гипертензии, сахарного диабета и хронической сердечной недостаточности у пациентов с ФП по данным отечественных и зарубежных регистровых исследований, рандомизированных клинических исследований. Обозначена проблема влияния коморбидности на риск развития при ФП эмболических и геморрагических осложнений. Представлены возможности нового перорального антикоагулянта — эдоксабана (по результатам исследования ENGAGE AF-TIMI 48), по управлению рисками тромбоэмболических и геморрагических событий при ФП в условиях коморбидности. Обсуждены результаты запланированных субанализов исследования ENGAGE AF-TIMI 48, продемонстрировавших сопоставимую с варфарином эффективность в профилактике риска эмболических осложнений и большую безопасность в отношении развития геморрагических событий вне зависимости от наличия у пациентов основных типов коморбидности.

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий, коморбидность, прямые оральные антикоагулянты, эдоксабан.

**Отношения и деятельность.** Статья выполнена в рамках фундаментальной темы НИИ КПССЗ № 0546-2019-003 “Мультифокальный атеросклероз и коморбидные состояния. Особенности диагностики, управления рисками в условиях крупного промышленного региона Сибири”, утвержденной Министерством науки и высшего образования Российской Федерации.

ФГБНУ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово, Россия.

Барбараш О. Л. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4642-3610, Кашталап В. В.\* — д.м.н., доцент, зав. отделом клинической кардиологии, ORCID 0000-0003-3729-616X.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): v\_kash@mail.ru

АВК — антагонисты витамина К, АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, ДИ — доверительный интервал, ОАК — оральные антикоагулянты, ОШ — отношение шансов, ПОАК — прямые пероральные антикоагулянты, САД — систолическое артериальное давление, Сд 2 — сахарный диабет 2 типа, ТЭО — тромбоэмболические осложнения, ФК — функциональный класс, ФП — фибрилляция предсердий, ФР — фактор риска, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, NYHA — Нью-Йоркская Ассоциация сердца, TTR — time in the therapeutic range.

**Рукопись получена** 29.09.2020

**Рецензия получена** 09.10.2020

**Принята к публикации** 15.10.2020



**Для цитирования:** Барбараш О. Л., Кашталап В. В. Управление рисками у коморбидных пациентов с фибрилляцией предсердий: возможности эдоксабана. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(10):4131. doi:10.15829/1560-4071-2020-4131

## Risk management in patients with atrial fibrillation and comorbid conditions: potentialities of edoxaban

Barbarash O. L., Kashtalap V. V.

The review article presents current data on the clinical and prognostic significance, as well as on the prevalence of comorbidities in patients with atrial fibrillation (AF). The prevalence of hypertension, diabetes and heart failure in patients with AF is discussed according to the Russian and foreign registry studies, randomized clinical trials. The problem of the effect of comorbidity on the risk of embolism and bleeding in AF is outlined. Potentialities of a novel oral anticoagulant edoxaban (based on the ENGAGE AF-TIMI 48 trial) for managing the risks of thromboembolic and bleeding events in AF and comorbidities. Sub-analyses of the ENGAGE AF-TIMI 48 trial were discussed, which demonstrated efficacy comparable to warfarin in the embolism prevention and higher safety against bleeding, regardless of the comorbidity profile.

**Key words:** atrial fibrillation, comorbidity, direct oral anticoagulants, edoxaban.

**Relationships and Activities.** The study was conducted as part of the fundamental theme № 0546-2019-003 “Multifocal atherosclerosis and comorbidities. Features of diagnosis, risk management in a large industrial region of Siberia”, approved by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation.

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia.

Barbarash O. L. ORCID: 0000-0002-4642-3610, Kashtalap V. V.\* ORCID: 0000-0003-3729-616X.

\*Corresponding author:

v\_kash@mail.ru

**Received:** 29.09.2020 **Revision Received:** 09.10.2020 **Accepted:** 15.10.2020

**For citation:** Barbarash O. L., Kashtalap V. V. Risk management in patients with atrial fibrillation and comorbid conditions: potentialities of edoxaban. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(10):4131. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-4131

Фибрилляция предсердий (ФП) выявляется у 2-3% населения в развитых странах мира. При этом расходы на лечение пациентов с этой патологией составляют более, чем 1% от всего бюджета здравоохранения этих стран [1]. Хорошо известно, что ФП — это в большей степени патология пожилых людей, которая выявляется у одного из десяти человек в популяции в возрасте 80 лет и старше [2]. При этом население развитых стран мира характеризуется увеличением продолжительности жизни: от 13 до 21% населения европейских стран в настоящее время имеют возраст от 65 лет и более [3]. Прогнозируемое в дальнейшем старение населения в сочетании с накоплением хронических неинфекционных сердечно-сосудистых заболеваний и факторов риска (ФР) в популяции в ближайшие годы приведут к значительному росту числа пациентов с ФП. Будущая эпидемия ФП и ее тяжелые осложнения обуславливают восприятие этого нарушения ритма не просто медицинским диагнозом, а в качестве самостоятельного социально-экономического фактора, ограничивающего продолжительность и качество жизни пожилых людей.

