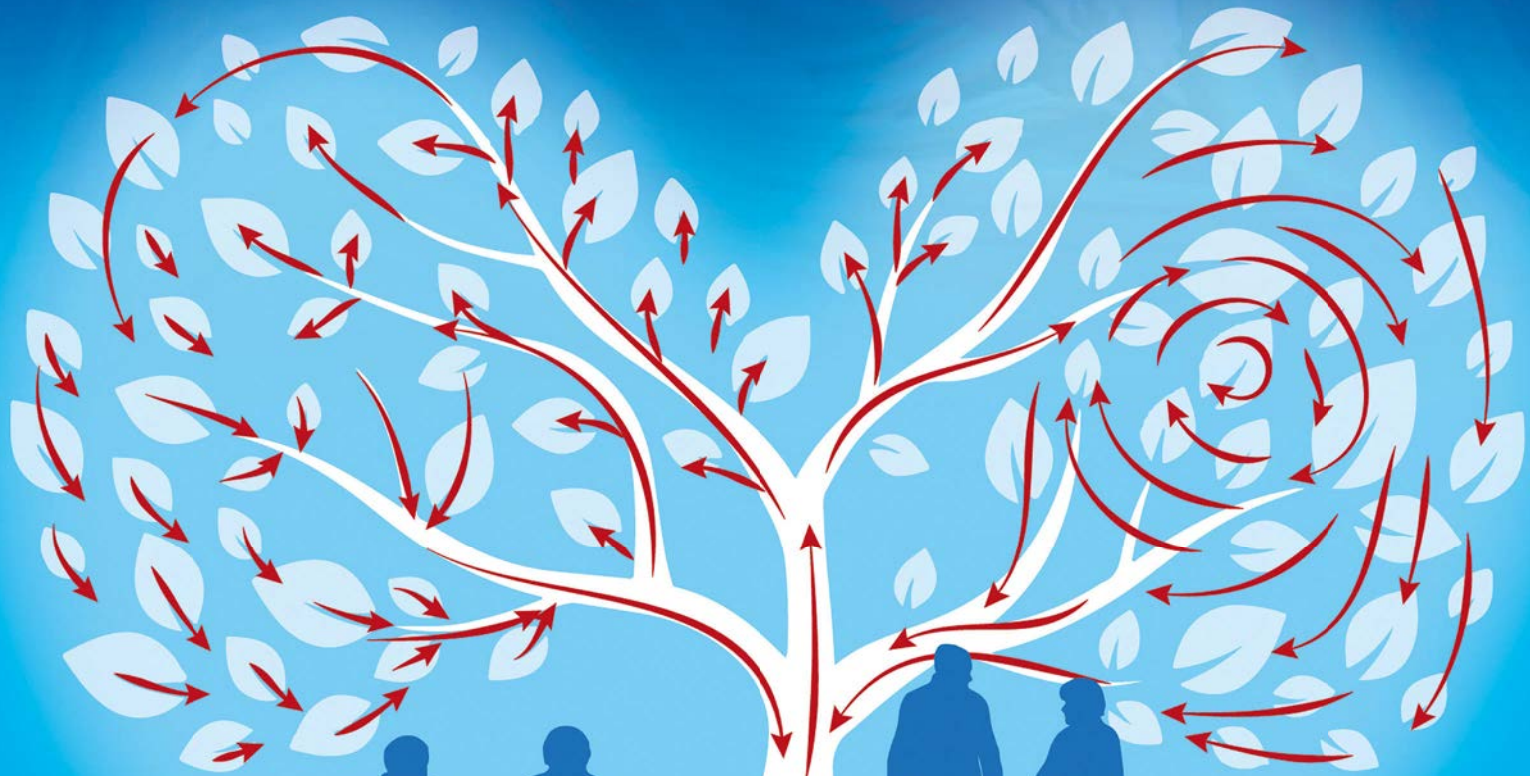


ЕДОКСАКОРД

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.



