

Порівняльна оцінка ефективності та безпеки едоксабану і варфарину в пацієнтів групи високого ризику із фібриляцією передсердь

Едоксабан – один із чотирьох схвалених прямих оральних антикоагулянтів (ПОАК) для профілактики інсульту та системної емболії (СЕ) у пацієнтів із фібриляцією передсердь (ФП). В. Genser et al. провели дослідження ENGAGE AF-TIMI 48, в якому порівнювали ефективність і безпеку едоксабану та варфарину при ФП. Оскільки частота подій варіює залежно від вихідних характеристик, неабиякий інтерес представляла оцінка зазначених стратегій лікування у підгрупах пацієнтів із високим ризиком. За результатами, едоксабан не поступався варфарину щодо профілактики інсульту або СЕ та був пов'язаний зі значно нижчими показниками кровотеч і смертності від серцево-судинних причин. Отримані дані розміщені у виданні American Heart Journal (2022; S0002-8703(21)00499-3).

Матеріали та методи дослідження

ENGAGE AF-TIMI 48 – найбільш чисельне (n=21 105) та тривале дослідження (56 346 пацієнто-років спостереження), в якому учасники із ФП були рандомізовані для приймання варфарину 1 раз/добу (цільове міжнародне нормалізоване відношення – 2,0-3,0) або двох режимів едоксабану: 60 чи 30 мг/добу. Дозу едоксабану знижували наполовину для пацієнтів, у котрих кліренс креатиніну (КК) становив <50 мл/хв, маса тіла ≤60 кг або за супутнього застосування інгібітора Р-глікопротеїну. Первинною кінцевою точкою був чистий клінічний результат (ЧКР), що визначався як поєднання інсульту/СЕ, масивної кровотечі або смерті від усіх причин.

Пацієнти були включені до підгруп високого ризику за умови, що:

1. Вони мали встановлений фактор ризику небажаних явищ при ФП або представляли значущий клінічний інтерес.

2. Їхні дані були раніше оцінені у вторинному аналізі дослідження ENGAGE AF-TIMI 48.

3. Мали значно вищу частоту ЧКР при застосуванні варфарину порівняно з відповідною додатковою підгрупою без високого ризику.

Деякі з раніше відібраних підгруп пацієнтів залежно від статі, діабетичного статусу, захворювання печінки не були включені у дослідження, оскільки вони не відповідали зазначеним критеріям (Plitt et al., 2020; Zelniker et al., 2021).

Було сформовано 12 підгруп із підтвердженим високим ризиком, що включали пацієнтів відповідно до їхніх характеристик:

- похилого віку (≥75 років);
- із підвищеним ризиком падінь;
- із помірним порушенням функції нирок (КК 30-50 мл/хв);
- із цереброваскулярним захворюванням в анамнезі;
- із супутньою антитромбоцитарною терапією;
- які ніколи не отримували антагоністів вітаміну К (АВК);
- із серцевою недостатністю (СН) в анамнезі;
- із клапанною хворобою серця (КХС);
- зі злоякісними новоутвореннями (ЗН);
- із ішемічною хворобою серця (ІХС) в анамнезі;
- азійської раси;
- із дуже низькою вагою (<55 кг).

Результати дослідження

Відносну ефективність едоксабану у більших і менших дозах порівняно із варфариним щодо ЧКР у підгрупах пацієнтів із високим ризиком наведено в таблицях 1 і 2 відповідно.

Літні пацієнти

На момент рандомізації 40,2% учасників були віком >75 років. У літніх осіб едоксабан у дозі 60 мг значно знижував ЧКР порівняно із варфариним, при цьому ефект був стійким порівняно із молодшими пацієнтами.

Ризик падінь

При рандомізації 4,3% пацієнтів мали ризик падінь на підставі визначених критеріїв (Steffel et al., 2016). Частота ЧКР була суттєво вищою у хворих із ризиком падінь порівняно з тими, хто його не мав, у групі варфарину (14,0 та 7,9% відповідно; p<0,001).