Высокая медико-социальная значимость этой проблемы, динамическое изменение “портрета” пациента с ФП, появление новых аргументов в пользу агрессивного диагностического и медикаментозного сопровождения таких пациентов стали предпосылками к обновлению в 2020г рекомендаций Европейского общества кардиологов по ведению пациентов с ФП [1]. При представлении этих клинических рекомендаций на Европейском конгрессе кардиологов было подчеркнуто, что “ФП никогда не приходит одна”. Как правило, это нарушение ритма развивается на фоне других патологических состояний и заболеваний (коморбидности). В связи с этим разработчиками рекомендаций сделан акцент на значимости оценки коморбидной патологии у всех пациентов с ФП. С одной стороны, оценка коморбидности позволяет выявить причину и факторы развития ФП, с другой, более точно оценить риск тромбоэмболических и геморрагических осложнений, обосновать необходимость назначения длительной антикоагулянтной терапии и определить степень ее агрессивности [1]. В ряде исследований показано, что коморбидность рассматривается как одно из условий реализации неблагоприятного течения как острого, так и хронического заболевания, в т.ч. и ФП [4, 5]. Согласно недавним результатам когортного исследования REGARD-study с участием 28253 пациентов, отсутствие у пациента с ФП проявлений коморбидности не приводило к повышению общего риска инсульта на фоне этого нарушения ритма [6].

Выявление одного или нескольких заболеваний, лежащих в основе формирования и прогрессирования ФП, является залогом эффективного управления эмболическими рисками, развивающимися на фоне

персистирования этого нарушения ритма. Известно, что модификация ФР и контроль за сопутствующими патологическими состояниями повышают эффективность медикаментозных и хирургических методов лечения ФП [7]. Достаточно часто коррекция проявлений коморбидности может приводить к стойкому восстановлению синусового ритма. Самыми яркими примерами успешного сохранения синусового ритма у пациентов с выявленной на фоне коморбидности ФП являются результаты хирургического лечения митрального стеноза, коррекция гипертиреоза, стойкий контроль повышения артериального давления (АД) и гипергликемии. В большом регистровом исследовании ORBIT-AF оценили приверженность и эффективность стратегии соблюдения рекомендованной терапии сопутствующих ФП состояний. Выяснилось, что только у 33% пациентов были применены рекомендованные подходы к терапии коморбидных состояний. При этом адекватная терапия хронической сердечной недостаточности (ХСН) сопровождалась снижением у пациентов с ФП общей смертности (отношение шансов (ОШ) 0,77; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,67-0,89), а лечение obstructive апноэ во сне было ассоциировано со снижением риска прогрессирования ФП (ОШ 0,75; 95% ДИ 0,62-0,9) [8].

Наличие и выраженность коморбидной патологии является важным условием, определяющим риск развития тромбоэмболических осложнений (ТЭО), в первую очередь инсульта, а также вероятность развития геморрагических осложнений. В практике терапевта и кардиолога стало привычным оценивать риск развития инсульта по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, как инструмента определения целесообразности назначения длительной антикоагулянтной терапии. Европейские рекомендации 2020г сохранили позицию абсолютных показаний для применения оральных антикоагулянтов (ОАК) у пациентов с ФП при наличии у мужчин 2 и более баллов, а у женщин — 3 и более баллов [1]. Очевидно, что долговременное назначение ОАК показано только коморбидным пациентам с ФП.

