

УДК 616.831-005.1-07-08

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.20.7.2024.1115>Фломін Ю.В.^{1,2} , Циганій А.В.^{1,3} , Червонописька О.М.¹ , Гетьман Т.В.⁴ , Гончар А.В.¹ ¹Медичний центр «Універсальна клініка «Оберіг», м. Київ, Україна²Національний університет охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика, м. Київ, Україна³Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ, Україна⁴Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М.Д. Стражеска, м. Київ, Україна

Ефективність та безпека едоксабану у пацієнтів з кардіоемболічним інсультом

For citation: International Neurological Journal (Ukraine).2024;20(7):356-363. doi: 10.22141/2224-0713.20.7.2024.1115

Резюме. Ішемічні інсульти внаслідок кардіогенної емболії пов'язані з підвищеним ризиком смерті або стійких обмежень життєдіяльності, що підкреслює важливість їх профілактики. Едоксабан — це інгібітор Ха фактора, що широко використовується в усьому світі як пероральний антикоагулянт нового покоління для профілактики тромбоемболічних ускладнень у пацієнтів з фібриляцією передсердь та підвищеним ризиком інсульту. Метою цього огляду є узагальнення даних щодо ефективності та безпеки едоксабану у вторинній профілактиці інсульту. Літературний огляд проведено з використанням баз даних PubMed та Medscape для пошуку публікацій про клінічні дослідження і клінічні настанови щодо лікування пероральними антикоагулянтами з метою профілактики інсульту. Результати клінічних випробувань свідчать, що у пацієнтів з фібриляцією передсердь едоксабан не поступається варфарину за ефективністю у первинній та вторинній профілактиці інсульту, але порівняно з прийомом варфарину лікування едоксабаном є значно безпечнішим (суттєво знижує ризик серйозних кровотеч, зокрема внутрішньочерепних). Профіль безпеки едоксабану робить його одним з найкращих засобів для лікування пацієнтів похилого віку та осіб із хронічною хворобою нирок. У цілому результати останніх клінічних випробувань вказують на те, що при кардіоемболічному інсульті на тлі фібриляції передсердь ранній початок лікування прямими пероральними антикоагулянтами є безпечним і дозволяє зменшити ризик повторних емболічних подій. Отже, вчасне визначення етіологічного підтипу ішемічного мозкового інсульту, зокрема виявлення пароксизмальної форми фібриляції передсердь, та врахування індивідуальних особливостей пацієнта є запорукою оптимальної стратегії вторинної профілактики, що дозволяє мінімізувати ризик повторних уражень мозку та поліпшити якість життя пацієнтів після інсульту.

Ключові слова: кардіоемболічний інсульт; профілактика інсульту; фібриляція передсердь; прямі пероральні антикоагулянти; едоксабан; ефективність; безпека

Вступ

Кардіогенна емболія є причиною близько 20 % всіх ішемічних мозкових інсультів [Hart R.G., 2014; Essa H., 2021; Kato Y., 2024]. Кардіоемболічні інсульти асоціюються з вищим ризиком смерті чи інвалідності, ніж інші підтипи ішемічних інсультів [Johansen M.C., 2023; Yu M.Y., 2024]. Більш ніж у половині випадків кардіо-

емболічного інсульту виражені неврологічні прояви виникають миттєво і зенацька, тоді як при атеросклеротичному та лакунарному підтипах ішемічного інсульту раптовий початок порушень спостерігається рідше (у 30 та 20 % випадків відповідно) [Yu M.Y., 2024]. Для кардіоемболічних інсультів характерна максимальна тяжкість неврологічного дефіциту вже у дебюті захворю-



© 2024. The Authors. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY, which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Фломін Юрій Володимирович, доктор медичних наук, доцент, лікар-невропатолог, завідувач Інсультного центру, Медичний центр «Універсальна клініка «Оберіг», вул. Зоологічна, 3В, м. Київ, 03057, Україна; доцент, кафедра неврології, Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04112, Україна; e-mail: y.flomin@oberig.ua; тел.: +380 (95) 282-34-46, +380 (44) 521-30-03

For correspondence: Yuriy Flomin, MD, DSc, PhD, Neurologist, Associate Professor, Head of Stroke Center, Medical Center "Universal Clinic" "Oberig", Zoolohichna st., 3V, Kyiv, 03057, Ukraine; e-mail: y.flomin@oberig.ua; tel. +380 (95) 282-34-46, +380 (44) 521-30-03; Associate Professor, Department of Neurology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Dorohozhytska st., 9, Kyiv, 04112, Ukraine

Full list of authors' information is available at the end of the article.

вання, тоді як при інших підтипах ішемічного інсульту вираженість порушень може поступово наростати чи змінюватись хвилеподібно [Caplan L.R., 2018]. Оскільки тромби у серці часто мають значні розміри, при кардіогенній емболії зазвичай блокуються великі мозкові артерії, відтак при кардіоеMBOLІЧНИХ інсультах частіше зустрічаються пригнічення свідомості, тяжкий неврологічний дефіцит і кіркові порушення, як-от афазія або геміігнорування (гемінеглект) [Yu M.Y., 2024]. Відповідно, загальні оцінки за шкалою інсульту Національних інститутів здоров'я США (National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS) при кардіоеMBOLІЧНИХ інсультах у цілому є вищими, ніж при атеротромботичному та лакунарному підтипах ішемічного інсульту [Yu M.Y., 2024]. В деяких випадках при кардіоеMBOLІЧНОМУ інсульті спостерігається стрімке неврологічне відновлення, або «вражаючий регрес дефіциту», що обумовлено фрагментацією та/або дистальною міграцією ембола [Lee V.H., 2012]. До типових рентгенологічних ознак кардіоеMBOLІЧНОГО інсульту належать масивний клиноподібний інфаркт мозку та/або множинні інфаркти меншого розміру, що розташовані у різних судинних басейнах, нерідко з ознаками геморагічної трансформації. При візуалізації судин у пацієнтів з кардіоеMBOLІЧНИМ інсультом часто виявляється оклюзія великої церебральної артерії [Sussman E.S., 2013]. Клініко-радіологічні характеристики, що властиві для кардіоеMBOLІЧНИХ інсультів, узагальнені у табл. 1 [Kato Y., 2024; Yu M.Y., 2024; Best J.G., 2019].