Особи з порушенням функції нирок

Ниркова дисфункція є фактором ризику як тромбоемболічних, так і геморагічних ускладнень у пацієнтів із ФП (Piccini et al., 2013). У групі варфарину частота ЧКР була значно вищою в осіб із помірно нирковою дисфункцією порівняно з такими

із КК >50 мл/хв (13,4 та 7% відповідно; p<0,001). У хворих із помірно нирковою дисфункцією едоксабан у дозі 60 мг суттєво знижував частоту ЧКР на відміну від варфарину, аналогічно ефекту при КК >50 мл/хв (Bohula et al., 2016).

Цереброваскулярні події в анамнезі

Пацієнти з інсультом або транзиторною ішемічною атакою (ТІА) в анамнезі мають підвищений ризик повторних ішемічних подій та кровотеч (Kirchhof et al., 2016). У дослідженні 28,3% хворих перенесли ішемічний інсульт або ТІА.

У групі варфарину ризик ЧКР був значно вищим в осіб з ішемічним інсультом

або ТІА в анамнезі (9,7 та 7,5% відповідно; p<0,001). Відносне зниження первинного ЧКР при застосуванні едоксабану в дозі 60 мг порівняно із варфариним було однаковим у пацієнтів з ішемічним інсультом/ТІА або без них.

Пацієнти із супутньою антитромбоцитарною терапією

Ведення пацієнтів із супутнім застосуванням антикоагулянтів і антитромбоцитарних препаратів є складним завданням, оскільки обидва види лікування підвищують ризик кровотеч (Yasuda et al., 2019). У дослідженні 24,7% пацієнтів отримували супутню антитромбоцитарну терапію протягом трьох місяців (92% осіб приймали ацетилсаліцилову кислоту) (Xu et al., 2016).

У групі варфарину ризик первинного ЧКР був значно вищим в осіб, які отримували супутні антиагреганти, порівняно з пацієнтами без такого лікування (9,5 та 6,5% відповідно; p<0,001). У хворих на супутній антитромбоцитарній терапії едоксабан у дозі 60 мг значно знижував первинний ЧКР на відміну від варфарину, при цьому ефект був стійким порівняно із тими, хто не застосовував САТ.

Хворі, які раніше не отримували антагоністів вітаміну К

У групі варфарину частота первинних ЧКР була значно вищою у пацієнтів, що раніше не приймали АВК, порівняно з тими, хто їх отримував (8,9 і 7,6% відповідно; p=0,003). У хворих, які раніше не використовували АВК, едоксабан у дозі 60 мг значно знижував первинний ЧКР на відміну від варфарину; при цьому дія едоксабану була навіть сприятливішою, ніж в осіб, які отримували АВК.

Серцева недостатність в анамнезі

Коморбідність СН та ФП погіршує клінічні результати. У дослідженні ENGAGE AF-TIMI 48 12,5% пацієнтів мали тяжку СН III-IV функціональних класів (ФК) за критеріями Нью-Йоркської асоціації серця (NYHA), і частота ЧКР у них була значно вищою порівняно з такими без СН в анамнезі (9,7 і 7,6% відповідно; p=0,001) (Magnani et al., 2016). У хворих на СН III-IV ФК за NYHA ефект едоксабану по 60 мг стосовно первинного ЧКР був аналогічний тому, що спостерігався при застосуванні варфарину, і відповідав такому в пацієнтів без СН.

Клапанна хвороба серця

Пацієнти із помірним/тяжким мітральним стенозом або механічним серцевим клапаном були виключені з дослідження. Натомість 13,4% осіб мали в анамнезі лівосторонню КХС, що визначалася як (Caterina et al., 2017):

- помірний/тяжка аортальна регургітація, мітральна недостатність, аортальний стеноз;
- відновлення аортального чи мітрального клапана;
- біопротезування аортального чи мітрального клапана.