Частота выявления коморбидной патологии для российских пациентов чрезвычайно высока. Так, по данным амбулаторного регистрового исследования РЕКВАЗА [9], объединившего наблюдение более чем за 3,5 тыс. пациентов с сердечно-сосудистой патологией г. Рязани, у 14,4% была выявлена ФП. Все пациенты оказались лицами пожилого возраста, и у всех больных была выявлена какая-либо сердечно-сосудистая патология. При этом сочетание ФП с артериальной гипертензией (АГ) + ишемическая болезнь сердца + ХСН зафиксировано у 93,2% пациентов, у 21,1% обследованных пациентов ФП сочеталась с сахарным диабетом 2 типа (СД 2). Среднее число диагнозов сердечно-сосудистой патологии у больных

с ФП составило  $3,9 \pm 0,3$ , что было значимо больше, чем у пациентов без ФП —  $2,3 \pm 0,1$  ( $p < 0,001$ ). Данные другого российского регистра РЕКУР-ФП [10] показали, что наиболее частой сердечно-сосудистой коморбидностью были: ХСН I-IV функциональных классов (ФК) — 97,65% больных; АГ 1-3 степени — 90,95% пациентов; СД 2, который был диагностирован у 20% пациентов. В этом регистре подтверждена высокая частота коморбидности ФП с АГ, ишемическая болезнь сердца и ХСН — в 99,3% случаев. Отметим, что все три патологии являются независимыми ФР инсульта и самостоятельно входят в шкалу CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc.

Это объясняет то, что у большинства пациентов с ФП выявляется высокий балл по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc. У 96,3% пациентов регистра РЕКУР-ФП [10] зарегистрирован высокий риск развития тромбоэмболических осложнений. По данным регистра РЕКВАЗА, у пациентов с ФП средний балл по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc также оказался крайне высоким и составил  $4,62 \pm 1,57$  [9]. В международной наблюдательной программе Gloria AF у 86,1% пациентов был выявлен высокий риск развития эмбологенного инсульта [11]. Такие цифры подтверждаются и во всех рандомизированных клинических исследованиях с ФП, и в исследованиях реальной клинической практики. Наконец, личный опыт каждого практикующего врача подтверждает, что большинство пациентов с ФП на приеме характеризуются высоким риском эмболических осложнений.

При этом риск развития ТЭО является не единственным риском, который сопровождает пациентов с ФП. Использование традиционных для пациентов с ФП лекарственных средств для длительной профилактики ТЭО может ассоциироваться с развитием побочных эффектов, повышающих вероятность неблагоприятного исхода заболевания. Длительность госпитализации, вероятность развития почечной дисфункции и смертельного исхода у пациентов с ФП выше, чем у больных без нее [12]. Особенно актуальна эта проблема для пациентов пожилого возраста. Иллюстрацией этого могут выступать результаты наблюдательного исследования [2], продемонстрировавшие 3-летний прогноз пациентов с ФП пожилого возраста (средний возраст пациентов составил 78 лет), принимающих ОАК (88% больных). Авторы пришли к выводу о том, что вероятность развития ишемического инсульта и большого кровотечения у пациентов с ФП невелика — 1,7 и 0,8 на 100 пациенто-лет. Однако частота госпитализаций и смертельных исходов, связанных с несердечными заболеваниями, была крайне высока. Наиболее частая причина госпитализаций была связана с переломами конечностей, обострением хронической обструктивной болезни легких, развитием почечной дисфункции. Предикторами развития летального исхода были

возраст и балл по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc. Эти факты позволяют рассматривать ФП как некий интегральный маркер совокупного прогностического неблагоприятия пациента и иллюстрируют необходимость мультидисциплинарного подхода к ведению таких больных.

Выбор ОАК для длительной профилактики ТЭО у пациентов с ФП в настоящее время основан на преимуществах использования прямых пероральных антикоагулянтов (ПОАК). Прежде всего это определяется доказанным более низким риском развития геморрагических осложнений и более высокой приверженностью пациентов к использованию данных препаратов, чем антагонистов витамина К (АВК), в связи с отсутствием необходимости подбора доз и контроля результатов антикоагуляции. Клинические наблюдения последних лет позволили сформулировать еще один аргумент в пользу ПОАК — меньшую вероятность развития остеопороза и переломов костей [13], что наиболее актуально для пожилых пациентов. При этом важно оценивать не только соотношение эффективности и безопасности ПОАК в отношении коморбидных пациентов с ФП, но также и риск межлекарственных взаимодействий и снижение эффективности ОАК при изменениях диетических пристрастий. В этом отношении ПОАК также показывают свои преимущества над АВК.

Безусловно, появление в реальной клинической практике еще одного ПОАК значительно расширит возможности для оптимизации медикаментозной терапии коморбидных пациентов с ФП. Так, в Российской Федерации готовится к официальной регистрации ПОАК, антагонист Ха — фактора свертывания, эдоксабан. Он уже применяется в странах Европейского союза, США и имеет высокие доказательные позиции во всех национальных рекомендациях по ФП в этих странах.

