

ІНФОРМАЦІЯ

РЕЗОЛЮЦІЯ

експертної ради щодо питання покращення прогнозу лікування пацієнтів із захворюванням периферичних артерій

1 лютого 2019 р.

RESOLUTION

expert council on improving the prognosis of treatment for patients with peripheral arterial disease

February 1, 2019.

Модератори робочої групи:

Нікульников П. І. (Київ); Ратушнюк А. В. (Київ); Пархоменко О. М. (Київ)

Робоча група:

Галига Т. М. (Київ); Гудз І. М. (Івано-Франківськ); Гупало Ю. М. (Київ); Данилець А. О. (Київ); Кобза І. І. (Львів); Ніконенко А. О. (Запоріжжя); Ніконенко О. С. (Запоріжжя); Орел Ю. Г. (Львів); Роговський В. М. (Київ); Сергеев О. О. (Дніпро); Скупий О. М. (Вінниця); Смірнов О. Б. (Одеса); Спірін Ю. С. (Херсон); Хребтій Я. В. (Вінниця); Чернуха Л. М. (Київ); Черняк В. А. (Київ); Чехлов М. В. (Одеса); Швед О. Е. (Київ)

Традиційно під поняттям «захворювання периферичних артерій» (ЗПА) розуміють порушення артеріального кровопостачання нижніх кінцівок, проте у більш широкому розумінні збірний термін ЗПА об'єднує ураження будь-яких артерій організму окрім коронарних і аорти. Деякі автори також окремо розглядають ураження внутрішньочерепних судин [1, 11]. В Україні загальноживаною є класифікація діагнозів згідно з МКХ-10, яка відображає патогенетичну основу ЗПА. У переважній більшості спостережень причиною ЗПА є атеросклероз.

Атеросклероз – одне із найбільш поширених хронічних прогресуючих захворювань. Так, атеросклероз артерій нижніх кінцівок визначається у 10-20% людей старшого віку, хоча симптоми переміжної кульгавості проявляються лише у одного з 10 таких пацієнтів. Атеросклероз сонних артерій з помірним (більше 50% – 70%) стенозом зустрічається у 4,2% дорослих людей, зі значним (більше 70%) стенозом – у 1,7% дорослих, а в популяції віком старше 70 років – у 6,9% жінок і у 12,5% чоловіків [2, 5, 6, 8, 10 – 12, 14].

Небезпека атеросклерозу полягає у системному характері ураження судин та високому ризику серцево-судинних ускладнень, таких як інфаркт міокарда та інсульт, а також ризику ішемічних подій із кінцівкою, що призводять до інвалідизації та смерті пацієнта. За даними дослідження Н. Reinecke і співавторів, протягом 12 місяців після критичної ішемії кінцівки померло 16% пацієнтів категорії 1 за Rutherford і 35% пацієнтів категорії 6 за Rutherford на фоні звичайного лікування (що в 65% випадків передбачало реваскуляризацію) [13]. Протягом 4-х років серед пацієнтів з переміжною кульгавістю категорій 1-3, 4, 5 та

6 за Rutherford сукупний показник смертності та ампутації складає 21,4%, 42,1%, 66,1% та 85,7% відповідно, навіть на фоні стандартної терапії [15].

Таким чином, незважаючи на традиційне лікування із використанням антитромбоцитарних препаратів, ризик розвитку ішемічних подій у пацієнтів із ЗПА залишається неприйнятно високим.

З огляду на те, що у формуванні артеріального тромбу на тлі атеросклеротичного ураження судини задіяні агрегація тромбоцитів і активація факторів коагуляції, обґрунтованим є посилення терапії шляхом впливу на обидва механізми тромбоутворення [9]. Цей принципово новий підхід до профілактики ускладнень атеротромбозу був вивчений в найбільшому дослідженні у пацієнтів із атеросклерозом, яке включало 27 395 пацієнтів – COMPASS [7]. У дослідженні COMPASS порівнювалися три режими антитромботичної терапії: ацетилсаліцилова кислота в дозі 100 мг 1 раз на добу, ривароксабан в дозі 5 мг 2 рази на добу і комбінація ривароксабану в дозі 2,5 мг 2 рази на добу з АСК у дозі 100 мг 1 раз на добу.

В аналіз підгрупи пацієнтів з ЗПА увійшли пацієнти:

- що перенесли операцію аорто-стегнового шунтування, операцію шунтування судини кінцівки або черезшкірну транслюмінальну ангіопластику, реваскуляризацію клубової або пахової артерії;
- що перенесли ампутацію кінцівки внаслідок захворювання артеріальних судин;
- із переміжною кульгавістю з АВІ менше 0,90 або значним стенозом периферичної артерії (більше 50%);
- що перенесли реваскуляризацію сонної артерії (наприклад, ендартеректомію, стентування) або із безсимп-

томним (тобто за відсутності іпсилатерального інсульту або транзиторної ішемічної атаки за останні 6 місяців) стенозом сонної артерії $\geq 50\%$ [7].

Аналіз дослідження у популяції пацієнтів із ЗПА показав, що терапія ривароксабаном в вазопротекторній дозі 2,5 мг 2 рази на добу в комбінації з аспірином у дозі 100 мг 1 раз на добу дозволяє знизити відносний ризик серцево-судинної смерті, інфаркту міокарда, інсульту на 28%, а також відносний ризик несприятливих ішемічних подій з кінцівкою на 46% і ампутацій на 70% в порівнянні з монотерапією аспірином (кількість пацієнтів у наведених групах порівняння – 4 996) [4].