Найпоширенішою причиною кардіогенної емболії мозкових артерій є серцеві аритмії, зокрема фібриляція передсердь (ФП) та тріпотіння передсердь. Утім, відомо чимало інших захворювань та станів, що можуть спричинити утворення тромбів у порожнинах серця з їх подальшою емболією у мозкові артерії: вада клапана серця (особливо ревматичний мітральний стеноз), гострий інфаркт міокарда, інфекційний або неінфекційний (марантичний) ендокардит, дилатаційна кардіоміопатія, пристінковий тромб, генетичні захворювання тощо [Essa H., 2021; Stroke: Pathophysiology, 2021]. Сучасні методи профілактики кардіогенної емболії з розвитком ішемічного мозкового інсульту включають медикаментозні втручання, як-от використання антикоагулянтів, та хірургічні втручання, як-от радіочастотна абляція та оклюзія додатка лівого передсердя. Впровадження у медичну практику прямих пероральних антикоагулянтів (ПОАК) суттєво збільшило можливості ефективної та

безпечної профілактики інсульту у пацієнтів з ФП, однак досі зберігається потреба підбору оптимального лікарського засобу у кожного пацієнта з урахуванням як коморбідності пацієнтів, так і особливостей ПОАК при їх тривалому використанні [Kato Y., 2024; Yu M.Y., 2024].

Едоксабан — це пероральний оборотний прямиий інгібітор фактора Ха, зі швидким початком дії, що досягає пікової концентрації в плазмі через 1–2 години після прийому [Zhang B., 2023; Poulakos M., 2023]. При пероральному застосуванні біодоступність едоксабану становить 62 %, період напіввиведення — 10–14 годин, і близько 50 % цього засобу виводиться нирками. Не виявлено суттєвого впливу їжі на фармакокінетику едоксабану. Едоксабан є субстратом транспортних білків Р-глікопротеїнів (P-gp), і його концентрація в організмі підвищується, коли одночасно приймаються інгібітори P-gp, як-от хінідин, верапаміл або дронадарон [Lip G., 2014]. Едоксабан не потребує рутинного лабораторного моніторингу [Srinivasan S., 2021]. Концентрація едоксабану у плазмі тісно корелює зі збільшенням протромбінового часу та міжнародного нормалізованого відношення (МНВ) і меншою мірою з активованим частковим тромбопластиновим часом [Lip G., 2014]. Більш надійним способом вимірювання концентрації едоксабану є визначення рівня фактора анти-Ха [Ruff C., 2015]. Утім, результати цих лабораторних досліджень характеризуються значною варіабельністю, і їх валідність для рутинного моніторингу антикоагулянтного ефекту едоксабану поки не підтверджена [Srinivasan S., 2021].

Ефективність та безпека едоксабану у вторинній профілактиці інсульту

Ефективність едоксабану

Едоксабан є ефективним засобом для зниження ризику тромбоеMBOLІЧНИХ ускладнень, зокрема ішемічного інсульту, у пацієнтів з ФП. Результати досліджень, у яких порівнювали едоксабан з варфарином, свідчать про суттєве зниження ризику ішемічних подій у пацієнтів, які отримували лікування едоксабаном [Ivanov et al., 2022]. Загальний висновок систематичних оглядів клінічних випробувань ПОАК порівняно з варфарином з метою зниження ризику інсульту та системної емболії у пацієнтів з ФП полягає у тому, що ПОАК, зокрема едоксабан, не поступаються варфарину в ефективності і значно переважають його за безпекою [Lip et al., 2018; Diener H.C., 2020].

Таблиця 1. Клініко-радіологічні особливості кардіоеMBOLІЧНИХ інсультів

Клінічні прояви	Раптовий початок вогнищевих неврологічних порушень Відсутність поступового прогресування проявів Явище «вражаючого регресу неврологічного дефіциту» Пригнічення свідомості на початку захворювання Кортикальні порушення (афазія, гемінеглект) Висока загальна оцінка за шкалою NIHSS
Типові радіологічні знахідки	Масивний клиноподібний кірковий інфаркт мозку Множинні інфаркти мозку у різних судинних басейнах Ознаки оклюзії великої мозкової судини

Так, результати клінічного випробування ENGAGE AF-TIMI 48 продемонстрували, що едоксабан у дозі 60 мг один раз на добу статистично значуще зменшує ризик ішемічного інсульту у пацієнтів з ФП, що підтверджує його ефективність як засобу для профілактики інсульту у пацієнтів з ФП [Giugliano et al., 2013; Murthy et al., 2017]. Важливо підкреслити, що ефективність едоксабану зберігалась у пацієнтів після інсульту або транзиторної ішемічної атаки в анамнезі, що мали високий ризик повторного інсульту. У цілому порівняно з пацієнтами, які отримували варфарин, у пацієнтів, які отримували лікування едоксабаном 60 мг один раз на день, було документоване зменшення ризику:

- геморагічного інсульту — на 48 %;
- смерті від серцево-судинного захворювання — на 21 %;
- тяжких серцево-судинних подій — на 16 %;
- усіх кінцевих точок — на 17 %;
- композитної кінцевої точки (смерть від ССЗ/МІ/СЕ) — на 18 % [Rost N.S., 2016].

