

ІНФОРМАЦІЯ

Klinichna khirurgiia. 2020 May/June;87(5-6):102-104.
DOI: 10.26779/2522-1396.2020.5-6.102

КОНСЕНСУС ЕКСПЕРТІВ

ЩОДО НОВИХ СТАНДАРТІВ ЛІКУВАННЯ ЗАХВОРЮВАНЬ ПЕРИФЕРИЧНИХ АРТЕРІЙ У СВІТЛІ СУЧАСНИХ РЕКОМЕНДАЦІЙ ТА ДАНИХ КЛІНІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ З ОГЛЯДУ НА ВАЖЛИВІСТЬ ПРОФІЛАКТИКИ НЕСПРИЯТЛИВИХ ПОДІЙ ІЗ КІНЦІВКОЮ ТА СЕРЦЕВО–СУДИННИХ ПОДІЙ

Модератори робочої групи:

П. І. Нікульніков (Київ), І. М. Гудз (Івано–Франківськ)

Робоча група:

А. В. Ратушнюк (Київ), А. О. Данилець (Київ), А. О. Ніконенко (Запоріжжя),

Ю. Г. Орел (Львів), О. О. Сергеев (Дніпро), О. М. Скупий (Вінниця),

Ю. С. Спирін (Херсон), В. А. Черняк (Київ), М. В. Чехлов (Одеса)

29 квітня 2020 р.

CONSENSUS OF EXPERTS

CONCERNING NEW STANDARDS OF TREATMENT OF THE PERIPHERAL ARTERIES DISEASES ON BACKGROUND OF MODERN RECOMMENDATIONS AND DATA OF CLINICAL INVESTIGATIONS, TAKING INTO ACCOUNT A SIGNIFICANCE OF PROPHYLAXIS OF UNFAVORABLE EVENTS WITH THE EXTREMITY AND CARDIO–VASCULAR EVENTS AS WELL

The Working Group moderators:

P. I. Nikulnikov (Kyiv), I. M. Gudz (Ivano–Frankivsk)

Working Group:

A. V. Ratushnyuk (Kyiv), A. O. Danylets (Kyiv), A. O. Nikonenko (Zaporizhzhya),

Yu. G. Orel (Lviv), O. O. Sergeyev (Dnipro), O. M. Skupyi (Vinnytsya),

Yu. S. Spirin (Kherson), V. A. Chernyak (Kyiv), M. V. Chekhlov (Odessa)

The 29th of April 2020 yr.

29 квітня 2020 року відбулося online засідання об'єднаної експертної ради судинних хірургів, присвячене питанням антитромботичної терапії у пацієнтів із захворюванням периферичних артерій (ЗПА) нижніх кінцівок. Засідання проводилося за участі професійної Асоціації судинних хірургів, флебологів та ангіологів України.

В групі експертів відбулося обговорення ряду питань, зокрема актуальність медичної проблеми в Україні, поточні клінічні рекомендації, дані нових досліджень та терапевтичні підходи, які дозволяють знизити наявні ризики у пацієнтів із ЗПА, в тому числі, і після ревааскуляризації.

Захворювання периферичних артерій нижніх кінцівок – це поширена хвороба, що вражає понад 200 мільйонів людей у всьому світі. Експертами було відзначено, що проблема ЗПА в Україні також є дуже актуальною, але недооціненою: щонайменше у 0,4 млн. людей наявні високі ризики значущих несприятливих подій з кінцівкою і серцево–судинних подій, зумовлених ЗПА.

Хоча атеросклероз, що лежить в основі ЗПА, маніфестує у кінцівках, проте це системний патологічний процес, якому притаманні, окрім ризиків ішемії кінцівки, також високі ризики серцево–судинних ускладнень, таких як інфаркт міокарда та інсульт, що часто призводять до інвалідизації та

смерті пацієнта. Саме тому ефективні стратегії профілактики серцево–судинних ускладнень при ЗПА є вкрай важливими.