У групі варфарину первинна частота ЧКР була значно вищою в осіб із КХС порівняно з такими без КХС (10,6 і 7,7% відповідно; p<0,001). Відносний вплив на ЧКР едоксабану в дозі 60 мг був однаковим у пацієнтів із/без КХС.

Таблиця 1. ЧКР при застосуванні едоксабану в більших дозах порівняно із варфариним у підгрупах хворих високого ризику

Підгрупи	Едоксабан у ВД (%/рік)	Варфарин (%/рік)	Форест-діаграма	ВР (95% ДІ)
Всі пацієнти	7,3	8,1		0,89 (0,83-0,96)
Похилого віку (≥75 років)	9,7	11,2		0,87 (0,79-0,97)
Із підвищеним ризиком падінь	13,9	14,0		0,96 (0,73-1,27)
Із помірним порушенням функції нирок	11,4	13,4		0,86 (0,75-0,98)
З інсультом/ТІА в анамнезі	8,2	9,7		0,84 (0,74-0,96)
Із супутньою терапією антиагрегантами	7,8	9,5		0,82 (0,71-0,95)
Які ніколи не отримували АВК	7,3	8,9		0,82 (0,73-0,92)
Із СН в анамнезі (ФК III-IV за NYHA)	9,7	9,7		0,99 (0,82-1,20)
Із КХС	10,2	10,6		0,96 (0,80-1,15)
З ІХС в анамнезі	10,4	11,3		0,89 (0,81-1,05)
Із ЗН	20,2	19,2		1,05 (0,86-1,30)
Азійської раси	7,2	9,6		0,75 (0,62-0,92)
Із дуже низькою вагою (<55 кг)	9,2	13,5		0,67 (0,50-0,90)

Примітки: ВД – висока доза, ВР – відносний ризик, ДІ – довірчий інтервал.

Таблиця 2. ЧКР при застосуванні едоксабану в менших дозах порівняно із варфариним у підгрупах хворих високого ризику

Підгрупи	Едоксабан у НД (%/рік)	Варфарин (%/рік)	Форест-діаграма	ВР (95% ДІ)
Всі пацієнти	6,8	8,1		0,83 (0,77-0,90)
Похилого віку (≥75 років)	8,7	11,2		0,78 (0,70-0,87)
Із підвищеним ризиком падінь	10,8	14,0		0,77 (0,57-1,04)
Із помірним порушенням функції нирок	10,6	13,4		0,80 (0,69-0,92)
З інсультом/ТІА в анамнезі	7,9	9,7		0,80 (0,70-0,91)
Із супутньою терапією антиагрегантами	6,9	9,5		0,72 (0,62-0,84)
Які ніколи не отримували АВК	6,9	8,9		0,77 (0,68-0,86)
Із СН в анамнезі (ФК III-IV за NYHA)	9,4	9,7		0,99 (0,82-1,20)
Із КХС	8,9	10,6		0,85 (0,71-1,01)
З ІХС в анамнезі	9,1	11,3		0,81 (0,70-0,93)
Із ЗН	18,0	19,2		0,95 (0,77-1,17)
Азійської раси	7,1	9,6		0,73 (0,60-0,89)
Із дуже низькою вагою (<55 кг)	9,5	13,5		0,70 (0,53-0,92)

Примітки: НД – низька доза, ВР – відносний ризик, ДІ – довірчий інтервал.

Злоякісні новоутворення

Застосування антикоагулянтів у пацієнтів зі ЗН є складним через підвищений ризик як тромбозу, так і кровотечі, а також часту потребу в інвазивних процедурах (Fanola et al., 2018; Mosarla et al., 2019).

Пацієнти з активним ЗН під час рандомізації були виключені з дослідження; однак у 5,5% учасників після рандомізації було діагностовано нове або рецидивне ЗН, найчастіше з ураженням шлунково-кишкового тракту (ШКТ), передміхурової залози та легень. У групі варфарину первинна частота ЧКР в осіб зі ЗН була більш ніж удвічі вищою, ніж за відсутності онкопатології (19,2 і 7,5% відповідно; $p < 0,001$). Відносний ризик у групі едоксабану в дозі 60 мг порівняно з варфарином становив 1,05 для хворих зі ЗН та 0,88 – без онкопатології (Fanola et al., 2018).

