Применение эдоксабана для лечения больных с венозными тромбоэмболиями, связанными с наличием рака: результаты рандомизированного исследования Hokusai VTE Cancer

Источник: *Raskob G.E., van Es N., Verhamme P., et al.* Edoxaban for the Treatment of Cancer-Associated Venous Thromboembolism. N Engl J Med 2018;378:615—624.

Прием эдоксабана был не менее эффективен, чем подкожные инъекции далтепарина, по влиянию на риск развития неблагоприятных исходов, включенных в основной комбинированный показатель частоты развития повторных венозных тромбоэмболий или тяжелых кровотечений. В группе эдоксабана по сравнению с группой далтепарина была меньше частота развития повторных венозных тромбоэмболий, но выше частота развития тяжелых кровотечений.

ВТЭ — венозные тромбоэмболии
ЖКТ — желудочно-кишечный тракт
МКД — межквартильный диапазон
НМГ — низкомолекулярный гепарин
ППОАК — прямые пероральные антикоагулянты
ТГВ — тромбоз глубоких вен
ЭЛА — эмболия легочной артерии

Предпосылки к проведению исследования

Венозные тромбоэмболии (ВТЭ) относят к частым осложнениям рака и его терапии [1, 2]. Лечение больных с ВТЭ, связанных с наличием рака, представляет собой трудную задачу, а риск развития повторных тромбозов и кровотечений у больных раком выше, чем у больных без рака [3]. Оба осложнения играют большую роль, так как влияют на смертность и развитие осложнений, могут взаимодействовать с лечением рака, а также приводят к увеличению частоты госпитализаций.

Результаты ранее выполненных исследований, включавших больных раком, у которых были ВТЭ, свидетельствовали о том, что частота развития повторных тромбозов была меньше при использовании низкомолекулярного гепарина (НМГ) в течение 6 мес по сравнению с приемом антагонистов витамина K, а риск развития кровотечения был сходным при использовании двух тактик лечения [4, 5]. Следовательно, в соответствии с современными клиническими рекомендациями в таких случаях считается обоснованным применение НМГ [6—8]. Однако оставалось неизвестным, в какой степени такая терапия эффективна после 6 мес лечения; кроме того, такая терапия неудобна, так как при ней требуются ежедневные подкожные инъекции, что ограничивает использование такой тактики [9, 10].

Применение прямых пероральных антикоагулянтов (ППОАК) не менее эффективно для лечения больных с ВТЭ и сопровождается менее частым развитием кровотечений, а также меньшей тяжестью кровотечений [11, 12]. Однако не была установлена эффективность и безопасность применения ППОАК по сравнению с длительным использованием НМГ для лечения больных с ВТЭ, обусловленных раком.

Цель исследования

Сравнить применение двух режимов антикоагулянтной терапии ППОАК или НМГ в течение не менее 6 мес и до 12 мес с целью проверки гипотезы об обоснованности применения антикоагулянтной терапии в течение более 6 мес.

Структура исследования

Международное многоцентровое открытое рандомизированное исследование; медиана продолжительности наблюдения в группе эдоксабана 211 дней (межквартильный диапазон — МКД от 76 до 357 дней), в группе далтепарина 184 дня (МКД от 85 до 341 дней; p=0,01).

Больные

В исследование включали взрослых больных при наличии у них остро развившегося тромбоза глубоких вен — ТГВ (как с клиническими проявлениями, так и выявленный в ходе обследования) с локализацией в подколенной, бедренной, подвздошной вене или нижней полой вене; при наличии остро развившейся эмболии легочной артерии (ЭЛА) с вовлечением сегментарных или более проксимальных легочных артерий. В соответствии с протоколом требовалось, чтобы у лечащего врача было намерение применять НМГ в течение не менее 6 мес.

Для включения в исследование у больного должно было быть подтверждение рака в активной форме или рака, диагностированного в течение предшествующих 2 лет, но за исключением базальноклеточного или плоскоклеточного рака кожи. Считалось, что у больного активная форма рака, если рак был диагностирован в течение предшествующих 6 мес, также в случае рецидива рака, местнораспространенного или метастатического рака; или в случае злокачественных гематологических заболеваний, при которых не достигнута полная ремиссия.

Вмешательство

Больных распределяли в группу применения НМГ в течение не менее 5 дней с последующим назначением эдоксабана по 60 мг 1 раз в день (группа эдоксабана) или группу подкожного введения далтепарина по 200 МЕ/кг массы тела 1 раз в день в течение 1 мес с последующим введением далтепарина по 150 мг/кг массы тела (группа далтепарина). Такая терапия продолжалась в течение не менее 6 мес и не более 12 мес.