Оценка эффективности и безопасности эдоксабана в сравнении с АВК варфарином у пациентов с ФП изучалась в крупнейшем среди других ПОАК международном рандомизированном клиническом исследовании ENGAGE AF-TIMI 48 (The Effective Anticoagulation with Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation — Thrombolysis in Myocardial Infarction 48), в котором приняли участие 21105 пациентов с ФП, в т.ч. 1151 — из России [14]. Медиана возраста пациентов с ФП была 72 года, 38% — женского пола, средний балл по шкале CHADS<sub>2</sub> составил  $2,8 \pm 1,0$ , медиана времени наблюдения за пациентами — 2,8 года. Пациентов от 75 лет и старше в исследовании было 40%, с АГ — чуть более 93%, с СД 2 — 36% и больных с ХСН — >56%.

Основные результаты этого исследования демонстрируют для эдоксабана схожую с варфарином эффективность в отношении профилактики инсультов

и системных эмболий и более высокую безопасность в отношении геморрагических осложнений. Годовая частота инсультов и системных эмболий была 1,50% в группе варфарина (нахождение международного нормализованного отношения в терапевтическом диапазоне — time in therapeutical range (TTR) — 68,4%) в сравнении с 1,18% в группе высокодозовой стратегии эдоксабана 60/30 мг/сут. (ОШ 0,79; 95% ДИ 0,63-0,99;  $p < 0,001$ ) и 1,61% в группе низкодозовой стратегии эдоксабана 30/15 мг/сут. (ОШ 1,07; 95% ДИ 0,87-1,31;  $p = 0,005$ ). Годовая частота больших кровотечений составила 3,43% в группе варфарина, 2,75% — в группе высокодозовой стратегии эдоксабана 60/30 мг/сут. (ОШ 0,80; 95% ДИ 0,71-0,91;  $p < 0,001$ ) и 1,61% в группе низкодозовой стратегии эдоксабана 30/15 мг/сут. (ОШ 0,47; 95% ДИ 0,41-0,55;  $p < 0,001$ ). Эдоксабан у пациентов с ФП продемонстрировал значимое снижение сердечно-сосудистой смерти: 3,17% в группе варфарина в сравнении с двумя группами эдоксабана 2,74% (ОШ 0,86; 95% ДИ 0,77-0,97;  $p = 0,01$ ) и 2,71% (ОШ 0,85; 95% ДИ 0,76-0,96;  $p = 0,008$ ) для высокодозовой и низкодозовой стратегий назначения эдоксабана, соответственно [14].

Важно отметить, что низкодозовая стратегия эдоксабана (30/15 мг/сут.) в итоге не была одобрена к клиническому применению из-за недостаточной эффективности в отношении профилактики ишемических инсультов, хотя и показала высокую безопасность в отношении профилактики геморрагических осложнений. Поэтому основной фокус всех далее проведенных субанализов был направлен на оценку высокодозовой стратегии назначения эдоксабана 60/30 мг/сут. однократного приема в сравнении с варфарином, которая и была в дальнейшем официально зарегистрирована. Редукция дозы с 60 мг/сут. до 30 мг/сут. была обоснована тремя факторами: пожилым возрастом пациентов — старше 75 лет; низкой массой тела  $< 60$  кг и совместным применением сильных ингибиторов гликопротеина Р. Обоснование снижения дозы эдоксабана при трёх названных ситуациях связано с повышением концентрации препарата в плазме крови, что может потенциально вызвать повышение риска кровотечений и устраняется с помощью дозы 30 мг/сут.

### Эффективность эдоксабана у пациентов с ФП и АГ

АГ является ФР событий, вероятность развития которых повышена у пациентов с ФП: инсульта и кровотечения, одновременно. Это отражено в шкалах CHA<sub>2</sub>-DS<sub>2</sub>-VASc и HAS-BLED. Тем не менее, данных о корреляции уровня АД и эффективности ПОАК не так много.

Недавно были опубликованы результаты ретроспективного когортного исследования с участием 9051 пациента с ФП и АГ, получавших ПОАК, кото-

рые демонстрировали наименьший показатель сердечно-сосудистой смертности при уровне систолического АД (САД) — 121-140 мм рт.ст. у таких пациентов [15]. В другом анализе, включавшем данные 298374 пациентов с ФП без митрального стеноза или операций на клапанах сердца, продемонстрировано значимое увеличение риска сердечно-сосудистых событий, ишемического инсульта, внутримозговых кровоизлияний и декомпенсаций по поводу ХСН в группе пациентов с АД  $> 130/80$  мм рт.ст. [16].