ЗПА асоціюється із симптомами, що значно впливають на життя хворих: починаючи з «переміжної» кульгавості на ранній стадії, поступово прогресує до хронічної загрозливої ішемії кінцівок, призводить до появи ішемічного болю у спокої та у подальшому – до втрати тканин кінцівки. Завдяки високій ефективності, ендovasкулярна та хірургічна ревааскуляризація стали основою симптоматичного лікування ЗПА, оскільки усувають клінічні прояви ішемії та сприяють збереженню кінцівок. Проте, на сьогодні існують докази того, що ризик розвитку ускладнень з боку кінцівок та ризики серцево–судинних подій у пацієнтів, які раніше пройшли процедуру ревааскуляризації нижніх кінцівок, залишаються високими, включаючи в 4 рази вищий ризик гострої ішемії кінцівок та приблизно на 30% підвищений ризик виникнення інфаркту міокарда. Так, за даними дослідження H. Reineske та співавторів, на фоні звичайного лікування, що в 65% випадків передбачало ревааскуляризацію протягом 12 місяців після виникнення хронічної загрозливої ішемії кінцівки померло 16% пацієнтів категорії 1 за Rutherford і 35% пацієнтів категорії 6 за Rutherford. Отже, пацієнти, яким здійснена периферична ревааскуляризація, є субпопуляцією пацієнтів

ентів із ЗПА та особливо високим ризиком виникнення судинних ішемічних подій.

Існують обмежені докази щодо користі антитромботичної терапії для зменшення судинних ризиків в популяції пацієнтів із ЗПА після проведеної реваскуляризації. В поточних керівництвах щодо ведення цієї групи пацієнтів є суперечливі рекомендації відносно необхідності посилення постреваскуляризаційної антитромботичної терапії. Відсутність послідовних рекомендацій в керівництвах є наслідком наявності лише загальних слабких первинних доказів, а також одного масштабного дослідження, яке не виявило користі від подвійної антитромботичної терапії (ПАТТ) після інфраінгінального шунтування. Для чіткого визначення ризиків, переваг, оптимального дозування та тривалості ПАТТ необхідне проведення рандомізованих клінічних досліджень.

Таким чином, експерти прийшли до консенсусу в тому, що незважаючи на традиційне лікування із використанням антитромботичних препаратів, ризик розвитку ішемічних ускладнень у пацієнтів із ЗПА наразі залишається неприйнятно високим.

Впродовж дискусії було зазначено, що застосування підходів, що базуються на даних доказової медицини є вкрай важливим для спільноти українських судинних хірургів. Враховуючи позицію МОЗ України, наші спеціалісти можуть користуватися провідними міжнародними керівництвами, але наявність сучасних національних рекомендацій та клінічних протоколів значно б покращила запровадження сучасних підходів в повсякденну практику.

В сучасних рекомендаціях європейської асоціації судинної медицини (ESVM 2019) та у глобальних судинних рекомендаціях щодо ведення пацієнтів із ішемією, що загрожує кінцівці (ESVS 2019) вже зазначена необхідність призначення ривароксабану 2,5 мг 2 рази на добу в поєднанні з низькою дозою ацетилсалicyлової кислоти (АСК) для зниження несприятливих серцево-судинних подій і ішемічних подій з боку кінцівки пацієнтам з ішемією, яка загрожує кінцівці.

Ці рекомендації базуються на даних дослідження COMPASS – першого найбільшого дослідження, що включало 27 395 пацієнтів із атеросклерозом.

Аналіз дослідження у популяції пацієнтів із ЗПА показав, що терапія ривароксабаном в вазопротекторній дозі 2,5 мг 2 рази на добу в комбінації з АСК 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 АСК, при зіставному рівні смертельних кровотеч, внутрішньочерепних крововиливів або кровотеч в життєво важливі органи.

Експертами зазначено, що на сьогоднішній день ми також маємо нещодавно представлені результати дослідження VOYAGER PAD, в якому досліджувалася антитромботична терапія ривароксабаном в дозі 2,5 мг 2 рази на добу в комбінації з АСК у пацієнтів із ЗПА після реваскуляризації.

В дослідження було включено 6564 пацієнтів із симптомним ЗПА нижніх кінцівок, яким була проведена реваскуляризація з приводу «переміжної» кульгавості (77%) та хронічної загрозованої ішемії кінцівки (23% пацієнтів). Пацієнти включалися в дослідження протягом 10 діб після успішно проведеної процедури, спостереження тривало 30 місяців.

У 65% пацієнтів проводилася ендovasкулярна реваскуляризація, у 35% – хірургічна. Близько 50% пацієнтів на момент

рандомізації приймали клопідогрель, переважна більшість з яких приймала його протягом 1 місяця. Пацієнти, які потребували тривалого прийому клопідогрелю (більше 6 місяців) на момент рандомізації, в випробування не включалися.