Ці результати були потенційно зумовлені вищим ризиком шлунково-кишкової кровотечі на тлі приймання ПОАК (через вищу локальну концентрацію препаратів у слизовій оболонці ШКТ) та підвищеним виявленням подальших ЗН у ШКТ.

Ішемічна хвороба серця

У 21,4% учасників дослідження було діагностовано ІХС. У групі варфарину частота ЧКР виявилася вищою у пацієнтів з ІХС порівняно з такими без встановленої ІХС (11,3 і 7,3% відповідно; $p < 0,001$). Відносний ефект едоксабану в дозі 60 мг порівняно із варфарином щодо ЧКР був стійким у хворих на ІХС порівняно з такими без згаданої патології.

Пацієнти азійської раси

Пацієнти азійської раси частіше потребували зниження дози едоксабану на 50% через малу масу тіла та/або знижений КК, що призводило до нижчої концентрації едоксабану та анти-Ха-активності.

У групі застосування варфарину первинна частота ЧКР була значно вищою в азійських хворих порівняно із представниками інших рас (9,6 і 7,9% відповідно; $p = 0,005$). В азійців едоксабан у дозі 60 мг значно знижував первинний ЧКР порівняно із варфарином.

Дуже низька вага

У дослідженні 5,1% пацієнтів, які мали дуже низьку вагу (<55 кг), порівнювали із 10% осіб із середньою масою тіла (79,8–84 кг). Рівень ЧКР був значно вищим в учасників із дуже низькою вагою порівняно з такими із середньою масою тіла (13,5 і 7,5% відповідно; $p < 0,001$). У хворих, що мали дуже низьку вагу, застосування дози едоксабану 30 мг значно знижувало ЧКР порівняно з варфарином.

Едоксабан у низьких дозах

Хоча знижені дози едоксабану (30 мг або редукована до 15 мг) не схвалені для клінічного застосування у пацієнтів із ФП, отримані результати свідчать про сприятливе співвідношення користі й ризику при використанні антикоагулянтів меншої інтенсивності в осіб із ФП та високим ризиком кровотечі (Hindricks et al., 2021).

У дослідженні ENGAGE AF-TIMI 48 частота ЧКР при застосуванні едоксабану в низьких дозах була нижчою, ніж на тлі варфарину, в усіх підгрупах високого ризику, досягаючи статистичної значущості у 8 із 12 (крім підгруп із ризиком падінь, СН та ЗН). Сприятливі ЧКР при лікуванні едоксабаном у низьких дозах були зумовлені значним зменшенням кількості великих кровотеч.

Прогнозування багатофакторного ризику

Ризик ЧКР підвищувався зі збільшенням кількості чинників ризику в групі варфарину: 4,5; 7,2; 9,9 і 14,6% у пацієнтів із 0-1, 2, 3 і >4 факторами ризику відповідно.

Лікувальний ефект едоксабану в дозі 60 мг порівняно з варфарином був однаковим для цих чотирьох категорій.

Оскільки частота подій була вищою у хворих зі значною часткою факторів ризику, абсолютне зниження ризику збільшилося за чотирма категоріями із 0,3 до 2,0% для 60 мг едоксабану, а також із 0,4 до 3,4% для 30 мг едоксабану порівняно з варфарином відповідно. Абсолютне зниження ризику інсульту/СЕ за допомогою едоксабану в дозі 60 мг порівняно з варфарином було суттєвішим у пацієнтів із великою кількістю чинників високого ризику, тоді як різниця щодо абсолютного ризику великих кровотеч була стійкою для всіх пацієнтів.