В субанализ исследования ENGAGE AF-TIMI 48 вошло 19679 пациентов с ФП и АГ, которые были разделены на 6 групп по уровню САД ( $< 110$ ,  $110- < 120$ ,  $120- < 130$ ,  $130- < 140$ ,  $140- < 150$  и  $\geq 150$  мм рт.ст.) и на 5 групп согласно среднему уровню диастолического АД (ДАД) ( $< 65$ ,  $65- < 75$ ,  $75- < 85$ ,  $85- < 90$ , и  $\geq 90$  мм рт.ст.) [17]. Основной целью анализа была оценка связи уровня АД, системных эмболических событий и больших кровотечений. Субанализ показал, что системные эмболические события развивались значимо чаще в группе пациентов с повышенным САД (ОШ 2,01; 95% ДИ 1,50-2,70 для САД  $\geq 150$  мм рт.ст., относительно группы с САД 130-139 мм рт.ст.) и ДАД (ОШ 2,36; 95% ДИ 1,76-3,16 для ДАД  $\geq 90$  мм рт.ст. по сравнению с группой ДАД 75- $< 85$  мм рт.ст.).

Высокодозовый режим эдоксабана продемонстрировал снижение риска инсульта/системной эмболии во всем диапазоне уровней САД ( $p = 0,55$ ) и ДАД ( $p = 0,44$ ) по сравнению с варфарином. Эдоксабан в дозе 60/30 мг/сут. также показал снижение частоты больших кровотечений, включая внутримозговые, что не зависело от среднего уровня САД ( $p = 0,29$ ). При этом безопасность эдоксабана была более выражена у пациентов с повышенным уровнем ДАД по сравнению с больными с более низкими уровнями ДАД ( $p = 0,007$ ) [17]. Помимо этого, высокодозовый режим эдоксабана значимо снижал риск вторичной комбинированной конечной точки — инсульта/системных эмболических событий и сердечно-сосудистой смерти.

Подводя итог представленных данных субанализа, можно сделать вывод, что эффективность и безопасность эдоксабана не различались в зависимости от исходного уровня САД, в то же время оптимальный профиль безопасности эдоксабана был продемонстрирован у пациентов с повышенным уровнем ДАД.

### Эффективность эдоксабана у пациентов с ФП и СД 2

Ещё одна коморбидность при ФП, усиливающая протромботические эффекты — СД 2 [18]. В недавно опубликованном наблюдательном исследовании [19] варибельность гликемического статуса значимо ассоциировалась с возникновением новых эпизодов ФП. В этой связи актуальны результаты опубликованного в 2020г анализа эффективности и безопасно-

сти эдоксабана у пациентов с ФП и СД 2 в исследовании ENGAGE AF-TIMI 48 [20]. Основной целью данного заранее запланированного субанализа было сравнение исходов лечения в зависимости от наличия или отсутствия СД 2. Пациенты были разделены на две группы: без СД 2 ( $n=13481$ ) и с наличием СД 2 ( $n=7624$ ). В ходе анализа показано, что частота развития инсульта или системной эмболии в группе эдоксабана 60/30 мг/сут. в сравнении с варфарином были 0,93 и 0,84 ( $p=0,54$ ) для больных с наличием СД 2 и без такового, т.е. не зависела от наличия или отсутствия СД 2 у пациента. Эдоксабан 60/30 мг/сут. вызывал меньшее число больших кровотечений на 19-21% ( $p=0,81$ ) и сердечно-сосудистых смертей на 7-17% ( $p=0,33$ ) по сравнению с варфарином, независимо от наличия СД 2. Важно отметить, что время нахождения международного нормализованного отношения в терапевтическом диапазоне (TTR) в группе варфарина не отличалось у пациентов с наличием и отсутствием СД 2 (68,6% и 68,4%,  $p=0,12$ ). Таким образом, эдоксабан в дозе 60/30 мг/сут. как и варфарин эффективен в отношении профилактики инсульта и системных эмболических событий и превосходит варфарин по безопасности в отношении больших кровотечений, снижает риск сердечно-сосудистой смерти, независимо от наличия СД 2.

### Эффективность эдоксабана у пациентов с ФП и ХСН

Количество больных с ХСН увеличивается с каждым годом. Это связано с увеличением продолжительности жизни пациентов и с успехами в лечении острых коронарных событий. Распространенность неклапанной ФП среди пациентов ХСН увеличивается параллельно росту ФК ХСН от 5% у бессимптомных пациентов до 50% и более у пациентов с тяжелыми ФК ХСН [21]. С другой стороны, частота ХСН варьирует при ФП от 21 до 68% [22].