Ефективність едоксабану за тривалої вторинної профілактики інсульту

Едоксабан є представником групи прямих оральних антикоагулянтів (ПОАК), які широко застосовують для профілактики інсульту в пацієнтів із неклапанною фібриляцією передсердь (ФП). Пропонуємо до вашої уваги огляд статті I. Scala et al. «Prolonged secondary stroke prevention with edoxaban: a long-term follow-up of the SATES study», опублікованої у виданні Brain Sci (2023; 13: 1541), яка присвячена вивченню довгострокової ефективності й безпеки застосування едоксабану, а також прихильності пацієнтів до терапії цим препаратом протягом тривалого періоду.

Ішемічний інсульт є основною причиною смертності та тривалої втрати працездатності у всьому світі (Feigin et al., 2017). Хоча в основі ішемічного інсульту може лежати декілька патогенетичних механізмів, останніми роками одну з провідних ролей відіграє серцева емболія (Adams et al., 1993; Spence, 2018). Крім того, кардіоемболічному інсульту притаманний гірший прогноз (Escudero-Martinez et al., 2023). Серед численних захворювань серця, пов'язаних із церебральною емболією, зокрема ФП є найпоширенішою, на неї припадає близько 15% усіх інсультів у світі (Escudero-Martinez et al., 2023). На думку R.B. Schnabel et al. (2015), у зв'язку зі світовою тенденцією прогресування старіння населення, ця поширеність найближчими роками зростатиме, адже ФП є залежним від віку захворюванням.

Нині терапією першої лінії для пацієнтів із неклапанною ФП є препарати групи ПОАК (Carnicelli et al., 2022), оскільки ці антикоагулянти безпечніші та ефективніші для вторинної профілактики інсульту, ніж антагоністи вітаміну К. Основним обмеженням щодо терапії ПОАК є відносно недавній час їх появи на ринку і, як наслідок, обмежена

кількість доказів щодо тривалого спостереження. Власне, недостатність даних позначається на ефективності терапії літніх пацієнтів (≥80 років), оскільки через застереження щодо ризику кровотечі цій популяції помилково призначають недостатні дози або невідповідну антитромботичну терапію (Tutuncu et al., 2022; Antoniazzi et al., 2019).

Едоксабан схвалений Управлінням із контролю за якістю харчових продуктів і лікарських засобів США (FDA) менш ніж 10 років тому. Результати дослідження SATES підтвердили, що лікування едоксабаном (60 мг), розпочате протягом п'яти днів після початку інсульту, є безпечним щодо ризику кровотечі впродовж 90 днів і розвитку геморагічних трансформацій ішемічного ураження головного мозку впродовж першого тижня після цереброваскулярної події (Frisullo et al., 2021).

Базуючись на даних цього дослідження, I. Scala et al. (2023) поставили за мету вивчити результати довгострокової безпеки та ефективності лікування едоксабаном у пацієнтів згаданої вікової когорти.

Первинною кінцевою точкою була оцінка тривалої (>3 років) безпеки застосування едоксабану для вторинної профілактики інсульту і пацієнтів із ФП, яку визначали на підставі частоти сильних кровотеч.

Автори мали на меті оцінити довгострокову ефективність едоксабану, аналізуючи частоту рецидивів інсульту та інших тромбоемболічних подій. Також досліджували тривалу безперервність терапії едоксабаном та причини, які призвели до призупинення лікування або зменшення дози призначеного препарату.

Матеріали та методи дослідження

Зі 75 пацієнтів, які увійшли до дослідження SATES, 63 з інсультом легкого та середнього ступенів тяжкості продовжили участь у спостереженні (середній вік учасників – 81 рік, віковий діапазон – 73,5–88,0 років) (Frisullo et al., 2021).

Вчені вивчали безпеку раннього початку (протягом п'яти днів після появи симптомів) антикоагулянтної терапії едоксабаном (60 мг) у пацієнтів із гострим ішемічним інсультом.