Аналіз дослідження показав, що терапія ривароксабаном 2,5 мг 2 рази на добу разом із АСК 100 мг 1 раз на добу асоційована з достовірно нижчим ризиком сукупності подій гострої ішемії кінцівок, великої ампутації за судинними показаннями, інфаркту міокарда, ішемічного інсульту та смерті, спричиненої серцево-судинною патологією на 15% у порівнянні з монотерапією АСК. В групі пацієнтів, у яких застосовували вазопротекторну дозу ривароксабану 2,5 мг 2 рази на добу разом із АСК 100 мг, ризик гострої ішемії кінцівок був нижчим на 33%, ризик незапланованих повторних реваскуляризацій на 12%, ризик госпіталізацій внаслідок коронарних або периферичних тромботичних подій на 22%.

Між групами не спостерігалось статистично значущих відмінностей за частотою кровотеч зі смертельними наслідками, внутрішньочерепних крововиливів або кровотеч в життєво важливі органи. Слід зазначити, що показник абсолютної клінічної користі постійно збільшувався з часом. Безпека та відношення користь/ризик при застосуванні ривароксабану 2,5 мг 2 рази на добу разом із АСК 100 мг залишилися стабільними, незважаючи на супутній прийом клопідогрелю або його відсутність.

Отже, наразі VOYAGERPAD – це єдине проспективне рандомізоване дослідження щодо оптимізації антитромботичного лікування у пацієнтів із ЗПА, що пройшли нещодавню реваскуляризацію, в якому доведені значні переваги при застосуванні ривароксабану 2,5 мг 2 рази на добу разом із АСК 100 мг в зниженні як серцево-судинних подій, так і подій із кінцівками.

Таким чином, в результаті обговорення результатів дослідження VOYAGERPAD експерти дійшли згоди, що використання комбінації ривароксабану у вазопротекторній дозі 2,5 мг два рази на добу разом із АСК 100 мг на добу суттєво покращує прогноз лікування пацієнтів із ЗПА щодо ішемічних подій із кінцівками та серцево-судинних подій. Саме тому тривале призначення такої схеми доцільно розглянути у всіх пацієнтів із ЗПА після проведення реваскуляризації, з метою зменшення ризиків як серцево-судинних подій, так і рецидиву ішемії кінцівки, яка може вимагати повторної реваскуляризації.

Необхідне створення адаптованого Національного керівництва щодо ведення пацієнтів із ЗПА для подальшого впровадження сучасних підходів в практику судинного хірурга з метою покращення короткострокових та віддалених результатів лікування цієї складної категорії пацієнтів. Експерти узгодили, що при розробці, доцільно брати до уваги текст Консенсусу для доповнення розділу, що стосується консервативної терапії.

References:

1. Fowkes FG, Rudan D, Rudan I, Aboyans V, Denenberg JO, McDermott MM, Norman PE, Sampson UK, Williams LJ, Mensah GA, Criqui MH. 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(9901):1329-40. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61249-0. Epub 2013 Aug 1. PMID: 23915883.
2. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FG; TASC II Working Group. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *J Vasc Surg*. 2007;45 Suppl S:S5-67. doi: 10.1016/j.jvs.2006.12.037. PMID: 17223489.