Безпека едоксабану

Одним із ключових аспектів безпеки лікування антикоагулянтами є ризик кровотеч, особливо внутрішньочерепних крововиливів. Відомо, що варфарин асоціюється з підвищеним ризиком внутрішньочерепних крововиливів, тоді як ПОАК, зокрема едоксабан, мають значно кращий профіль безпеки [Chao et al., 2016]. Результати систематичних оглядів свідчать, що ризик внутрішньочерепного крововиливу у пацієнтів, які отримують лікування ПОАК, є значно нижчим, ніж у пацієнтів, які приймають варфарин [Nielsen et al., 2019]. При використанні едоксабану з метою первинної та вторинної профілактики у клінічному випробуванні ENGAGE AF-TIMI 48 порівняно з варфарином ризик внутрішньочерепних крововиливів був нижчим на 59 і 43 % відповідно, і ці відмінності були статистично значущими [Rost N.S., 2016].

Результати обсерваційного дослідження 6451 пацієнта з ФП у Данії (середній вік 72 роки, 40 % чоловіків), серед яких 1772 отримували едоксабан 60 мг 1 раз на день і 4442 приймали варфарин, свідчили, що лікування едоксабаном асоціювалось зі зменшенням ризику смерті від будь-якої причини на 35 % і при цьому не збільшувало ризику кровотеч [Nielsen P.V., 2022]. Отже, на сьогодні є достатній обсяг наукових даних як з клінічних випробувань, так і з реальної клінічної практики, що доводять ефективність та безпеку едоксабану у пацієнтів з ФП [Srinivasan S., 2022; Zhang B., 2023]. Довготривале спостереження за пацієнтами, які отримували лікування едоксабаном, вказує на низьку частоту як ішемічних інсультів, так і серйозних кровотеч [Scala I., 2023].

Особливості лікування едоксабаном в окремих груп пацієнтів

Пацієнти літнього віку

Відомо, що у літніх людей частота ФП і ризик інсульту є вищими, ніж в осіб молодого віку. Отже, оцінювання безпеки та ефективності лікування ПОАК у пацієнтів похилого та старечого віку має велике значення для

клінічної практики. Результати клінічного випробування ENGAGE AF-TIMI 48, у якому брали участь більше ніж 21 000 пацієнтів, продемонстрували, що едоксабан не поступається варфарину у запобіганні інсультам або системній емболії в осіб віком 75 років і старше. При лікуванні едоксабаном у цій старшій віковій групі ризик інсульту був нижчим на 17 % порівняно з варфарином, хоча відмінності не досягли рівня статистичної значущості (відношення небезпеки 0,83; 95% довірчий інтервал [ДІ] 0,66–1,04), що підтверджує ефективність едоксабану у літніх пацієнтів [Kato et al., 2016].

Разом з тим старший вік асоціюється з підвищеним ризиком геморагічних ускладнень на тлі антикоагулянтної терапії, особливо внутрішньочерепних крововиливів. Згідно з даними ENGAGE AF-TIMI 48, у пацієнтів старше за 75 років при лікуванні едоксабаном ризик серйозних кровотеч був на 17 % нижчим порівняно з використанням варфарину, і ці відмінності виявились статистично значущими (відношення небезпеки 0,83; 95% ДІ 0,70–0,99). Відповідно, використання едоксабану замість варфарину дозволить уникнути 73 випадків внутрішньочерепних крововиливів на 10 000 пацієнто-років [Kato et al., 2016]. Високі показники безпеки застосування едоксабану дозволяють рекомендувати його для профілактики інсульту у літніх людей із підвищеним ризиком кровотечі.

Варто відзначити, що у літніх пацієнтів, з огляду на знижену функцію нирок та меншу масу тіла, частіше використовувалась знижена доза едоксабану — 30 мг 1 раз на день (41 % пацієнтів у групі \geq 75 років). Це дозволило зменшити ризик кровотеч без втрати профілактичної ефективності щодо запобігання тромбоемболічним подіям [Kato et al., 2016].

Механічний протез серцевого клапана

У пацієнтів після інсульту, які мають механічний протез серцевого клапана, для зниження ризику повторного інсульту рекомендується лікування пероральними антагоністами вітаміну К (АВК), як-от варфарин, з підтриманням МНВ у діапазоні від 2,5 до 3,0 [Otto С.М., 2020]. Протезування мітрального клапана пов'язане з вищим ризиком інсульту порівняно із заміною аортального клапана. Додавання ацетилсаліцилової кислоти до АВК може використовуватись у групі пацієнтів з дуже високим серцево-судинним ризиком [Otto С.М., 2020]. У пацієнтів з механічними протезами клапанів серця прийом дабігатрану асоціюється з вищим ризиком тромбоемболічних та геморагічних ускладнень порівняно з антагоністами вітаміну К [Eikelboom J.W., 2013]. Спеціальних клінічних випробувань інших ПОАК у цій групі пацієнтів не було, тому призначення ПОАК пацієнтам з механічними протезами серцевих клапанів не рекомендоване [Shu L., 2023].