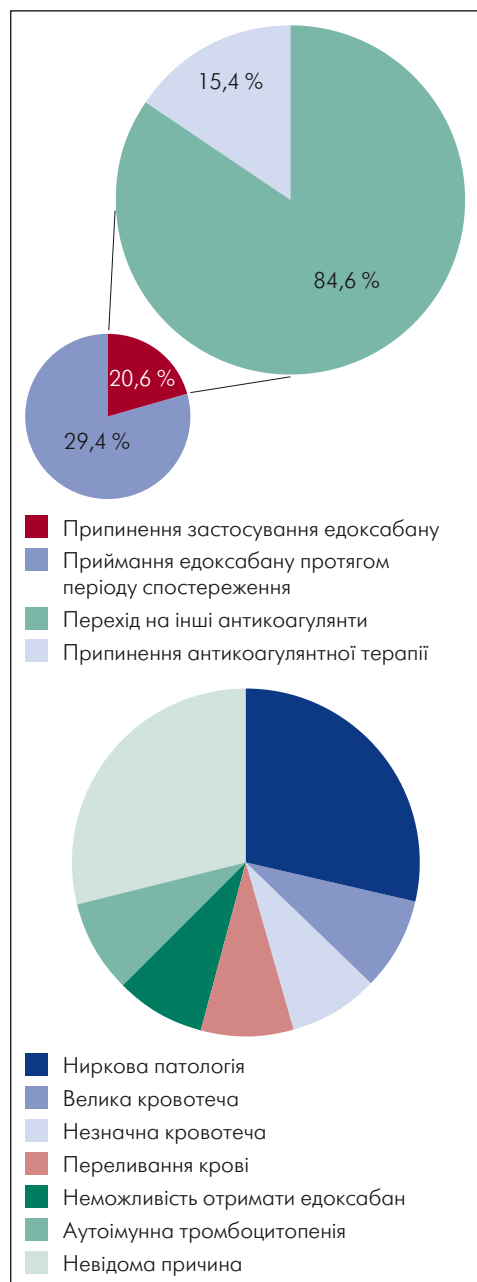


Рис. 1. Графічне зображення частки пацієнтів, які продовжували терапію едоксабаном протягом періоду спостереження і тих, хто припинив приймати препарат (з урахуванням переходу на інші антикоагулянти або припинення антикоагулянтної терапії) (А); причини переходу на інші антикоагулянти та їх частота (Б)

Адаптовано за I. Scala et al. Prolonged secondary stroke prevention with edoxaban: a long-term follow-up of the SATES study. Brain Sci. 2023. Vol. 13. P. 1541.

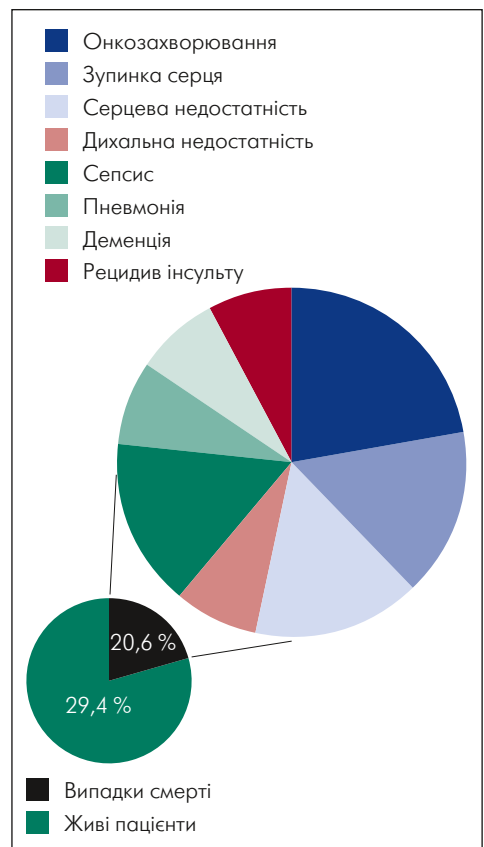


Рис. 2. Частота причин смерті в досліджуваній вибірці

Адаптовано за I. Scala et al. Prolonged secondary stroke prevention with edoxaban: a long-term follow-up of the SATES study. Brain Sci. 2023. Vol. 13. P. 1541.

Результати дослідження

Тромболізис було виконано 39,7% пацієнтам досліджуваної популяції, механічну тромбектомію – 25,7%. Серед чинників ризику серцево-судинних захворювань у цій популяції найпоширенішим було визначено артеріальну гіпертензію (44 із 63; 69,8%) і дисліпідемію (15 із 63; 23,8%).