Обговорення

Було продемонстровано, що у 12 підгрупах високого ризику пацієнтів із ФП після медіани спостереження 2,8 року частота ЧКР у групі варфарину була найвищою серед учасників з активним ЗН (19,2%), підвищеним ризиком падінь (14%) та дуже низькою вагою (13,5%).

Також едоксабан у дозі 60 мг порівняно із варфарином був пов'язаний зі значним зниженням первинної кінцевої точки цього аналізу (ЧКР) у 7 із 12 підгруп високого ризику, зумовленим як нижчим ризиком інсульту/СЕ, так і великою кровотечею. До них належать літні люди, особи із помірною нирковою дисфункцією, інсультом/ТІА в анамнезі, азіати, пацієнти із дуже низькою вагою, ті, хто отримував супутню антитромбоцитарну терапію, а також раніше не приймав АВК. Це насамперед пояснюється сприятливішим профілем безпеки едоксабану порівняно з варфарином.

На додачу, у 4 із 12 підгруп (ризик падінь, СН, КХС, ІХС) числова тенденція була на користь едоксабану в дозі 60 мг, тоді як у пацієнтів зі ЗН – варфарину. Частота ЧКР була значно знижена на тлі

приймання едоксабану в низьких дозах, що було зумовлено зменшенням основних компонентів кровотечі.

Едоксабан широко вивчався у пацієнтів із ФП та іншими серцево-судинними захворюваннями (Goette et al., 2016; Inoue et al., 2018; Moll et al., 2018; Ohashi et al., 2018; Raskob et al., 2018; Vranckx et al., 2019; Colonna et al., 2020). Отримані результати досліджень підтверджують клінічну ефективність та безпеку препарату (DE Salazar et al., 2012; Ruff et al., 2015; Yin et al., 2018).

Постійний міжнародний реєстр даних більш ніж 25 тис. пацієнтів ETNA-AF (лікування едоксабаном у рутинній клінічній практиці осіб із неклапанною ФП) надав додаткову інформацію про ефективність та безпеку едоксабану в реальних умовах (Lip, 2019; de Groot et al., 2021).

Висновки

Аналіз 12 підгруп пацієнтів із високим ризиком у дослідженні ENGAGE AF-TIMI 48 підтверджує сприятливі клінічні результати при використанні едоксабану порівняно із варфарином у широкого кола вразливих хворих. Проводити великі рандомізовані клінічні випробування з достатньою потужністю для кожної з даних підгруп високого ризику є недоцільним, тож вторинний аналіз найбільшого із таких досліджень має допомогти у прийнятті клінічних рішень при веденні цих складних пацієнтів.

Оскільки недостатнє використання антикоагулянтів у пацієнтів із ФП групи високого ризику залишається поширеним явищем, заміна варфарину ефективними та безпечнішими альтернативами, як-от едоксабан, є вдалою нагодою покращити клінічні результати.

Підготувала **Олександра Демецька**



Реанімація у «польових умовах» сторонніми спостерігачами збільшує виживання при раптовій зупинці серця, пов'язаній зі спортом

Як свідчать результати вчених із Паризького університету (Франція), рівень виживання після зупинки серця, пов'язаної зі спортом, за останні 12 років зріс майже втричі. Значною мірою це сталося за рахунок збільшення використання автоматизованих зовнішніх дефібриляторів та серцево-легеневої реанімації.

Протягом останніх років французькі експерти розгорнули стратегії зменшення тягаря зупинки серця, пов'язаної зі спортом. Наприклад, 2007 р. у Франції було впроваджене законодавство, яке дозволяє неспеціалістам використовувати автоматизовані зовнішні дефібрилятори.

На основі даних Французького національного інституту охорони здоров'я та медичних досліджень вчені оцінювали динаміку захворюваності, догоспітальне ведення та виживання при виписці з лікарні після зупинки серця, пов'язаної зі спортом. Під наглядом перебували суб'єкти віком від 18 до 75 років протягом шести послідовних дворічних періодів між 2005 та 2018 рр.