Хронічна хвороба нирок

Ниркова недостатність значно ускладнює профілактику інсульту у пацієнтів з ФП через участь нирок у виведенні з організму всіх ПОАК. Проте питома частка ниркового кліренсу для різних ПОАК суттєво від-

різняється: якщо для дабігатрану елімінація становить 80 %, то для едоксабану — 50 %, а для ривароксабану та апіксабану — 35 і 27 % відповідно [Kumar S., 2019]. Загальний підхід полягає у розрахунку швидкості клубочкової фільтрації пацієнта за формулою Кокрофта — Голта і призначенні ПОАК відповідно до інструкції. Якщо стандартна доза едоксабану становить 60 мг 1 раз на добу, то при масі < 60 кг, розрахунковій швидкості клубочкової фільтрації 15–49 мл/хв або супутньому застосуванню потужного інгібітора Р-гр (циклоспорин, дронедарон, еритромицин, кетоконазол) рекомендується призначити знижену дозу едоксабану — 30 мг 1 раз на добу. Хоча в клінічному випробуванні ENGAGE AF-TIMI 48 не брали участі пацієнти з кліренсом креатиніну менше ніж 30 мл/хв, едоксабан у дозі 30 мг 1 раз на добу може бути застосований і при більш тяжкій формі хронічної хвороби нирок, коли швидкість клубочкової фільтрації становить 29–15 мл/хв [Giugliano R.P., 2013; Connolly S.J., 2009].

Обсяг наукових фактів щодо застосування ПОАК при тяжкій та термінальній нирковій недостатності залишається обмеженим. Утім, результати великого метааналізу вказують на те, що у пацієнтів з ФП та нирковою недостатністю різного ступеня тяжкості, які не лікуються діалізом, ПОАК асоціюються з подібними або кращими результатами лікування порівняно з варфарином [Yao X., 2020]. Відповідно, ПОАК можна вважати першою лінією лікування з метою профілактики інсульту у пацієнтів з ФП, якщо їх швидкість клубочкової фільтрації становить не менше ніж 15 мл/хв. У термінальній стадії хронічної хвороби нирок, коли розрахункова швидкість клубочкової фільтрації нижче за 15 мл/хв, слід використовувати АВК.

Тромб у лівому шлуночку чи лівому передсерді

Тромб у лівому шлуночку (ЛШ) є серйозним ускладненням у пацієнтів після інфаркту міокарда та/або з серцевою недостатністю з низькою фракцією викиду. Результати метааналізу свідчать, що наявність тромбів у ЛШ призводить до значного підвищення ризику інсульту або системної емболії (відношення шансів 5,45; 95% ДІ 3,02–9,83) [Levine G.N., 2022]. Після появи тромбів відбувається поступове ремодельовання ЛШ через включення тромбів у гіпокінетичний сегмент стінки. Часовий проміжок, протягом якого відбувається цей процес, точно невідомий, але результати досліджень вказують на зниження ризику інсульту або системної емболії приблизно через 3 місяці. Застосування пероральних антикоагулянтів (зокрема, АВК) асоціюється зі значним зниженням ризику тромбоемболічних ускладнень (відношення шансів 0,14; 95% ДІ 0,04–0,52) [Levine G.N., 2022]. Дані щодо використання ПОАК за наявності тромба у ЛШ залишаються суперечливими. Остання клінічна настанова Американської асоціації серця/Американської асоціації інсульту рекомендує пацієнтам після інсульту з тромбом у ЛШ призначити лікування АВК або ПОАК протягом щонайменше 3 місяців [Kleindorfer D.O., 2021].

При ФП типовим місцем утворення тромбів є придаток лівого передсердя. Подібно до лікування тромбів у ЛШ, поки зібрано недостатньо даних щодо застосування ПОАК для лікування тромбів у придатку лівого передсердя. При тромбі у придатку лівого передсердя рекомендоване лікування за допомогою АВК (МНВ = 2,00–3,0) або ПОАК протягом щонайменше 3 місяців [Shu L., 2023].

Тромбоз глибоких вен та тромбоемболія легеневої артерії

Після того, як результати попередніх досліджень вказали на потенційну користь едоксабану при тромбозі глибоких вен (ТГВ), була проведена низка клінічних випробувань цього засобу для тривалого лікування тромбоемболічних захворювань [Srinivasan S., 2023]. Дослідження Hokusai-VTE було великим (N = 8240) подвійним сліпим клінічним випробуванням едоксабану порівняно з варфарином (після початкової терапії гепарином) у лікуванні ТГВ та/або тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА). При використанні впродовж 3–12 місяців едоксабан не поступався варфарину за ефективністю і значуще переважав його за безпекою (відношення небезпеки 0,81; 95% ДІ 0,71–0,94; P = 0,004) [Hokusai-VTE Investigators, 2013]. Останні клінічні настанови Американської колегії торакальних лікарів рекомендують надавати перевагу ПОАК перед АВК при лікуванні всіх типів ТГВ та/або ТЕЛА, що не пов'язані зі злоякісними пухлинами [Kearon C., 2016; Stevens S.M., 2021].

Внутрішньомозковий крововилив

Визначення оптимального часу для початку або продовження антикоагулянтної терапії після внутрішньомозкового крововиливу (ВМК) є складним завданням через необхідність збалансування ризику повторних кровотеч і профілактики тромбоемболічних ускладнень [Shu L., 2023].

У ретроспективному дослідженні, проведеному в Південній Кореї, було показано, що відновлення антикоагулянтної терапії через 6–8 тижнів після ВМК асоціюється зі зниженням ризику смертності від усіх причин та зниженням ризику тяжких тромботичних і геморагічних ускладнень [Moon et al., 2022]. В іншому дослідженні було встановлено, що відновлення призначення антикоагулянтів у лікувальній дозі менш ніж через 2 тижні після ВМК у пацієнтів з механічними протезами клапанів серця було пов'язано з підвищеним ризиком геморагічних ускладнень [Kuramatsu et al., 2018].