В заранее запланированном субанализе исследования ENGAGE AF-TIMI 48 [23] по оценке эффективности и безопасности эдоксабана у пациентов с ФП и ХСН был включен 14071 пациент. Их разделили на две подгруппы: высокодозовой стратегии эдоксабана 60/30 мг/сут. и группу варфарина. Отметим, что группа варфарина имела высокие показатели TTR, что важно при сравнении стратегий лечения, поскольку сама ХСН — доказанный предиктор низкого TTR [24]. В анализируемом субанализе 58% пациентов имели диагноз ХСН: 6344 (45%) пациентов с ФК по NYHA I-II и 1801 (13%) — NYHA III-IV. Популяция была разделена на 3 группы: без ХСН, ХСН по NYHA I-II, NYHA III-IV. Эдоксабан 60/30 мг/сут. в сравнении с варфарином продемонстрировал сопоставимую эффективность, которая не зависела от наличия и тяжести течения ХСН: ОШ без ХСН 0,87; 95% ДИ 0,69-1,11; ОШ NYHA I-II 0,88; 95% ДИ 0,69-1,12; ОШ NYHA III-IV 0,83; 95% ДИ 0,55-

1,25 ( $p=0,97$ ). Безопасность эдоксабана была сравнима во всех группах пациентов и ассоциировалась со значимо меньшим количеством больших кровотечений по сравнению с варфарином (ОШ без ХСН 0,82; 95% ДИ 0,68-0,99; ОШ NYHA I-II 0,79; 95% ДИ 0,65-0,96; ОШ NYHA III-IV 0,79; 95% ДИ 0,54-1,17;  $p=0,96$ ). Таким образом, сопоставимая эффективность эдоксабана в сравнении с варфарином в отношении профилактики инсульта и системных эмболий не зависела от наличия ХСН, а безопасность его применения была более высокой и также не зависела от наличия ХСН.

### Межлекарственные взаимодействия и эдоксабан

Как правило, коморбидные пациенты получают несколько лекарственных препаратов разных групп. Это требует от врача знаний о возможных лекарственных взаимодействиях. ПОАК имеют значимо меньшее количество межлекарственных и лекарственно-пищевых взаимодействий по сравнению с варфарином. Тем не менее, системы гликопротеина Р в разных органах и система цитохромов СYP P450 3A4 в печени влияют на концентрацию и метаболизм различных ПОАК в разной степени. Абсорбция эдоксабана, как и всех ПОАК, осуществляется через гликопротеин Р, поэтому его сильные ингибиторы способны повысить концентрацию препарата и опосредованно увеличивать риск развития кровотечений. С другой стороны, индукторы гликопротеина Р могут привести к недостаточной антикоагулянтной активности. Это актуально для всех ПОАК. Согласно инструкции по применению эдоксабана в Европейском союзе [25], редукция дозы эдоксабана до 30 мг требуется при одновременном назначении с сильными ингибиторами гликопротеина Р: дронедароном, эритромицином, циклоспорином, азитромицином, кетоконазолом. Не требует редукции дозы, но требует внимания врача одновременное назначение эдоксабана с амиодароном, хинидином, верапамиллом. Не требуется изменения дозы эдоксабана при совместном его назначении с дигоксином. Субанализ исследования ENGAGE AF-TIMI 48, выполненный для оценки совместного применения эдоксабана с амиодароном, продемонстрировал, что эффективность и безопасность эдоксабана 60/30 мг/сут. не зависела от приема амиодарона [26]. Это важно, поскольку согласно данным регистра РЕКУР-ФП, амиодарон в российской популяции пациентов с ХСН и ФП назначается в 77% случаях приема от всех антиаритмических препаратов [10]. При этом, в отличие от других ПОАК, эдоксабан незначительно (<4%) метаболизируется через систему цитохромов (СYP) P450 3A4, что снижает риск межлекарственных взаимодействий с другими субстратами данной ферментной системы (например, со статинами). Известно, что в СYP P450 3A4-зависимую элиминацию в пе-

чени вовлечены ривароксабан и апиксабан, имеющие преимущественно печеночный путь выведения. Для практического врача это означает, что сильное ингибирование или индукция СУР Р450 3А4 может влиять на концентрацию этих двух ПОАК в плазме крови пациентов. При совместном назначении с сильными ингибиторами СУР Р450 3А4 и Р-гликопротеина (дронедарон или азольные антимикотики, такие как итраконазол, кетоконазол, позаконазол, вориконазол) концентрации в плазме ривароксабана и апиксабана могут увеличиваться [27]. Это характеризует эдоксабан как лекарственный препарат в высокой степени безопасный у пациентов с ФП и коморбидностью, с учетом возможных лекарственных взаимодействий. У пациентов, нуждающихся в приеме сильных индукторов СУР Р450 3А4, эдоксабан является единственным ингибитором Ха-фактора, не противопоказанным для назначения при их приеме при снижении дозы с 60 до 30 мг/сут.