Частота великих кровотеч була низькою, хоча значимо вищою у групі комбінованої терапії (3%) в порівнянні з монотерапією АСК (2%). Статистично значущих відмінностей за частотою кровотеч зі смертельними наслідками, внутрішньочерепних крововиливів або кровотеч в життєво важливі органи між групами не спостерігалось [4].

Додатковий аналіз, проведений у підгрупі пацієнтів, що перенесли тяжку ішемію кінцівки, ревазуляризацію або ампутацію, довів перевагу застосування комбінації вазопротекторної дози ривароксабану разом із аспірином [3]. В групі комбінованої терапії після несприятливої події із кінцівкою частота подій смерті та частота сукупності серйозних серцево-судинних подій і великих ампутацій достовірно не підвищувалися, в той час як в групі застосування лише антитромбоцитарної терапії частота подій смерті та частота сукупності серйозних серцево-судинних подій і великих ампутацій після серйозної несприятливої події з кінцівкою були вищими у 6 та у 10 разів відповідно (відношення ризиків (ВР) = 5,97, $p = 0,0001$ та ВР = 10,24, $p < 0,0001$ відповідно), у порівнянні із частотами подій, що трапились в період від рандомізації до часу настання події або до кінця спостереження.

На теперішній час ривароксабан – єдиний сучасний пероральний антикоагулянт, який вивчений як засіб профілактики серцево-судинних подій у пацієнтів із ЗПА.

В результаті обговорення результатів дослідження COMPASS експерти дійшли згоди, що впровадження схеми терапії вазопротекторною дозою ривароксабану (2,5 мг два рази на добу) на додачу до малих доз АСК може забезпечити істотне поліпшення прогнозу у таких категорій пацієнтів з периферичним атеросклерозом:

- пацієнти після ішемічної події з кінцівкою, в тому числі пацієнти, яким проведена ревазуляризація (як пряма відкрита, так і ендovasкулярні втручання) або ампутація;
- пацієнти з прогресуючим ЗПА, яким втручання на судинах не може бути виконане з яких-небудь причин;
- пацієнти з ЗПА, яким не показано втручання на судинах найближчим часом (наприклад, пацієнти з помірно вираженою переміжною кульгавістю, пацієнти з субклінічним стенозом сонної артерії $\geq 50\%$);
- пацієнти, які мають атеросклеротичне ураження в декількох судинних басейнах (наприклад, ІХС та ЗПА, у т.ч пацієнти із голілково-плечовим індексом $< 0,9$ без симп-

томів переміжною кульгавістю, або атеросклеротичне ураження судин нижніх кінцівок та сонних артерій).

Таким чином, використання комбінації ривароксабану у вазопротекторній дозі разом із антитромбоцитарним препаратом суттєво покращує прогноз лікування пацієнтів із ЗПА щодо ішемічних подій із кінцівками, серцево-судинних подій, а також дозволяє знизити загальну смертність. Тому призначення такої схеми доцільно розглянути у всіх хворих із ЗПА, що отримують хірургічне лікування або консервативну терапію прогресуючого атеросклерозу, і має запроваджуватися як на стаціонарному, так і на амбулаторному етапі надання допомоги.

References

1. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J*. 2018;39(9):763-816.
2. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS) – Web Addenda. *European Heart Journal* (2017) 00, 1–22. doi:10.1093/eurheartj/ehx095.
3. Anand SS, Caron F, Eikelboom JW, et al. Major Adverse Limb Events and Mortality in Patients With Peripheral Artery Disease: The COMPASS Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(20):2306-2315.
4. Anand SS, Bosch J, Eikelboom JW, et al. on behalf of the COMPASS Investigators. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable peripheral or carotid artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2017;10:219–229.
5. de Weerd M, Greving JP, de Jong AW, et al. Prevalence of asymptomatic carotid artery stenosis according to age and sex: systematic review and meta-regression analysis. *Stroke*. 2009;40:1105–1113.
6. Diehm C, Schuster A, Allenberg JR, et al. High prevalence of peripheral arterial disease and co-morbidity in 6880 primary care patients: cross-sectional study. *Atherosclerosis*. 2004;172:95–105.
7. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, et al. for the COMPASS Investigators. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2017;377:1319–1330.
8. Fowkes FG, Rudan D, Rudan I, et al. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis. *Lancet* 2013;382:1329–1340.
9. Fox KAA, Eikelboom J, Anand SS, et al. Anti-thrombotic options for secondary prevention in patients with chronic atherosclerotic vascular disease: what does COMPASS add? *European heart journal*. 2018; doi:10.1093/eurheartj/ehy347.
10. Grondal N, Sogaard R, Lindholt JS. Baseline prevalence of abdominal aortic aneurysm, peripheral arterial disease and hypertension in men aged 65–74 years from a population screening study (VIVA trial). *Br J Surg* 2015;102:902–906.
11. Harrison's principles of internal medicine (20 ed.). McGraw-Hill Education / Medical. 2018. ISBN 9781259644047.
12. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA et al. Inter-society consensus for the management of peripheral artery disease (TASC II). *J Vasc Surg* 2007;45 Suppl S:S5–67.
13. Reinecke H, Unrath M, Freisinger E, et al. *Eur Heart J*. 2015;36(15):932-8.
14. Sigvant B, Wiberg-Hedman K, Bergqvist D, et al. A population-based study of peripheral arterial disease prevalence with special focus on critical limb ischemia and sex differences. *J Vasc Surg* 2007;45:1185–1191.
15. Yang C et al. Risk of stroke at the time of carotid occlusion. *JAMA Neurol*. 2015;72(11):1261-7.