Останні рекомендації Американської асоціації серця/Американської асоціації інсульту щодо ВМК радять зважити ризик повторного ВМК та користь від профілактики ТГВ/ТЕЛА після ВМК, а також врахувати розмір гематоми та вік пацієнта при визначенні оптимального часу для початку антикоагуляції [Kleindorfer D.O., 2021]. Якщо причини ВМК зрозумілі (наприклад, недостатній контроль артеріальної гіпертензії) і усунути (досягнуто надійного контролю

артеріальної гіпертензії), у пацієнтів з ФП лікування ПОАК з метою профілактики інсульту може бути розпочате чи поновлене через 4–8 тижнів від початку захворювання [Steffel J., 2021].

Коли слід розпочинати або продовжувати лікування едоксабаном після ішемічного інсульту?

При ішемічному мозковому інсульті важливим фактором, який слід враховувати при визначенні часу початку чи поновлення лікування пероральними антикоагулянтами, є ризик геморагічної трансформації. Ризик повторного інсульту є найвищим протягом перших днів після кардіоемболічного інсульту, проте користь від антикоагуляції може бути нівельована значною геморагічною трансформацією інфаркту [Seiffge D.J., 2019].

Прийом антикоагулянтів можна відновити раніше у разі високого ризику тромбоемболічних ускладнень, як-от механічний клапан серця, тромбофілія, пов'язана зі злякисними пухлинами, тромб у ЛШ, пристрій штучного кровообігу, тромб у лівому передсерді, ТЕЛА або нещодавно перенесений інфаркт міокарда [Lee M.J., 2017]. Результати останніх досліджень свідчать, що відновлення прийому антикоагулянтів впродовж 4 днів після ішемічного інсульту, пов'язаного з ФП, не призводить до підвищеного ризику серйозної кровотечі, але зменшує ризики повторних тромбоемболій [Kimura S., 2022]. У клінічній настанові Американської асоціації серця/Американської асоціації інсульту рекомендовано розпочати лікування ПОАК у пацієнтів з ФП та ішемічним інсультом у проміжку між 4-м та 14-м днем від початку захворювання [Powers W.J., 2019]. Результати клінічного випробування ELAN свідчили, що у пацієнтів з ФП ранній початок лікування ПОАК є безпечним і дозволяє суттєво зменшити ризик повторних кардіоемболічних інсультів у ранньому періоді [Fischer U., 2023].

Отже, рішення про те, коли починати лікування ПОАК або АВК після ішемічного інсульту, ухвалюється індивідуально у кожному випадку з урахуванням ризику повторного кардіоемболічного інсульту та геморагічних ускладнень, що залежить від розміру інфаркту мозку та ступеня геморагічної трансформації [Shu L., 2023].

Висновки

Едоксабан є ефективним та безпечним лікарським засобом для первинної та вторинної профілактики ішемічних інсультів у пацієнтів з ФП. Результати клінічних випробувань та досліджень реальної клінічної практики продемонстрували важливі переваги едоксабану порівняно з АВК, як-от варфарин. Зокрема, у великому (N = 21 105) клінічному випробуванні ENGAGE AF-TIMI 48 едоксабан у пацієнтів з ФП та високим ризиком інсульту не поступався варфарину за ефективністю і зменшував ризик ішемічного інсульту на 21 %, що вказує на роль едоксабану як одного з провідних лікарських засобів для профілактики інсульту [Giugliano et al., 2013]. У цьому клінічному випробуванні 5973 (28 %) учасників мали ішемічний інсульт або транзи-

торну ішемічну атаку в анамнезі, і цій підгрупі пацієнтів частота кардіоемболічних інсультів і серйозних кровотеч на тлі лікування едоксабаном та варфарином суттєво не відрізнялась, що затвердило за едоксабаном місце одного з оптимальних засобів для вторинної профілактики інсульту у пацієнтів з ФП [Diener et al., 2020]. Важливою перевагою едоксабану порівняно з АВК є суттєве зниження ризику внутрішньочерепних крововиливів [Chao et al., 2016].

На сьогодні накопичено достатній обсяг наукових фактів, що свідчать про безпеку та ефективність едоксабану як у загальній популяції, так і в окремих групах пацієнтів з високим ризиком інсульту та геморагічних ускладнень, зокрема в осіб віком 75 років і старше та пацієнтів із помірною та тяжкою хронічною хворобою нирок, а також у пацієнтів з ТГВ та/або ТЕЛА. Утім, у деяких категорій пацієнтів, зокрема з механічними протезами серцевих клапанів, помірним або тяжким стенозом мітрального клапана чи внутрішньосерцевим тромбом, антикоагулянтами вибору залишаються АВК.

Рішення про початок або відновлення лікування антикоагулянтами після ішемічного інсульту у пацієнтів з ФП має бути індивідуальним. У ранньому періоді захворювання, з одного боку, має місце найбільший ризик повторного кардіоемболічного інсульту, а з іншого боку, є високий ризик геморагічної трансформації, що може нівелювати переваги лікування антикоагулянтами. Оптимальний час початку лікування залежить від розміру інфаркту мозку, стану пацієнта та ризику ускладнень, але завжди слід розпочинати лікування до виписки пацієнта з лікарні і надавати перевагу ПОАК перед АВК. Хороше співвідношення доступності та якості робить едоксабан одним з найкращих лікарських засобів для тривалого профілактичного лікування пацієнтів в Україні.

