

Едоксабан для лікування онкоасоційованої венозної тромбоемболії

Результати рандомізованого дослідження Hokusai VTE Cancer

Продовження. Початок у № 4(83), с. 17.

Hokusai VTE – міжнародне багатоцентрове відкрите рандомізоване дослідження, в якому порівнювали застосування двох режимів антикоагулянтної терапії – прямих пероральних антикоагулянтів (ПрПАК) та низькомолекулярного гепарину (НМГ) – протягом щонайменше 6 міс і до 12 міс. У дослідження включали дорослих хворих за наявності у них гостро виниклого тромбозу глибоких вен (як з клінічними проявами, так і з виявленими під час обстеження) з локалізацією в підколінній, стегновій, клубовій або нижній порожнистій вені; за наявності гостро виниклої емболії легеневої артерії із залученням сегментарних або проксимальних легеневих артерій. Пацієнтів розподілили в групу застосування НМГ протягом щонайменше 5 днів із подальшим призначенням едоксабану по 60 мг 1 раз на день (група едоксабану) або групи підшкірного введення дальтепарину по 200 МО/кг маси тіла 1 раз на день упродовж 1 міс із подальшим введенням дальтепарину по 150 мг/кг (група дальтепарину). Первинні результати дослідження опубліковані в першій частині огляду (<https://health-ua.com/article/74941-edoksaban-dlyalkuvannya-onkoasotsjovanovenozno-tromboembolii>), у цій частині представлені вторинні результати дослідження.

Вторинні результати

Вторинні результати дослідження Hokusai VTE згруповані у таблиці. Рецидив венозної тромбоемболії (ВТЕ) стався у 41 (7,9%) пацієнта групи едоксабану і 59 (11,3%) пацієнтів групи дальтепарину (різниця в ризику -3,4 процентного пункту; 95% довірчий інтервал – ДІ – від -7,0 до 0,2; відношення ризиків – ВР – 0,71 (95% ДІ 0,48-1,06; $p=0,09$)). Значуща кровотеча виникла у 36 (6,9%) пацієнтів групи едоксабану і 21 (4,0%) пацієнта групи дальтепарину (різниця в ризику

2,9 процентного пункту; 95% ДІ 0,1-5,6; ВР 1,77 (95% ДІ 1,03-3,04; $p=0,04$)).

Час до розвитку рецидиву ВТЕ та значущої кровотечі протягом загального періоду дослідження показаний на рисунку. Смерть настала у 206 (39,5%) пацієнтів групи едоксабану і 192 (36,6%) пацієнтів групи дальтепарину.

Аналіз даних підгруп

Не було статистично значущих взаємодій між підгрупою та лікуванням, за винятком підгруп, визначених залежно