Дослідження виявило 377 випадків зупинки серця, пов'язаної зі спортом, із яких 20 сталося серед молодих спортсменів (5,3%). Решта відбулися серед прихильників оздоровчих видів спорту середнього віку. Не було виявлено суттєвих відмінностей у середньому віці жертв, частці чоловіків та поширеності захворювань серця в анамнезі (медіана віку хворих становила 49,6 року; 95,2% – чоловіки). Причини виникнення зупинки серця, пов'язаної зі спортом, були визначені у 61% випадків і включали ішемічну хворобу серця (68,7%), неішемічні структурні захворювання серця (16,9%), патології провідної системи серця (9,6%).

Протягом останнього дворічного періоду спостереження було виявлене різке збільшення застосування серцево-легеневої реанімації сторонніми спостерігачами (94,7% за останній період vs 34,9% на першій стадії) та використання автоматизованих зовнішніх дефібриляторів (28,8 і 1,6% відповідно).

Серед 54,4% випадків зупинки серця, що виникли у спортивних закладах, рівень серцево-легеневої реанімації досяг 97,9% за останні два роки порівняно із 50% на початку дослідження. Використання автоматизованих зовнішніх дефібриляторів досягло 34,9% протягом останнього періоду дослідження порівняно із 3,1% спочатку. Загальна виживаність після виписки з лікарні становила 66,7% за останній 2-річний період, тоді як у перший період – 23,8%. Дослідники переконані, що ключем до поліпшення виживаності після раптової зупинки серця,

пов'язаної зі спортом, є обізнаність, і клініцисти можуть зіграти певну роль, інформуючи пацієнтів про те, як розпізнати раптову зупинку серця та як зарадити, якщо вона станеться на очах. Своєю чергою люди мають знати, що при появі болю або дискомфорту в грудях слід звернутися до лікаря, перш ніж відновити заняття спортом.

За матеріалами www.medscape.com

Спеціальні перекуси знижують рівень холестерину ліпопротеїнів низької щільності

Нове рандомізоване перехресне дослідження показує, що люди, які вживали спеціально розроблені перекуси з високим вмістом певних інгредієнтів, як-от клітковина, фітостерини та антиоксиданти, знижували рівень холестерину (ХС) ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) навіть за відсутності інших змін у режимі харчування або способі життя.

Дослідники із клініки Мейо (США) рандомізували 54 дорослих для вживання спеціально розроблених перекусів або звичайних снєків із продуктового магазину, які були подібними за калорійністю та складом. Учасників було проінструктовано вживати перекуси двічі на день на заміну того, що вони звикли їсти зазвичай, і не вносити інших змін у дієту чи спосіб життя. Жоден із пацієнтів не отримував статини ані до, ані під час періоду дослідження. Через перші чотири тижні настала 4-тижнева пауза, після чого початкова контрольна група перейшла на спеціально розроблені перекуси, тоді як експериментальна група почала отримувати звичайні снєки.