Конфлікт інтересів. Юрій Фломін отримував гонорари за виступи від компаній Pfizer, Boehringer Ingelheim, Bayer, Takeda, Egis та «Київський вітамінний завод». Інші автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References

- Hart RG, Diener HC, Coultts SB, et al.; Cryptogenic Stroke/ESUS International Working Group. Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct. *Lancet Neurol.* 2014 Apr;13(4):429-438. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70310-7.
- Johansen MC, Chen J, Schneider ALC, et al. Association Between Ischemic Stroke Subtype and Stroke Severity: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Neurology.* 2023 Aug 29;101(9):e913-e921. doi: 10.1212/WNL.0000000000207535.
- Yu MY, Caprio FZ, Bernstein RA. Cardioembolic Stroke. *Neurol Clin.* 2024 Aug;42(3):651-661. doi: 10.1016/j.ncl.2024.03.002.
- Caplan LR. Atrial Fibrillation, Past and Future: From a Stroke Non-Entity to an Over-Targeted Cause. *Cerebrovasc Dis.* 2018;45(3-4):149-153. doi: 10.1159/000488063.
- Lee VH, John S, Mohammad Y, Prabhakaran S. Computed tomography perfusion imaging in spectacular shrinking deficit. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2012 Feb;21(2):94-101. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2010.05.007.

6. Essa H, Hill AM, Lip GYH. Atrial Fibrillation and Stroke. *Card Electrophysiol Clin.* 2021 Mar;13(1):243-255. doi: 10.1016/j.ccep.2020.11.003.
7. Sussman ES, Connolly ES Jr. Hemorrhagic transformation: a review of the rate of hemorrhage in the major clinical trials of acute ischemic stroke. *Front Neurol.* 2013 Jun 10;4:69. doi: 10.3389/fneur.2013.00069.
8. Kimura K, Iguchi Y, Yamashita S, Shibasaki K, Kobayashi K, Inoue T. Atrial fibrillation as an independent predictor for no early recanalization after IV-t-PA in acute ischemic stroke. *J Neurol Sci.* 2008 Apr 15;267(1-2):57-61. doi: 10.1016/j.jns.2007.09.036.
9. Kato Y, Tsutsui K, Nakano S, Hayashi T, Suda S. Cardioembolic Stroke: Past Advancements, Current Challenges, and Future Directions. *Int J Mol Sci.* 2024 May 26;25(11):5777. doi: 10.3390/ijms25115777.
10. Best JG, Bell R, Haque M, Chandratheva A, Werring DJ. Atrial fibrillation and stroke: a practical guide. *Pract Neurol.* 2019 Jun;19(3):208-224. doi: 10.1136/practneurol-2018-002089.
11. Grotta JC, Albers GV, Broderick JP, et al., editors. *Stroke: Pathophysiology, Diagnosis, and Management.* 7th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2021. 249-261 pp. doi: 10.1016/C2018-0-02267-7.
12. Zhang B, Cheng W, Kaisaier W, Gu Z, Zhu W, Jiang Q. Effect of edoxaban compared with other oral anticoagulants for stroke prevention in patients with atrial fibrillation: A meta-analysis. *Heliyon.* 2023 Nov 3;9(11):e21740. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e21740.
13. Poulakos M, Walker JN, Baig U, David T. Edoxaban: A direct oral anticoagulant. *Am J Health Syst Pharm.* 2017 Feb 1;74(3):117-129. doi: 10.2146/ajhp150821.
14. Lip GY, Agnelli G. Edoxaban: a focused review of its clinical pharmacology. *Eur Heart J.* 2014 Jul 21;35(28):1844-1855. doi: 10.1093/eurheartj/ehu181.
15. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, 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 Jun 6;385(9984):2288-2295. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61943-7.
16. Ivany E, Ritchie LA, Lip GYH, Lotto RR, Werring DJ, Lane DA. Effectiveness and Safety of Antithrombotic Medication in Patients With Atrial Fibrillation and Intracranial Hemorrhage: Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke.* 2022 Oct;53(10):3035-3046. doi: 10.1161/STROKEAHA.122.038752.
17. Lip GYH, Banerjee A, Boriani G, et al. Antithrombotic Therapy for Atrial Fibrillation: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest.* 2018 Nov;154(5):1121-1201. doi: 10.1016/j.chest.2018.07.040.
18. Diener HC, Hankey GJ, Easton JD, Lip GYH, Hart RG, Caso V. Non-vitamin K oral anticoagulants for secondary stroke prevention in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J Suppl.* 2020 Sep 15;22(Suppl 1):I13-I21. doi: 10.1093/eurheartj/suaa104.
19. Rost NS, Giugliano RP, Ruff CT, et al.; ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Outcomes with Edoxaban Versus Warfarin in Patients with Previous Cerebrovascular Events: Findings From ENGAGE AF-TIMI 48 (Effective Anticoagulation with Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation-Thrombolysis in Myocardial Infarction 48). *Stroke.* 2016 Aug;47(8):2075-2082. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.013540.
20. Nielsen PB, Sgaard M, Jensen M, Ording AG, Lip GY. Comparative effectiveness and safety of edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation: A nationwide cohort study. *Int J Stroke.* 2022 Jun;17(5):536-544. doi: 10.1177/17474930211029441.
21. Srinivasan S, Ajmal M, Pecci C, Lassar T. Edoxaban in cardiovascular disease management: Review. *Br J Clin Pharmacol.* 2022 Feb;88(2):535-540. doi: 10.1111/bcp.15026.
22. 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 Nov 28;369(22):2093-104. doi: 10.1056/NEJMoa1310907.
23. Chao TF, Liu CJ, Liao JN, et al. Use of Oral Anti-coagulants for Stroke Prevention in Patients With Atrial Fibrillation Who Have a History of Intracranial Hemorrhage. *Circulation.* 2016 Apr 19;133(16):1540-1547. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.019794.
24. Nielsen PB, Skjøth F, Søgaard M, Kjældgaard JN, Lip GYH, Larsen TB. Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants Versus Warfarin in Atrial Fibrillation Patients With Intracerebral Hemorrhage. *Stroke.* 2019 Apr;50(4):939-946. doi: 10.1161/STROKEAHA.118.023797.
25. Murthy SB, Gupta A, Merkler AE, et al. Restarting Anticoagulant Therapy After Intracranial Hemorrhage: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke.* 2017 Jun;48(6):1594-1600. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.016327.
26. Kato ET, Giugliano RP, Ruff CT, 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 May 20;5(5):e003432. doi: 10.1161/JAHA.116.003432.
27. Scala I, Bellavia S, Rizzo PA, et al. Prolonged Secondary Stroke Prevention with Edoxaban: A Long-Term Follow-Up of the SATES Study. *Brain Sci.* 2023 Nov 2;13(11):1541. doi: 10.3390/brainsci13111541.
28. Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ, et al. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. *Circulation.* 2011 May 31;123(21):2363-2372. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.004747.
29. Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, et al.; Writing Committee Members. 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2021 Feb 2;77(4):450-500. doi: 10.1016/j.jacc.2020.11.035.
30. Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, et al.; REALIGN Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med.* 2013 Sep 26;369(13):1206-1214. doi: 10.1056/NEJMoa1300615.
31. Shu L, Hwang MJ, Indraswari F, Yaghi S. Resumption of Anticoagulant Therapy Following Ischemic and Hemorrhagic Strokes: Indications and Timing. *Pract Neurol.* 2023 Jan-Feb;(1):44-48.
32. Kumar S, Lim E, Covic A, et al. Anticoagulation in Concomitant Chronic Kidney Disease and Atrial Fibrillation: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol.* 2019 Oct 29;74(17):2204-2215. doi: 10.1016/j.jacc.2019.08.1031.
33. Kessler A, Kolben Y, Puris G, et al. Direct Oral Anticoagulants in Special Patient Populations. *J Clin Med.* 2023 Dec 29;13(1):216. doi: 10.3390/jcm13010216.
34. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al.; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009 Sep 17;361(12):1139-1151. doi: 10.1056/NEJMoa0905561.
35. Yao X, Inselman JW, Ross JS, et al. Comparative Effective-