Середній показник за шкалою оцінювання ризику інсульту й системної тромбоемболії у пацієнтів із ФП (CHA2DS2-VASC) становив 5,0 балів, а середній показник за шкалою оцінювання ризику кровотеч (HAS-BLED) – 3,0 бали, що свідчить про помірно високий ризик кардіоемболічного інсульту та високий ризик кровотечі у пацієнтів згаданої групи.

Відомо, що серед 50 пацієнтів, які отримували терапію едоксабаном протягом періоду спостереження, 12 осіб (24,0%) приймали препарат у низькій дозі (30 мг), основними причинами зниження дозування були маса тіла <60 кг і нефропатія. Понад три чверті досліджуваної популяції підтримували терапію едоксабаном упродовж усього періоду досліджування (79,4%). Серед 13 пацієнтів, які не приймали едоксабану, двоє припинили будь-який тип антикоагулянтної терапії, тоді як 11 (84,6%) перейшли на інші антикоагулянти (63,6% – на інші ПОАК, 27,3% – на еноксапарин і 9,1% – на антагоністи вітаміну К). Основними причинами зміни антикоагулянтів були патологія нирок (27,3%), виникнення сильних кровотеч (9,1%), тяжка анемія, що потребувала переливання крові (9,1%), незначні кровотечі (9,1%) та аутоімунна тромбоцитопенія (9,1%). Одна пацієнтка (9,1%) перейшла на дабігатран через неможливість отримувати едоксабан, тоді як для трьох учасників (27,3%) невідома причина переходу на антикоагулянт. Двоє осіб перервали антикоагулянтну терапію з невідомої причини, це не було пов'язано з кінцевою подією (серйозними кровотечами). Загалом <5% пацієнтів цієї когорти (4,76%) припинили лікування едоксабаном через досягнення безпечної результату і жоден – через недостатню ефективність (рис. 1).

Безпека терапії едоксабаном

За результатами дослідження, лише одна пацієнтка (1,6%) мала сильну кровотечу, що потребувало переливання крові. Ні в кого не виявлено летальної кровотечі чи внутрішньочерепного крововиливу. Отже, частота великих кровотеч у популяції пацієнтів, які приймали едоксабан, становила 0,4%. Ще одному пацієнту було виконано переливання крові з приводу тяжкої анемії, пов'язаної із септичним станом (3,2%). Незначні кровотечі зафіксовано у 28,6% пацієнтів: переважно кровотечі ясен (9,5%) або ректальної (6,4%), менша частка пацієнтів мала носові кровотечі (1,6%), кровотечі з уретри (4,8%) або масивні синці (4,8%). Тобто частота незначних кровотеч у досліджуваній популяції, яка приймала едоксабан, становила 6,4%.

Як зазначають дослідники, троє пацієнтів припинили приймання едоксабану з міркувань безпеки (3 із 63; 4,8%): два випадки – через епізод великої кровотечі та повторні кровотечі з уретри; один – переливання крові через анемію, пов'язану із сепсисом.

Понад половину пацієнтів було госпіталізовано протягом періоду спостереження (34 із 63; 54,0%), а 10 із 34 – госпіталізовано двічі або частіше (10 із 63; 15,9%), що призвело до 44 епізодів госпіталізації впродовж періоду спостереження. Причини госпіталізації були неоднорідними; найчастішою були ортопедичні захворювання (7 із 44; 15,9%), потім пневмонія (5 із 44; 11,4%), медичні процедури, пов'язані з онкозахворюваннями (5 із 44; 11,4%), інфекційні захворювання (4 із 44; 9,1%). Лише троє пацієнтів (3 із 44; 6,8%) були госпіталізовані через тромбоемболічні події: двоє (2 із 44; 4,5%) через рецидив інсульту та один (1 із 44; 2,3%) через інфаркт міокарда.

Ефективність едоксабану

У п'яти пацієнтів (5 із 63; 7,9%) упродовж періоду спостереження сталися випадки тромбозу (у двох були повторні інсульти, ще у двох – транзиторна ішемічна атака [ТІА], в одній пацієнтки – інфаркт міокарда).

