

Едоксабан в онкологічних пацієнтів з ізольованим дистальним тромбозом глибоких вен

Результати дослідження ONCO DVT

Тромбоз глибоких вен (ТГВ) є однією з найпоширеніших причин смерті й інвалідизації пацієнтів з онкологічними захворюваннями. За різними даними, ТГВ виявляють у 4–20% хворих на рак. При цьому ізольований дистальний ТГВ становить половину всіх випадків венозних тромбоемболій (ВТЕ) у цих пацієнтів. На сьогодні оптимальна тактика ведення хворих на рак з ізольованим дистальним ТГВ, зокрема тривалість антикоагулянтної терапії, залишається не визначеною. Раніше таких пацієнтів часто виключали з клінічних досліджень. Для вивчення цієї проблеми проведено дослідження ONCO DVT, метою якого було порівняння ефективності різної тривалості антикоагулянтної терапії у пацієнтів з раком та ізольованим дистальним ТГВ.

ВТЕ характеризується тривалим ризиком рецидиву. Профілактика рецидиву за допомогою антикоагулянтної терапії має важливе значення для пацієнтів цього профілю [1]. Ізольований дистальний ТГВ є поширеним проявом ТГВ і за сучасними даними становить близько половини всіх діагнозів ТГВ [2]. Чинні міжнародні настанови слабо рекомендують антикоагулянтну терапію пацієнтам з важкими симптомами або з факторами ризику прогресування тромбозу, включаючи рак, а також терапію довше 3 місяців для пацієнтів з ізольованим дистальним ТГВ при активному раку [3, 4].

Онкологічне захворювання є сильним фактором ризику розвитку ВТЕ [5]. Останнім часом у діагностиці та лікуванні онкологічної патології відбувається значний прогрес, що відобразилося на тривалості життя пацієнтів онкологічного профілю. Отже, ВТЕ під час менеджменту онкологічних пацієнтів стає більш клінічно значущою з погляду кардіоонкології [6].

Незважаючи на відносно високу частоту ізольованого дистального ТГВ у пацієнтів з онкологічними захворюваннями [8–10], з попередніх клінічних досліджень із оцінювання ізольованого дистального ТГВ виключали онкологічних хворих [11–13], що призвело до невизначеності оптимальних стратегій ведення, включаючи тривалість антикоагулянтної терапії та підтипи дистального ТГВ [14]. Однак у попередньому обсерваційному дослідженні показано, що онкологічні пацієнти з ізольованим дистальним ТГВ зазвичай отримували антикоагулянтну терапію обмеженої тривалості та мали відносно високий ризик рецидиву ВТЕ після її припинення [15]. Це свідчить, що такі пацієнти можуть отримати користь від тривалої антикоагулянтної терапії. Оскільки рандомізовані клінічні дослідження з цього питання відсутні, проведено дослідження ONCO DVT, метою якого було порівняти лікування різної тривалості

пероральним інгібітором фактора Ха едоксабаном ізольованого дистального ТГВ у пацієнтів онкологічного профілю.

Метою

Дослідження ONCO DVT ініційовано дослідниками як рандомізоване відкрите багаточентрове сліпе клінічне дослідження у 60 установах Японії. У ньому порівнювали 12-місячне та 3-місячне лікування едоксабаном онкологічних пацієнтів з ізольованим дистальним ТГВ [16]. До дослідження були включені дорослі пацієнти з активним раком, у яких вперше діагностовано ізольований дистальний ТГВ, підтверджений за допомогою ультразвукового дослідження.

Активний рак визначався як рак, що відповідає одному з таких критеріїв: вперше діагностований рак протягом 6 місяців після рандомізації; рак, лікування (хірургічне втручання, хіміотерапія, променева терапія тощо) якого проведене протягом 6 місяців після рандомізації; лікування раку (хірургічне втручання, хіміотерапія, променева терапія тощо) під час дослідження; рецидив, місцева інвазія або віддалена метастази; відсутність повної ремісії при злоякісних новоутвореннях кровоотворної системи [16].

Основними критеріями виключення були отримання антикоагулянтної терапії на момент встановлення діагнозу, наявність протипоказань до застосування едоксабану, тромбоемболія легеневої артерії (ТЕЛА) та прогнозована тривалість життя за оцінками лікарів ≤ 3 місяців.

Рандомізація та лікування

Пацієнти, які відповідали критеріям участі, були рандомізовані у співвідношенні 1:1 до груп 12-місячного лікування едоксабаном або 3-місячного лікування едоксабаном. Едоксабан призначали перорально у фіксованій дозі 60 мг 1 раз на добу, а також у нижчій дозі (30 мг 1 раз на добу) пацієнтам

з кліренсом креатиніну від 30 до 50 мл/хв, або масою тіла ≤ 60 кг, або тим, хто отримував супутнє лікування потужними інгібіторами Р-глікопротеїнів.