- ness and Safety of Oral Anticoagulants Across Kidney Function in Patients with Atrial Fibrillation. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2020 Oct;13(10):e006515. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.120.006515.
36. Bller HR, D cousins H, Grosso MA, et al.; Hokusai-VTE Investigators. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013 Oct 10;369(15):1406-1415. doi: 10.1056/NEJMoa1306638.
37. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2016 Feb;149(2):315-352. doi: 10.1016/j.chest.2015.11.026.
38. Cohen AT, Hamilton M, Mitchell SA, et al. Comparison of the Novel Oral Anticoagulants Apixaban, Dabigatran, Edoxaban, and Rivaroxaban in the Initial and Long-Term Treatment and Prevention of Venous Thromboembolism: Systematic Review and Network Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015 Dec 30;10(12):e0144856. doi: 10.1371/journal.pone.0144856.
39. Srinivasan S, Ajmal M, Pecci C, Lassar T. Edoxaban in cardiovascular disease management: Review. *Br J Clin Pharmacol*. 2022 Feb;88(2):535-540. doi: 10.1111/bcp.15026.
40. Levine GN, McEvoy JW, Fang JC, et al.; American Heart Association Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; and Stroke Council. Management of Patients at Risk for and with Left Ventricular Thrombus: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2022 Oct 11;146(15):e205-e223. doi: 10.1161/CIR.0000000000001092.
41. Kleindorfer DO, Towfighi A, Chaturvedi S, et al. 2021 Guideline for the Prevention of Stroke in Patients with Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2021 Jul;52(7):e364-e467. doi: 10.1161/STR.0000000000000375.
42. Li J, Hu Y, Wu Z. Direct Oral Anticoagulants versus Vitamin K Antagonists for the Treatment of Left Ventricular Thrombosis: A Meta-Analysis. *Rev Cardiovasc Med*. 2022 Sep 13;23(9):312. doi: 10.31083/j.rem2309312.
43. Stevens SM, Woller SC, Kreuziger LB, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: Second Update of the CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2021 Dec;160(6):e545-e608. doi: 10.1016/j.chest.2021.07.055.
44. Steffel J, Collins R, Antz M, et al.; External reviewers. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. *Europace*. 2021 Oct 9;23(10):1612-1676. doi: 10.1093/europace/euab065.
45. Seiffge DJ, Werring DJ, Paciaroni M, et al. Timing of anticoagulation after recent ischaemic stroke in patients with atrial fibrillation. *Lancet Neurol*. 2019 Jan;18(1):117-126. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30356-9.
46. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2019 Dec;50(12):e344-e418. doi: 10.1161/STR.0000000000000211.
47. Fischer U, Koga M, Strbian D, et al.; ELAN Investigators. Early versus Later Anticoagulation for Stroke with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2023 Jun 29;388(26):2411-2421. doi: 10.1056/NEJMoa2303048.
48. Moon JY, Bae GH, Jung J, Shin DH. Restarting anticoagulant therapy after intracranial hemorrhage in patients with atrial fibrillation: A nationwide retrospective cohort study. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2022 Apr 26;40:101037. doi: 10.1016/j.ijcha.2022.101037.
49. Kuramatsu JB, Sembill JA, Gerner ST, et al. Management of therapeutic anticoagulation in patients with intracerebral haemorrhage and mechanical heart valves. *Eur Heart J*. 2018 May 14;39(19):1709-1723. doi: 10.1093/eurheartj/ehy056.
50. Li YG, Lip GYH. Anticoagulation Resumption After Intracerebral Hemorrhage. *Curr Atheroscler Rep*. 2018 May 21;20(7):32. doi: 10.1007/s11883-018-0733-y.
51. Lee MJ, Chung JW, Ahn MJ, et al. Hypercoagulability and Mortality of Patients with Stroke and Active Cancer: The OASIS-CANCER Study. *J Stroke*. 2017 Jan;19(1):77-87. doi: 10.5853/jos.2016.00570.
52. Mac Groy B, Flood S, Schrag M, Paciaroni M, Yaghi S. Anticoagulation Resumption After Stroke from Atrial Fibrillation. *Curr Atheroscler Rep*. 2019 May 20;21(8):29. doi: 10.1007/s11883-019-0790-x.
53. Paciaroni M, Agnelli G, Falocci N, et al. Early Recurrence and Cerebral Bleeding in Patients With Acute Ischemic Stroke and Atrial Fibrillation: Effect of Anticoagulation and Its Timing: The RAF Study. *Stroke*. 2015 Aug;46(8):2175-2182. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.008891.
54. Oldgren J, sberg S, Hijazi Z, Wester P, Bertilsson M, Norrving B; National TIMING Collaborators. Early Versus Delayed Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant Therapy After Acute Ischemic Stroke in Atrial Fibrillation (TIMING): A Registry-Based Randomized Controlled Noninferiority Study. *Circulation*. 2022 Oct 4;146(14):1056-1066. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.060666.
55. Kimura S, Toyoda K, Yoshimura S, et al.; SAMURAI, RELAXED, RAF, RAF-NOAC, CROMIS-2, NOACISP LONGTERM, Erlangen Registry and Verona Registry Investigators. Practical "1-2-3-4-Day" Rule for Starting Direct Oral Anticoagulants After Ischemic Stroke with Atrial Fibrillation: Combined Hospital-Based Cohort Study. *Stroke*. 2022 May;53(5):1540-1549. doi: 10.1161/STROKEAHA.121.036695.