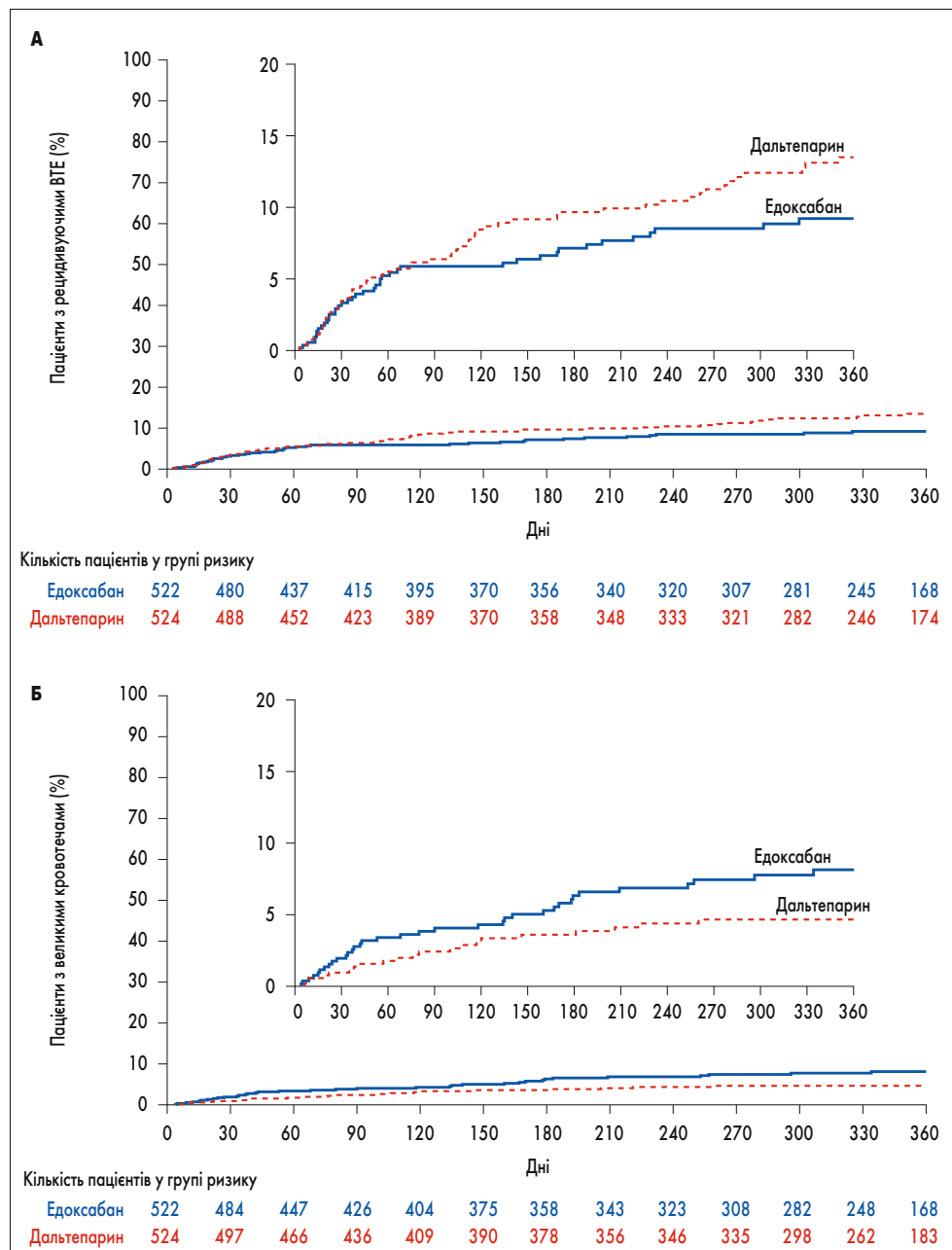


Рис. Кумулятивна частота подій за Капланом – Меєром для рецидивуючих ВТЕ (А) і великих кровотеч (Б). На вставках показано ті самі дані на збільшеній осі у

Таблиця. Клінічні результати протягом загального періоду дослідження*

Результат	Едоксабан (n=522)	Дальтепарин (n=524)	ВР (95% ДІ)
Вторинні результати, кількість (%)			
Рецидив ВТЕ, кількість (%)	41 (7,9)	59 (11,3)	0,71 (0,48-1,06)
Рецидив тромбозу глибоких вен, кількість (%)	19 (3,6)	35 (6,7)	0,56 (0,32-0,97)
Рецидив ТЕЛА, кількість (%) [†]	27 (5,2)	28 (5,3)	1,00 (0,59-1,69)
Значні кровотечі, кількість (%)	36 (6,9)	21 (4,0)	1,77 (1,03-3,04)
Тяжкість значної кровотечі серед тих, хто мав велику кровотечу, кількість/загальна кількість (%) [‡]			
Категорія 1	0	0	
Категорія 2	24/36 (66,7)	8/21 (38,1)	
Категорія 3	12/36 (33,3)	12/21 (57,1)	
Категорія 4	0	1/21 (4,8)	
Клінічно значущі невеликі кровотечі, кількість (%) [§]	76 (14,6)	58 (11,1)	1,38 (0,98-1,94)
Великі або клінічно значущі невеликі кровотечі, кількість (%) ^{§*}	97 (18,6)	73 (13,9)	1,40 (1,03-1,89)
Смерть з будь-якої причини, кількість (%)	206 (39,5)	192 (36,6)	1,12 (0,92-1,37)
Вживаність без подій, кількість (%)	287 (55,0)	296 (56,5)	0,93 (0,77-1,11)

ТЕЛА – тромбоемболія легеневої артерії.

*Загальний період дослідження визначався як час з моменту рандомізації до кінця 12 місяців або до кінця дослідження, незалежно від тривалості лікування кожного пацієнта.

[†]Жоден пацієнт у жодній із груп не мав підтвердженої фатальної ТЕЛА. Всього 6 пацієнтів у групі едоксабану і чотири пацієнти у групі дальтепарину мали незрозумілу смерть, для якої не можна було виключити ТЕЛА як причину.