Критерии оценки/Клинические исходы

Основной комбинированный показатель частоты развития повторных ВТЭ или тяжелых кровотечений. По-

вторные ВТЭ диагностировали при впервые развившихся ТГВ или ЭЛА с клиническими проявлениями, а также случайно впервые выявленных ТГВ или ЭЛА с вовлечением сегментарной или более проксимальной ветви легочной артерии или при развитии смертельной ЭЛА, а также в случае смерти от неустановленной причины, при которой нельзя было исключить ЭЛА как причину смерти. Случайно выявленную ЭЛА диагностировали в случаях, когда тромбоэмболия была установлена с помощью методов визуализации, применявшихся не в связи с предположением о развитии ВТЭ. Тяжелые кровотечения диагностировали по критериям Международного общества специалистов по тромбозам и гемостазу при развитии клинически явного кровотечения, которое сопровождалось снижением концентрации гемоглобина в крови на 2 г/дл или более или обусловливало необходимость переливания 2 ед. крови или более, а также развитии кровотечения в жизненно важные органы или кровотечения, приводящего к смерти.

Результаты

В целом были рандомизированы 1050 больных. В модифицированный анализ, выполненный исходя из допущения, что у всех больных применялось назначенное лечение, были включены данные о 1046 больных. Клинические исходы, включенные в основной комбинированный показатель частоты развития повторных ВТЭ или тяжелых кровотечений, в группе эдоксабана и группе далтепарина развились у 12,8 и 13,5% больных соответственно (отношение риска 0,97 при 95% ДИ от 0,70 до 1,36; p=0,006 для проверки гипотезы о том, что применение эдоксабана не менее эффективно, чем далтепарина; p=0,87 для проверки гипотезы о более высокой эффективности эдоксабана). Повторные ВТЭ в группе эдоксабана и группе далтепарина развились у 7,9 и 11,3% больных соответственно (различие по абсолютному риску достигало –3,4 при 95% ДИ от –7 до 0,2%; отношение риска 0,71 при 95% ДИ от 0,48 до 1,06; p=0,09). Тяжелые кровотечения в группе эдоксабана и группе далтепарина развились у 6,9 и 4% больных соответственно (различие по абсолютному риску 2,9% при 95% ДИ от 0,1 до 5,6%; отношение риска 1,77 при 95% от 1,03 до 3,04; p=0,04).

В целом в группе эдоксабана и группе далтепарина умерли 39,5 и 36,6% больных. Большая часть смертельных исходов была обусловлена раком; 6 больных в каждой группе умерли от причин, связанных с ВТЭ или кровотечением.

Выводы

Прием эдоксабана был не менее эффективен, чем подкожные инъекции далтепарина, по влиянию на риск развития неблагоприятных исходов, включенных в основной комбинированный показатель частоты развития повторных ВТЭ или тяжелых кровотечений. В группе эдоксабана по сравнению с группой далтепарина была меньше частота развития повторных ВТЭ, но выше частота развития тяжелых кровотечений.

Вопросы и комментарии

1. Каковы наиболее важные результаты исследования Hokusai VTE Cancer для клинической практики?

В ходе выполнения данного исследования, включавшего преимущественно больных с запущенными стадиями рака и остро развившейся ВТЭ как с клиническими проявлениями, так и случайно выявленной, были получены данные о том, что прием определенной постоянной дозы эдоксабана в течение максимально 12 мес было не менее эффективно, чем применение определенной постоянной и вводимой подкожно дозы далтепарина, по влиянию на основной комбинированный показатель частоты развития повторных ВТЭ или тяжелых кровотечений. Причем в группе эдоксабана число больных, у которых развились ВТЭ, было меньше, чем в группе далтепарина (у 7,9 и 11,3% больных соответственно; отношение риска 0,71 при 95% ДИ от 0,48 до 1,06; p=0,09), что в основном было обусловлено меньшей частотой развития ТГВ с клиническими проявлениями в группе эдоксабана. Частота развития повторных ВТЭ в течение 6 мес в группе далтепарина в ходе выполнения данного исследования достигала 8,8%, что соответствует данным, полученным при использовании далтепарина в ранее выполненных исследованиях, включавших больных раком [4, 13].

2. Чем определялась более высокая частота развития тяжелых кровотечений в группе эдоксабана по сравнению с группой далтепарина?

Частота развития тяжелых кровотечений в группе эдоксабана и группе далтепарина достигала 6,9 и 4% соответственно (отношение риска 1,77 при 95% от 1,03 до 3,04; p=0,04). Такое различие в основном было обусловлено более высокой частотой развития кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) при использовании эдоксабана. Такие данные соответствуют результатам ранее выполненных исследований по оценке эффектов применения ППОАК [11]. Следует отметить, что увеличение частоты развития кровотечений из верхних отделов ЖКТ в основном отмечается у больных, которые были включены в исследование в связи с наличием рака с локализацией в ЖКТ. Однако частота развития тяжелых кровотечений, относящихся к 3-й или 4-й категории, была сходной в группе эдоксабана и группе далтепарина. Следует отметить, что частота развития тяжелых кровотечений (3,2%) в течение 6 мес в группе далтепарина в ходе выполнения данного исследования была меньше, чем в ранее выполненных исследованиях далтепарина [4, 13].