Отримано/Received 18.09.2024

Рецензовано/Revised 14.10.2024

Прийнято до друку/Accepted 21.10.2024

Information about authors

Yuriy Flomin, MD, DSc, PhD, Neurologist, Associate Professor, Head of Stroke Center, Medical Center "Universal Clinic" Obergig", Kyiv, Ukraine; Associate Professor, Department of Neurology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: y.flomin@oberig.ua; phone: +380 (95) 282-34-46, +380 (44) 521-30-03; <https://orcid.org/0000-0002-7123-3659>

Anastasiia Tsyhanii, Neurologist, Stroke Center, Medical Center "Universal Clinic" Obergig", Kyiv, Ukraine; PhD student, Department of Neurology, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: nastiyatsyhanii@gmail.com, phone: +380 (50) 159-88-48; <https://orcid.org/0009-0009-8967-1399>

Olena Chervonopyska, Cardiologist, Medical Center "Universal Clinic" Obergig", Kyiv, Ukraine; e-mail: olenacherv1963@ukr.net, phone: +380 (67) 465-30-09; <https://orcid.org/0009-0007-0751-1195>

Taisiya Getman, MD, PhD, Senior Research Associate, Department of Clinical Arrhythmology and Electrophysiology, Head of the Department of Cardiac Arrhythmias, NSC "The M.D. Strazhesko Institute of Cardiology" NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine, e-mail: taisiyagetman@gmail.com, phone: +380 (67) 230-65-03; <https://orcid.org/0000-0002-9242-127X>

Anastasiia Honchar, Neurologist, MD, Stroke Center, Medical Center "Universal Clinic" Oberig", 3V, Zoolohichna Street, 03057, Kyiv, Ukraine; e-mail: honchar.anastasiya@gmail.com, phone: +380 (73) 040-30-38; <https://orcid.org/0000-0001-9229-690X>

Conflicts of interests. Yuriy Flomin received speaking fees from Pfizer, Boehringer Ingelheim, Bayer, Takeda, Egis, and Kyiv Vitamin Plant. Other authors declare no conflict of interest.

Y.V. Flomin^{1,2}, A.V. Tsyhanii^{1,3}, O.M. Chervonopyska¹, T.V. Hetman⁴, A.V. Honchar¹

¹Medical Center "Universal Clinic Oberig", Kyiv, Ukraine

²Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

³Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

⁴M.D. Strazhesko Institute of Cardiology, Clinical and Regeneration Medicine, Kyiv, Ukraine

Efficacy and safety of edoxaban in patients with cardioembolic stroke

Abstract. Ischemic strokes due to cardiogenic embolism are associated with an increased risk of death or permanent disability, which emphasizes the importance of their prevention. Edoxaban is a Xa inhibitor that is widely used globally as a new oral anticoagulant to prevent thromboembolic complications in patients with atrial fibrillation and an increased risk of stroke. The purpose of this review is to summarize data on the efficacy and safety of edoxaban in the secondary stroke prevention. The literature review was conducted using PubMed and Medscape databases to search for publications on clinical trials and clinical guidelines on oral anticoagulant treatment for stroke prevention. The results of clinical trials show that in patients with atrial fibrillation, edoxaban is non-inferior to warfarin in efficacy for primary and secondary stroke prevention, but compared to warfarin, edoxaban treatment is much safer (significantly

reduces the risk of serious bleedings, including intracranial ones). The safety profile of edoxaban makes it one of the best drugs for the treatment of elderly patients and those with chronic kidney disease. In general, the results of recent clinical trials indicate that in cardioembolic stroke due to atrial fibrillation, the early initiation of treatment with direct oral anticoagulants is safe and reduces the risk of recurrent embolic events. Timely determination of the etiological subtype of ischemic stroke, in particular the detection of paroxysmal atrial fibrillation, and consideration of individual patient characteristics are the key to an optimal secondary prevention strategy that minimizes the risk of recurrent brain damage and improves the quality of life after stroke.

Keywords: cardioembolic stroke; stroke prevention; atrial fibrillation; direct oral anticoagulants; edoxaban; efficacy; safety