3. European Stroke Organisation, Tendera M, Aboyans V, Bartelink ML, Baumgartner I, Clément D, et al. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries: the Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2011;32(22):2851-906. doi: 10.1093/eurheartj/ehr211. Epub 2011 Aug 26. PMID: 21873417.
4. Alonso-Coello P, Bellmunt S, McGorrian C, Anand SS, Guzman R, Criqui MH, et al. Antithrombotic therapy in peripheral artery disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e669S-e690S. doi: 10.1378/chest.11-2307. PMID: 22315275; PMCID: PMC3278062.
5. Gerhard-Herman MD, Gornik HL, Barrett C, Barshes NR, Corriere MA, Drachman DE, et al. 2016 AHA/ACC Guideline on the Management of Patients With Lower Extremity Peripheral Artery Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(11):1465-1508. doi: 10.1016/j.jacc.2016.11.008. Epub 2016 Nov 13. Erratum in: *J Am Coll Cardiol*. 2017 Mar 21;69(11):1520. PMID: 27851991.
6. Bonaca MP, Gutierrez JA, Creager MA, Scirica BM, Olin J, Murphy SA, et al. Acute Limb Ischemia and Outcomes With Vorapaxar in Patients With Peripheral Artery Disease: Results From the Trial to Assess the Effects of Vorapaxar in Preventing Heart Attack and Stroke in Patients With Atherosclerosis-Thrombolysis in Myocardial Infarction 50 (TRA2°P-TIMI 50). *Circulation*. 2016;133(10):997-1005. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.019355. Epub 2016 Jan 29. PMID: 26826179.
7. Sigvant B, Hasvold P, Kragsterman B, Falkenberg M, Johansson S, Thureson M, et al. Cardiovascular outcomes in patients with peripheral arterial disease as an initial or subsequent manifestation of atherosclerotic disease: Results from a Swedish nationwide study. *J Vasc Surg*. 2017;66(2):507-514. e1. doi: 10.1016/j.jvs.2017.01.067. Epub 2017 Apr 19. PMID: 28433332.
8. Jones WS, Baumgartner I, Hiatt WR, Heizer G, Conte MS, White CJ, et al. Ticagrelor Compared With Clopidogrel in Patients With Prior Lower Extremity Revascularization for Peripheral Artery Disease. *Circulation*. 2017;135(3):241-250. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.025880. Epub 2016 Nov 13. PMID: 27840336.
9. Belch JJ, Dormandy J; CASPAR Writing Committee, Biasi GM, Cairols M, Diehm C, et al. Results of the randomized, placebo-controlled clopidogrel and acetylsalicylic acid in bypass surgery for peripheral arterial disease (CASPAR) trial. *J Vasc Surg*. 2010;52(4):825-33, 833.e1-2. doi: 10.1016/j.jvs.2010.04.027. Epub 2010 Aug 1. Erratum in: *J Vasc Surg*. 2011;53(2):564. Biasi, B M [corrected to Biasi, G M]. PMID: 20678878.
10. Fox KAA, Eikelboom JW, Anand SS, Bhatt DL, Bosch J, Connolly SJ, et al. Anti-thrombotic options for secondary prevention in patients with chronic atherosclerotic vascular disease: what does COMPASS add? *Eur Heart J*. 2019;40(18):1466-1471. doi: 10.1093/eurheartj/ehy347. PMID: 29945212.
11. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, Dagenais GR, Hart RG, Shestakovska O, et al. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017;377(14):1319-1330. doi: 10.1056/NEJMoa1709118. Epub 2017 Aug 27. PMID: 28844192.
12. Anand SS, Bosch J, Eikelboom JW, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable peripheral or carotid artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2018;391(10117):219-229. doi:10.1016/S0140-6736(17)32409-1. Epub 2017 Nov 10. PMID: 29132880.
13. Capell WH, Bonaca MP, Nehler MR, Chen E, Kittelson JM, Anand SS, et al. Rationale and design for the Vascular Outcomes study of ASA along with rivaroxaban in endovascular or surgical limb revascularization for peripheral artery disease (VOYAGER PAD). *Am Heart J*. 2018;199:83-91. doi: 10.1016/j.ahj.2018.01.011. Epub 2018 Feb 3. PMID: 29754671.
14. Bonaca MP, Bauersachs RM, Anand SS, Debus ES, Nehler MR, Patel MR, et al. Rivaroxaban in Peripheral Artery Disease after Revascularization. *N Engl J Med*. 2020;382(21):1994-2004. doi: 10.1056/NEJMoa2000052. Epub 2020 Mar 28. PMID: 32222135.
15. Reinecke H, Unrath M, Freisinger E, Bunzemeier H, Meyborg M, Lüders F, et al. Peripheral arterial disease and critical limb ischaemia: still poor outcomes and lack of guideline adherence. *Eur Heart J*. 2015;36(15):932-8. doi: 10.1093/eurheartj/ehv006. Epub 2015 Feb 2. PMID: 25650396.
16. Ministry of Health of Ukraine. The Ministry of Health of Ukraine is launching an online platform with protocols based on evidence-based medicine. 2018 May 15. [Internet]. Available from: <https://moz.gov.ua/article/news/moz-ukraini-zapuskae-onlajn-platformu-z-protokolami-na-zasadah-dokazovoi-medicini-> [In Ukrainian].
17. Frank U, Nikol S, Belch J, Boc V, Brodmann M, Carpentier PH, et al. ESVM Guideline on peripheral arterial disease. *Vasa*. 2019;48(Suppl 102):1-79. doi: 10.1024/0301-1526/a000834. PMID: 31789115.
18. Conte MS, Bradbury AW, Kolh P, White JV, Dick F, Fitridge R, et al. Global vascular guidelines on the management of chronic limb-threatening ischemia. *J Vasc Surg*. 2019;69(6S):3S-125S.e40. doi: 10.1016/j.jvs.2019.02.016. Epub 2019 May 28. Erratum in: *J Vasc Surg*. 2019 Aug;70(2):662. PMID: 31159978.