Обов'язкові контрольні візити були заплановані через 3 та 12 місяців із додатковими оцінками для рутинної клінічної допомоги у разі необхідності. Під час візиту через 3 місяці після встановлення діагнозу (між 61-м і 119-м днем) у групі 3-місячного лікування едоксабаном прийом цього препарату було припинено, тоді як у групі 12-місячного лікування едоксабаном – продовжено. Протягом періоду подальшого спостереження оцінювали антикоагулянтний статус, включаючи припинення та початок лікування едоксабаном. Тривала відміна едоксабану визначалася як відміна едоксабану відповідно до протоколу дослідження або тривалістю понад 14 днів з будь-якої причини.

Первинні та вторинні кінцеві точки

Первинною кінцевою точкою була обрана симптоматична рецидивуюча ВТЕ або смерть від ВТЕ через 12 місяців. Симптоматична рецидивуюча ВТЕ визначалася як поява чи погіршення симптомів ТЕЛА або ТГВ, а також нові тромби, виявлені при візуалізаційних дослідженнях, чи тромби, стан яких з часом погіршився порівняно з останнім отриманим результатом. Смерть, пов'язана з ВТЕ, була діагностована на розтині, настала після клінічно тяжкої ТЕЛА або не була пов'язана з іншими причинами, крім ТЕЛА.

Основною вторинною кінцевою точкою була визнана велика кровотеча через 12 місяців. Велика кровотеча визначалася відповідно до критеріїв Міжнародного товариства з тромбозу та гемостазу (ISTH), які включали фатальну кровотечу, симптоматичну кровотечу в критичній ділянці або органі та кровотечу, що спричинила зниження рівня гемоглобіну щонайменше на 2 г/дл чи призвела до переливання щонайменше 2 одиниць цільної крові або еритроцитарної маси [17].

Іншими вторинними кінцевими точками були симптоматичні рецидиви ВТЕ, випадки смерті, пов'язані з ВТЕ, нові або погіршені результати щодо оцінки тромбів на будь-яких візуалізаційних дослідженнях без будь-яких симптомів під час спостереження, усі клінічно значущі кровотечі та випадки смерті від усіх причин через 12 місяців.

Результати

З 1 квітня 2019 по 30 червня 2022 року загалом було виконано скринінг та включено у дослідження 601 пацієнта. Середній вік учасників дослідження становив 70,8 року, 28% пацієнтів були чоловіками, а 20% мали симптоми ТГВ на початку дослідження. Найпоширенішим типом раку був гінекологічний рак (28%), за ним – рак легені (11%) і товстої кишки (10%).

Лікування едоксабаном

Медіана тривалості прийому едоксабану становила 92 (74–104) дні у групі 3-місячного лікування та 365 (131–365) днів у групі 12-місячного лікування едоксабаном. Кумулятивна 120-денна частота випадків тривалого припинення прийому едоксабану становила 20,6% у групі 12-місячного лікування едоксабаном та 86,3% – 3-місячного (рис. 1). Із 305 пацієнтів у групі 3-місячного лікування едоксабаном 46 (15%) передчасно припинили прийом препарату протягом 60 днів і 49 (16%) продовжили прийом едоксабану понад 120 днів. Найпоширенішими причинами тривалої відміни едоксабану в групі 12-місячного лікування були кровотечі (26%) та прогресування

раку (25%), тоді як у групі 3-місячного лікування едоксабаном відміна препарату була пов'язана з порушенням протоколу (78%).

Первинна кінцева точка

Первинна кінцева точка (симптоматична рецидивуюча ВТЕ або пов'язана з ВТЕ смерть) зафіксована у 3 (1,0%) із 296 пацієнтів у групі 12-місячного лікування едоксабаном і 22 (7,2%) із 305 пацієнтів у групі 3-місячного лікування едоксабаном (відношення шансів – ВШ – 0,13; 95% довірчий інтервал – ДІ – 0,03–0,44; табл.). Випадків смерті, пов'язаної з ВТЕ, в обох групах не було. Симптоматична рецидивуюча ВТЕ складалася з 3 епізодів ТЕЛА, включаючи 2 епізоди ТЕЛА з гіпоксією, і 22 – ТГВ, включаючи 7 проксимальних ТГВ і 14 ізольованих дистальних ТГВ. Із 22 пацієнтів з симптоматичною рецидивуючою ВТЕ у групі 3-місячного лікування едоксабаном у 13 (59%) розвинувся рецидив у вигляді ізольованого дистального ТГВ. Час до настання первинної кінцевої точки показано на рисунку 2.

Вторинні кінцеві точки

Основна вторинна кінцева точка – велика кровотеча – виникла у 28 (9,5%) із 296 пацієнтів у групі 12-місячного лікування едоксабаном та 22 (7,2%) із 305 пацієнтів у групі 3-місячного лікування едоксабаном (відношення ризиків – ВР – 1,34; 95% ДІ 0,75–2,41; табл.). Найчастішою локалізацією великих кровотеч був нижній відділ шлунково-кишкового тракту (48%); переважна більшість (78%) великих кровотеч належала до 2 ступеня тяжкості.