3. Какие основные ограничения данного исследования можно выделить?

Исследование Hokusai VTE Cancer, по мнению его авторов, имело ряд недостатков. Во-первых, отсутствие слепого метода может считаться одним из таких недостатков. Следует, однако, учитывать, что назначение инъекций плацебо в такой ситуации могло быть неприемлемым. С целью уменьшения возможной систематической ошибки все неблагоприятные клинические исходы подтверждались членами комитета по утверждению клинических исходов в отсутствие информации о результатах распределения больных в группу определенной тактики. Во-вторых, число неблагоприятных исходов, включенных в основной показатель, было меньше предполагаемого. В то

же время, несмотря на такое ограничение, была установлена не меньшая эффективность применения эдоксабана по сравнению с далтепарином. В-третьих, медиана продолжительности изучаемой терапии в группе далтепарина была меньше, чем в группе эдоксабана, что могло влиять на относительную эффективность антикоагулянтной терапии. Такие различия в основном были обусловлены неудобством подкожного введения далтепарина по сравнению с приемом эдоксабана, что указывает на предпочтительность применения перорального антикоагулянта в такой ситуации. Кроме того, результаты анализа чувствительности свидетельствовали о том, что частота развития неблагоприятных исходов, развившихся у больных, данные о которых были включены в анализ, выполненный исходя из реально применявшегося лечения, была сходной с таковой по данным основного анализа. Наконец, в исследование были включены больные раком с разными характеристиками, у которых применялись различные типы цитотоксических и биологических препаратов, но размер выборки не позволял сделать определенное заключение о клинических исходах, связанных с опухолями определенных типов.

4. Каков основной вывод данного исследования?

В ходе выполнения исследования Hokusai VTE Cancer были получены данные о том, у больных с ВТЭ, обусловленных раком, прием эдоксабана не менее эффективен, чем применение далтепарина, по влиянию на комбинированный показатель частоты развития повторных ВТЭ и тяжелых кровотечений.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Timp J.F., Braekkan S.K., Versteeg H.H., Cannegieter S.C.* Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis. Blood 2013;122:1712—1723.
2. *Ay C., Pabinger I., Cohen A.T.* Cancer-associated venous thromboembolism: burden, mechanisms, and management. Thromb Haemost 2017;117:219—230.
3. *Prandoni P., Lensing A.W.A., Piccioli A., et al.* Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. Blood 2002;100:3484—3488.
4. *Lee A.Y., Levine M.N., Baker R.I., et al.* Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. N Engl J Med 2003;349:146—153.
5. *Lee A.Y.Y., Kamphuisen P.W., Meyer G., et al.* Tinzaparin vs warfarin for treatment of acute venous thromboembolism in patients with active cancer: a randomized clinical trial. JAMA 2015;314:677—686.
6. *Lyman G.H., Bohlke K., Falanga A.* American Society of Clinical Oncology. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. J Oncol Pract 2015;11:e442—e444.
7. *Farge D., Debourdeau P., Beckers M., et al.* International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. J Thromb Haemost 2013;11:56—70.
8. *Kearon C., Akl E.A., Ornelas J., et al.* Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST guideline and expert panel report. Chest 2016;149:315—352.
9. *Khorana A.A., Yannicelli D., McCrae K.R., et al.* Evaluation of US prescription pat- terns: are treatment guidelines for cancer-associated venous thromboembolism being followed? Thromb Res 2016;145:51—53.
10. *Kahn S.R., Springmann V., Schulman S., et al.* Management and adherence to VTE treatment guidelines in a national prospective cohort study in the Canadian outpatient setting: the Recovery Study. Thromb Haemost 2012;108:493—498.
11. *van Es N., Coppens M., Schulman S., et al.* Direct oral anticoagulants compared with vitamin K antagonists for acute venous thromboembolism: evidence from phase 3 trials. Blood 2014;124:1968—1975.
12. *Bleker S.M.A., Brekelmans M.P.A., Eerenberg E.S., et al.* Clinical impact of major bleeding in patients with venous thromboembolism treated with factor Xa inhibitors or vitamin K antagonists: an individual patient data meta-analysis. Thromb Haemost 2017;117:1944—1951.
13. *Francis C.W., Kessler C.M., Goldhaber S.Z., et al.* Treatment of venous thromboembolism in cancer patients with dalteparin for up to 12 months: the DALTECAN Study. J Thromb Haemost 2015;13:1028—1035.