[‡]Тяжкість великої кровотечі при клінічній презентації визначалася незалежним клінічним комітетом з подій (члени якого не знали про призначення лікування) за такими заздалегідь визначеними категоріями: категорія 1 включала випадки кровотеч, що не вважалися клінічною невідкладною ситуацією; категорія 2 включала випадки кровотеч, які не можна було класифікувати в жодну з інших категорій, оскільки вони потребували деякого лікування, але не вважалися клінічною невідкладною ситуацією; категорія 3 включала випадки кровотеч, що вважалися клінічною невідкладною ситуацією, такі як кровотеча з гемодинамічною нестабільністю або внутрішньочерепна кровотеча з неврологічними симптомами; категорія 4 включала випадки кровотеч, які призвели до смерті до або майже відразу після того, як пацієнт потрапив до лікарні [12].

[§]Клінічно значуща невелика кровотеча визначалася як явна кровотеча, яка не відповідала критеріям великої кровотечі, але була пов'язана з використанням медичного втручання, контактом з лікарем, перериванням призначеного лікування, дискомфортом або порушенням повсякденної активності.

*Для пацієнтів, які мали більше однієї події, рахувалася тільки перша подія.

^{||}Вживаність без подій визначалася як відсутність рецидиву ВТЕ, великої кровотечі та смерті.

від того, чи мав пацієнт гастроінтестинальний рак на момент рандомізації. У пацієнтів з гастроінтестинальним раком була більша ймовірність підвищення ризику кровотечі під час лікування едоксабаном, ніж дальтепарином ($p=0,02$ для взаємодії в популяції безпеки).

Найпоширенішими небажаними явищами були прогресування новоутворення та пневмонія; для кожного з цих явищ у двох групах лікування частота була подібною.

Висновки

Отже, за результатами дослідження Hokusai VTE Cancer, в якому брали участь пацієнти з переважно поширеним онкологічним захворюванням і гострою симптоматичною або випадково виявленою ВТЕ, лікування фіксованою разовою дозою перорального едоксабану протягом 12 місяців не поступалося підшкірному введенню дальтепарину щодо позитивного результату при рецидивуючій ВТЕ.

Частота рецидивуючих ВТЕ була нижчою при застосуванні едоксабану, ніж дальтепарину (7,9 і 11,3% відповідно; ВР 0,71; 95% ДІ від 0,48 до 1,06; $p=0,09$), через нижчу частоту рецидивуючих симптоматичних тромбозів глибоких вен при застосуванні едоксабану (таблиця). Частота рецидивуючих ВТЕ через 6 місяців у групі дальтепарину в цьому дослідженні, що становила 8,8%, узгоджується

з частотою рецидивуючих ВТЕ у попередніх дослідженнях за участю пацієнтів з онкологічними захворюваннями [4, 16].

Частота великих кровотеч була значно вищою при використанні едоксабану, ніж дальтепарину (6,9 і 4,0% відповідно; ВР 1,77; 95% ДІ 1,03-3,04; $p=0,04$). Ця різниця в основному була зумовлена вищою частотою кровотеч з верхніх відділів шлунково-кишкового тракту при застосуванні едоксабану. Цей висновок узгоджується з результатами попередніх досліджень щодо ПрПАК [11]. Збільшення частоти значних шлунково-кишкових кровотеч з верхніх відділів шлунково-кишкового тракту відбувалося переважно у пацієнтів з гастроінтестинальним раком. Однак частота тяжких великих кровотеч (категорії 3 або 4; див. таблицю) була подібною при застосуванні едоксабану та дальтепарину.

Таким чином, у дослідженні Hokusai VTE Cancer було виявлено, що у пацієнтів з ВТЕ, асоційованим з онкологічним захворюванням, едоксабан не поступався дальтепарину щодо комбінованого впливу на результат рецидивуючої ВТЕ або великої кровотечі.

Реферативний огляд Raskob G.E. et al. Edoxaban for the Treatment of Cancer-Associated Venous Thromboembolism. N Engl J Med. 2018 Feb 15; 378(7): 615-624.

DOI: 10.1056/NEJMoa1711948.

Підготувала Анна Хиць

ЕДОКСАКОРД

ПЕРШИЙ ЕДОКСАБАН В УКРАЇНІ

30 та 60 мг



ВІЛЬНИЙ РУХ

"рідини життя"



- Профілактика інсульту та системної емболії у дорослих пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь (НФП)
- Лікування тромбозу глибоких вен (ТГВ), тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА), і профілактика рецидивів ТГВ та ТЕЛА у дорослих.