Частота досягнення інших вторинних кінцевих точок в обох групах наведена в таблиці. Нові або погіршені результати візуалізаційних досліджень щодо оцінки тромбів без будь-яких симптомів під час спостереження виявлено у 23 (7,8%) пацієнтів у групі 12-місячного застосування едоксабану та 46 (15%) у групі 3-місячного застосування едоксабану (ВР 0,47; 95% ДІ 0,28–0,80). Усі клінічно значущі кровотечі виникли у 53 (18%) пацієнтів групи 12-місячного лікування едоксабаном та 41 (13%) групи 3-місячного лікування едоксабаном (ВР 1,40; 95% ДІ 0,90–2,19).

Смерть від усіх зазначених вище причин зафіксована у 66 (22%) пацієнтів у групі 12-місячного лікування едоксабаном і 77 (25%) у групі 3-місячного лікування едоксабаном (ВР 0,85; 95% ДІ 0,58–1,24). Пацієнти з симптоматичною рецидивуючою ВТЕ протягом періоду спостереження мали вищий рівень смертності від усіх причин, ніж пацієнти без неї (з симптоматичною рецидивуючою ВТЕ 32% і без симптоматичної рецидивуючої ВТЕ 23%).

Висновки

У дослідженні ONCO DVT, в якому брали участь пацієнти з ізольованим дистальним ТГВ на тлі активного онкологічного процесу, 12-місячне лікування едоксабаном було ефективнішим порівняно з 3-місячним лікуванням едоксабаном щодо комбінованої кінцевої точки симптоматичної рецидивуючої ВТЕ або смерті, пов'язаної з ВТЕ.

Таким чином, результати цього дослідження свідчать, що у пацієнтів з раком та ізольованим дистальним ТГВ триваліша (12-місячна порівняно з 3-місячною) антикоагулянтна терапія едоксабаном асоціюється зі зниженням ризику симптоматичного рецидиву ВТЕ без істотного підвищення ризику виникнення великих кровотеч.

Список літератури знаходиться в редакції.

Реферативний огляд Yamashita Y. et al. Edoxaban for 12 Months Versus 3 Months in Patients With Cancer With Isolated Distal Deep Vein Thrombosis (ONCO DVT Study): An Open-Label, Multicenter, Randomized Clinical Trial. *Circulation*. 2023 Nov 21; 148(21): 1665–1676. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.123.066360.

Підготувала Анна Сочнева

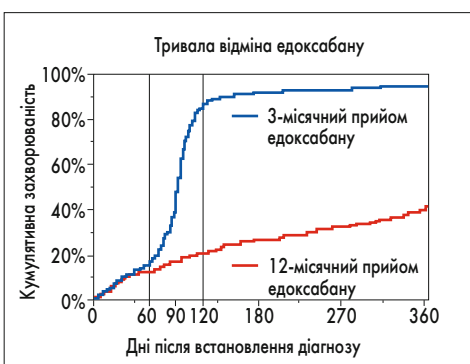


Рис. 1. Криві Каплана – Меєра для тривалої відміни едоксабану

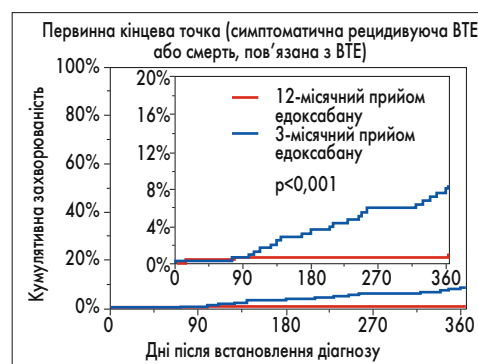


Рис. 2. Криві Каплана – Меєра для первинної кінцевої точки

Таблиця. Клінічні результати через 12 місяців

| Категорія | 12-місячний прийом едоксабану (n=296) | 3-місячний прийом едоксабану (n=305) | ВШ (95%) |
|--|---------------------------------------|--------------------------------------|------------------|
| Первинна кінцева точка | | | |
| Симптоматична рецидивуюча ВТЕ або смерть, пов'язана з ВТЕ, кількість випадків (%) | 3 (1,0) | 22 (7,2) | 0,13 (0,03–0,44) |
| Основна вторинна кінцева точка | | | |
| Значні кровотечі, кількість випадків (%) | 28 (9,5) | 22 (7,2) | 1,34 (0,75–2,41) |
| Інші вторинні кінцеві точки | | | |
| Симптоматичні рецидиви ВТЕ, кількість випадків (%) | 3 (1,0) | 22 (7,2) | 0,13 (0,03–0,44) |
| Пов'язані з ВТЕ випадки смерті, кількість (%) | 0 (0) | 0 (0) | – |
| Нові або погіршені зображення тромбу на будь-яких візуалізаційних тестах під час спостереження без жодних симптомів, кількість (%) | 23 (7,8) | 46 (15,0) | 0,47 (0,28–0,80) |
| Всі клінічно значущі кровотечі, кількість епізодів (%) | 53 (18) | 41 (13) | 1,40 (0,90–2,19) |
| Клінічно значущі незначущі кровотечі, кількість епізодів (%) | 28 (9,5) | 22 (7,2) | 1,34 (0,75–2,41) |
| Смерть від усіх причин, кількість випадків (%) | 66 (22) | 77 (25) | 0,85 (0,58–1,24) |

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.