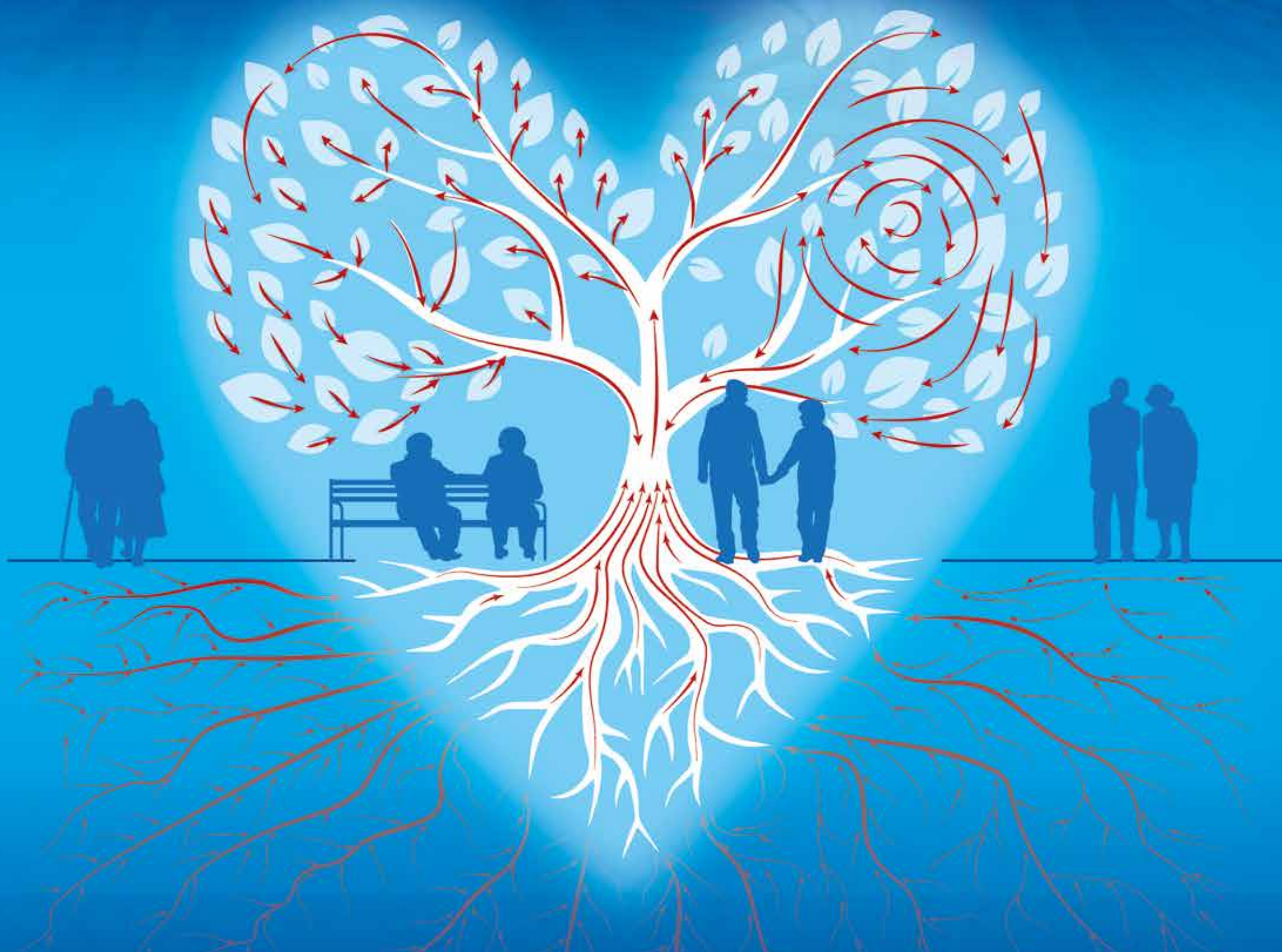
Рівень ХС ЛПНЩ знизився майже на 9%, а загального ХС – на 5% у тих, хто отримував «лікувальні» перекуси, порівняно з тими, хто вживав звичайні продукти. При цьому деякі учасники зазнали зниження рівня ХС ЛПНЩ на понад 20%. Як зазначив провідний автор дослідження, консультант Відділу профілактичної кардіології Департаменту серцево-судинної медицини клініки Мейо Стівен Копецький, ґрунтуючись на результатах дослідження, можна дійти висновків, що підхід «їжа як ліки» розширює можливості для медичних працівників і пацієнтів. Адже чимало осіб, які або не бажають, або не мають нагоди приймати статини, можуть керувати своєю гіперліпемією за допомогою реалістичних втручань на основі їжі.

За матеріалами www.medscape.com

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, симпозіумах з медичної тематики.
Виробник, АТ «Київський вітамінний завод». Місцезнаходження, Україна, 04073, м. Київ, вул. Копилівська, 38.



КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД
Якість без компромісів!