Привлекательным для врача и пациента с ФП является также однократный прием эдоксабана с позиции приверженности к назначенной терапии. Это может быть особенно значимым для следующих групп пациентов с ФП [27]:

- с коморбидностью, нуждающихся в приеме большого количества медикаментов в течение дня (полипрагмазия);

- у пожилых пациентов, обычно использующих комплексные схемы приема с несколькими препаратами, которые могут отрицательно повлиять на приверженность к лечению;

### Литература/References

1. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2020;ehaa612. doi:10.1093/eurheartj/ehaa612.
2. Van Doorn S, Tavenier A, Rutten FH, et al. Risk of cardiac and non-cardiac adverse events in community-dwelling older patients with atrial fibrillation: a prospective cohort study in the Netherlands. *BMJ Open*. 2018;8:e021681. doi:10.1136/bmjopen-2018-021681.
3. The World Bank. Population ages 65 and above (% of total). <http://data.worldbank.org/indicator/SP.POP.65UP.TO.ZS> (accessed April 17, 2017).
4. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, et al; American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139(10):e56-e528. doi:10.1161/CIR.0000000000000659. Erratum in: *Circulation*. 2020;141(2):e33.
5. Aune D, Feng T, Schlesinger S, et al. Diabetes mellitus, blood glucose and the risk of atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *J Diabetes Complications*. 2018;32(5):501-11. doi:10.1016/j.jdiacomp.2018.02.004.
6. Singleton MJ, Intiaz-Ahmad M, Kamel H, et al. Association of Atrial Fibrillation Without Cardiovascular Comorbidities and Stroke Risk: From the REGARDS Study. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(12):e016380. doi:10.1161/JAHA.120.016380.
7. Pathak RK, Middeldorp ME, Lau DH, et al. Aggressive risk factor reduction study for atrial fibrillation and implications for the outcome of ablation: the ARREST-AF cohort study. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(21):2222-31. doi:10.1016/j.jacc.2014.09.028.
8. Loring Z, Shrader P, Allen LA, et al. Guideline-directed therapies for comorbidities and clinical outcomes among individuals with atrial fibrillation. *Am Heart J*. 2020;219:21-30. doi:10.1016/j.ahj.2019.10.008.
9. Loukianov MM, Boytsov SA, Yakushin SS, et al. Diagnostics, treatment, associated cardiovascular and concomitant non-cardiac diseases in patients with diagnosis of "atrial fibrillation" in real outpatient practice (according to data of registry of cardiovascular diseases, RECVASA). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2014;10(4):366-77. (In Russ.) doi:10.20996/1819-6446-2014-10-4-366-377.
10. Polshakova IL, Povetkin SV. Drug Therapy Structure and Clinical Characteristics of Patients with Atrial Fibrillation According to Data of REKUR-AF Study. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2018;14(5):733-40. (In Russ.) Поляшкова И. Л., Поветкин С. В. Структура лекарственной терапии и клиническая характеристика больных с фибрилляцией предсердий по данным исследования РЕКУР-ФП. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2018;14(5):733-40. doi:10.20996/1819-6446-2018-14-5-733-740.
11. Huisman MV, Rothman KJ, Paquette M, et al; GLORIA-AF Investigators. The Changing Landscape for Stroke Prevention in AF: Findings From the GLORIA-AF Registry Phase 2. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(7):777-85. doi:10.1016/j.jacc.2016.11.061.
12. Oduyayo A, Wong CX, Hsiao AJ, et al. Atrial fibrillation and risks of cardiovascular disease, renal disease, and death: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2016;354:i4482. doi:10.1136/bmj.i4482.
13. Huang H, Liu PP, Hsu JY, et al. Risk of Osteoporosis in Patients With Atrial Fibrillation Using Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants or Warfarin. *J Am Heart Assoc*. 2020;9:e013845. doi:10.1161/JAHA.119.013845.
14. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al; ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2013;369:2093-104.
15. Minhas JS, Coles B, Mistri AK, et al. What is the optimal blood pressure level for patients with atrial fibrillation treated with direct oral anticoagulants? *J Hypertens*. 2020;38(9):1820-8. doi:10.1097/HJH.0000000000002487.
16. Kim D, Yang PS, Kim TH, et al. Ideal Blood Pressure in Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(11):1233-45. doi:10.1016/j.jacc.2018.05.076.
17. Park S, Bergmark BA, Shi M, et al. Edoxaban Versus Warfarin Stratified by Average Blood Pressure in 19679 Patients With Atrial Fibrillation and a History of Hypertension in the ENGAGE AF-TIMI 48 Trial. *Hypertension*. 2019;74(3):597-605. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13138.
18. Fatemi O, Yuriditsky E, Tsioufis C, et al. Impact of intensive glycemic control on the incidence of atrial fibrillation and associated cardiovascular outcomes in patients with