Смертність у цій когорти становила 20,6%. Найчастішою причиною смерті були онкозахворювання (23,1%), а також серцева недостатність (15,4%), зупинка серця з невідомої причини (15,4%) і сепсис (15,4%). Лише один пацієнт (7,7%) помер від рецидиву інсульту. Загалом серцево-судинні події стали причиною смерті 7,9% (5 із 63) пацієнтів (рис. 2).

Порівняння низькодозової та стандартної терапії едоксабаном

На підставі даних 50 пацієнтів, які підтримували терапію едоксабаном протягом тривалого періоду спостереження у стандартній дозі (60 мг) та в низькій (30 мг), за результатами аналізу кінцевих подій, лише для ТІА спостерігалася тенденція збільшення частоти в групі низьких доз (без досягнення статистичної значущості; $p=0,054$). Частота інших кінцевих подій суттєво не відрізнялася між групами.

Порівняння даних короткострокової та довгострокової ефективності й безпеки едоксабану

Порівнюючи дані ефективності та безпеки попереднього дослідження SATES і за згаданого довгострокового спостереження, частота як великих (10,7 проти 0,4%), так і незначних кровотеч (58,7 проти 6,4%) була вищою впродовж короткострокового періоду спостереження. З іншого боку, річна частота тромбоемболічних подій була дещо вищою за даними довгострокового спостереження.

Обговорення

I. Scala et al. дійшли висновку, що терапія едоксабаном є безпечною та ефективною в довгостроковій перспективі, препарат добре переноситься літніми пацієнтами з неклапанною ФП і попереднім ішемічним інсультом. Дані аналізу даних безпеки засвідчили, що частота великих кровотеч у досліджуваній когорти осіб була нижчою, ніж в іншому дослідженні едоксабану, ENGAGE-TIMI 48, у межах якого виявлено річну частоту таких подій 2,75% у пацієнтів, які приймали високу дозу едоксабану, та 1,61% у пацієнтів, які отримували низькодозову терапію едоксабаном (Giugliano et al., 2013).

Ще в одному обсерваційному дослідженні, у якому аналізували первинну профілактику інсульту за допомогою едоксабану в популяції пацієнтів із неклапанною ФП, виявлено річну частоту великих кровотеч 2,32% (Lee et al., 2018). В іншому обсерваційному дослідженні річна частота великих кровотеч становила 1,12% (De Caterina et al., 2021). Річна частота незначних кровотеч, за даними дослідження I. Scala et al., становила 6,4%, тобто була в межах діапазону – від 3,52% (для низької дози едоксабану) до 7,23% (Giugliano et al., 2013; Grynoprez et al., 2023).

Щодо результатів ефективності застосування едоксабану, то частота тромбоемболічних подій у цьому дослідженні була дещо вищою, ніж у R.P. Giugliano et al. (2013) та за даними програми ETNA-AF, але нижчою, ніж у дослідженні S.R. Lee et al. (2018) (De Caterina et al., 2021).

У цьому дослідженні лише 20,6% пацієнтів припинили терапію едоксабаном упродовж періоду спостереження, що тривав понад три роки, тобто продемонстровано оптимальний ступінь прихильності до лікування. Такий результат підтверджує попередні дані, що приймання ПОАК раз на добу підвищує прихильність до антикоагулянтної терапії, особливо в популяції пацієнтів літнього віку (Barcellona et al., 2021). Крім того, кращий комплаєнс мали пацієнти, які приймали едоксабан, порівняно з тими, хто застосовував інші ПОАК (Grynoprez et al., 2022; Aigami et al., 2023).

Висновки

Підсумовуючи, I. Scala et al. зазначають, що отримані результати підтверджують ефективність і безпеку застосування едоксабану, а також його хорошу переносимість у літніх пацієнтів із неклапанною ФП і попереднім ішемічним інсультом. Однак необхідні подальші проспективні багатоцентрові дослідження з більшою вибіркою, щоб підтвердити результати, отримані в цьому дослідженні.

Підготувала Ольга Загора