- у пациентов с исходно низкой приверженностью к лечению;

- у молодых пациентов, скептически относящихся к неоднократному приему медикаментозных препаратов в течение суток.

### Заключение

Коморбидность у пациентов с ФП высоко распространена и является значимым фактором, определяющим риск развития эмболических и геморрагических осложнений [28], показания для пролонгированной антикоагулянтной терапии и комплексно влияющим на прогноз и качество жизни у этих пациентов. Эдоксабан как новый представитель прямых оральных антикоагулянтов является эффективным и безопасным лекарственным препаратом для комплексного управления рисками у коморбидных больных с ФП. Данные субанализов исследования ENGAGE AF-TIMI 48 характеризуют его в качестве перспективного антикоагулянта для применения в коморбидной популяции больных с ФП в реальной клинической практике Российской Федерации.

**Отношения и деятельность.** Статья выполнена в рамках фундаментальной темы НИИ КПССЗ № 0546-2019-003 “Мультифокальный атеросклероз и коморбидные состояния. Особенности диагностики, управления рисками в условиях крупного промышленного региона Сибири”, утвержденной Министерством науки и высшего образования Российской Федерации.

- type 2 diabetes mellitus (from the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study). *Am J Cardiol.* 2014;114(8):1217-22. doi:10.1016/j.amjcard.2014.07.045.
19. Gu J, Fan YQ, Zhang JF, Wang CQ. Impact of long-term glycemic variability on development of atrial fibrillation in type 2 diabetic patients. *Anatol J Cardiol.* 2017;18(6):410-6. doi:10.14744/AnatolJCardiol.2017.7938.
  20. Plitt A, Ruff CT, Goudev A, et al. Efficacy and safety of edoxaban in patients with diabetes mellitus in the ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *Int J Cardiol.* 2020;304:185-91. doi:10.1016/j.ijcard.2020.01.009.
  21. SOLVD Investigators, Yusuf S, Pitt B, Davis CE, et al. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med.* 1992;327(10):685-91. doi:10.1056/NEJM199209033271003. Erratum in: *N Engl J Med.* 1992;327(24):1768.
  22. Gómez-Outes A, Terleira-Fernández AI, Calvo-Rojas G, et al. Dabigatran, Rivaroxaban, or Apixaban versus Warfarin in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis of Subgroups. *Thrombosis.* 2013;2013:640723. doi:10.1155/2013/640723.
  23. Magnani G, Giugliano RP, Ruff CT, 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):1153-61. doi:10.1002/ehjhf.595.
  24. Witt DM, Delate T, Clark NP, et al.; Warfarin Associated Research Projects and other Endeavors (WARPED) Consortium. Outcomes and predictors of very stable INR control during chronic anticoagulation therapy. *Blood.* 2009;114(5):952-6. doi:10.1182/blood-2009-02-207928.
  25. LIXIANA. 2018. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lixiana-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lixiana-epar-product-information_en.pdf).
  26. Steffel J, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Edoxaban vs. warfarin in patients with atrial fibrillation on amiodarone: a subgroup analysis of the ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *Eur Heart J.* 2015;36(33):2239-45. doi:10.1093/eurheartj/ehv201.
  27. De Caterina R, Ageno W, Boriani G, et al. Edoxaban in Atrial Fibrillation and Venous Thromboembolism-Ten Key Questions and Answers: A Practical Guide. *Adv Ther.* 2017 Mar;34(3):620-37. doi:10.1007/s12325-017-0488-9.
  28. Barbarash OL, Kashtalap VV. Optimal Antithrombotic Therapy in Patients with Atrial Fibrillation During Percutaneous Coronary Intervention. *Doctor.Ru.* 2020;19(5):6-3. (In Russ.) Барбараш О.Л., Кашталап В.В. Вопросы оптимальной антитромботической терапии пациентов с фибрилляцией предсердий, подвергающихся чрескожному коронарному вмешательству. *Доктор.Ру.* 2020;19(5):6-13. doi:10.31550/1727-2378-2020-19-5-6-13.