

Возможности и собственный опыт применения ривароксабана в комплексном лечении больных с синдромом критической ишемии нижних конечностей

Профессор И.И. Кательницкий¹, к.м.н. А.А. Зорькин², профессор Е.В. Дрожжин², профессор К.В. Мазайшвили², Д.С. Ивченков³

¹ ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, Ростов-на-Дону

² БУ ВО СурГУ, Сургут

³ БУ «Сургутская городская клиническая больница», Сургут

РЕЗЮМЕ

Статья посвящена возможностям использования нового перорального антикоагулянта ривароксабана в качестве компонента комбинированной дезагрегантно-антикоагулянтной терапии периоперационного периода при критической ишемии нижней конечности (КИНК).

Представлен анализ литературных данных, рассмотрены промежуточные результаты продолжающихся мультицентровых клинических исследований. Обобщен собственный опыт использования ривароксабана у 25 пациентов с облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей (ОЗАНК) и КИНК в сравнении с традиционным назначением варфарина. Сравнили непосредственные результаты реваскуляризации конечности и характер геморрагических осложнений. У больных с КИНК при использовании ривароксабана в комплексной терапии периоперационного периода в сравнении с использованием варфарина отмечалась тенденция к снижению частоты тромбозов зон реваскуляризации. Таким образом, применение ривароксабана является альтернативой традиционному использованию варфарина. Суммарная частота геморрагических осложнений при использовании ривароксабана была существенно ниже, чем при использовании варфарина (16% против 24% соответственно). При этом не повышалась потребность в применении препаратов крови. Увеличение доли эндоваскулярных реваскуляризирующих вмешательств может снизить частоту локальных геморрагических осложнений у пациентов с ОЗАНК и КИНК, получающих комбинированную антитромбоцитарную и антикоагулянтную терапию. Клинико-экономические аспекты применения ривароксабана у пациентов с ОЗАНК и КИНК требуют проведения целенаправленных исследований.

Ключевые слова: критическая ишемия нижних конечностей, облитерирующие заболевания нижних конечностей, лечение критической ишемии, антикоагулянтная терапия, варфарин, NOAC, ривароксабан.

Для цитирования: Кательницкий И.И., Зорькин А.А., Дрожжин Е.В. и др. Возможности и собственный опыт применения ривароксабана в комплексном лечении больных с синдромом критической ишемии нижних конечностей // РМЖ. 2018. № 6(II). С. 85–88.

ABSTRACT

Possibilities of rivaroxaban application in combination therapy in patients with critical limb ischemia

I.I. Katelnitskii¹, A.A. Zorkin², E.V. Drozhin², K.V. Mazaishvili², D.S. Ivchenkov³

¹ Rostov State Medical University, Rostov-on-Don

² Surgut State University

³ Surgut City Clinical Hospital

The article is devoted to the possibilities of using rivaroxaban peroral anticoagulant as a component of the combined disaggregating and anticoagulant therapy of the perioperative period in the treatment of critical limb ischemia (CLI).

An analysis of a few literature data on this issue is presented; the intermediate results of ongoing multicenter clinical studies are reviewed. Own experience of using rivaroxaban in 25 patients with obliterative arterial disease of the lower limbs (OADLL) and CLI in comparison with the traditional prescription of warfarin is generalized. The immediate results of limb revascularization and the nature of hemorrhagic complications were compared.

In patients with CLI using rivaroxaban in the combination therapy of the perioperative period, compared with the warfarin administration, there was a tendency to a decrease in the frequency of revascularization zone thrombosis. Thus, the application of rivaroxaban is an alternative to the traditional use of warfarin. The total frequency of hemorrhagic complications during rivaroxaban application was significantly lower when using warfarin (16% vs. 24%, respectively). The need for the use of blood products didn't increase. An increase in the ratio of endovascular revascularizing interventions can reduce the incidence of local hemorrhagic complications in patients with OADLL and CLI who receive combined anti-platelet and anticoagulant therapy. The clinical and economic aspects of rivaroxaban in patients with OADLL and CLI require focused researches.

Key words: critical limb ischemia, obliterative arterial disease of the lower limbs, critical ischemia treatment, anticoagulant therapy, warfarin, NOAC, rivaroxaban.

For citation: Katelnitskii I.I., Zorkin A.A., Drozhin E.V. et al. Possibilities of rivaroxaban application in combination therapy in patients with critical limb ischemia // RMJ. 2018. № 6(II). P. 85–88.

ВВЕДЕНИЕ

Возникновение критической ишемии нижних конечностей (КИНК) является глобальным этапом эволюции клинических проявлений облитерирующих заболеваний артерий нижних конечностей (ОЗАНК), сопровождается существенным снижением качества жизни и ухудшением прогноза сохранения конечности, несмотря на использование всего арсенала современных методов прямой и непрямой реваскуляризации. Особенности патогенеза атеросклеротического процесса делают неизбежным применение в комплексном лечении этой патологии медикаментозных средств, влияющих на различные звенья системы гемостаза [1]. Показано, что в этой ситуации разнообразие клинико-лабораторных проявлений тромбофилии для улучшения результатов лечения требует перехода от традиционных методов комбинированной коррекции системы гемостаза к индивидуализированной (персонализированной) антитромботической профилактики и терапии [2].

Основными лекарственными средствами, используемыми при сердечно-сосудистых заболеваниях (ССЗ), являются антитромбоцитарные препараты, прежде всего аспирин и клопидогрел [3]. Их применение при ОЗАНК в виде моно- или комбинированной терапии сопровождается снижением частоты как сосудистых катастроф, так и утраты конечности после выполнения реваскуляризирующих вмешательств [4–6]. Вместе с тем недостаточная эффективность антитромбоцитарной терапии делает актуальным поиск решений по потенцированию их действия, особенно с учетом сложных механизмов атеротромбоза, затрагивающих все звенья механизма гемокоагуляции [7]. Одним из таких решений является комбинированное применение дезагрегантных и антикоагулянтных средств, хотя эта проблема далеко не решена [8–10]. Имеются убедительные данные об отсутствии пользы монотерапии антикоагулянтными средствами при ОЗАНК без признаков КИНК для увеличения дистанции безболевого ходьбы, снижения частоты сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и общей летальности [11].

Выполнение реваскуляризирующих вмешательств различного характера для предотвращения тромботических процессов в области зон реконструкции и стентирования требует медикаментозной поддержки препаратами, улучшающими реологию крови и редуцирующими коагуляционный потенциал. С этой целью периоперационно чаще всего используются аспирин, клопидогрел, цилостазол и варфарин [12], а непосредственно во время хирургического вмешательства — нефракционированный гепарин [13]. В исследовании Anand et al. (2007) при использовании комбинации аспирина и варфарина в терапии ОЗАНК была продемонстрирована аналогичная эффективность в отношении профилактики ССО, как и при использовании только антитромбоцитарных препаратов. Однако более высокая частота геморрагических осложнений комбинированной терапии не позволила рекомендовать ее для широкого применения [14]. Исследование The Dutch Bypass and Oral anticoagulants or Aspirin (BOA) Study показало, что у пациентов с ОЗАНК после выполнения шунтирующих вмешательств при использовании в качестве шунта синтетического протеза для предотвращения тромботических осложнений целесообразно использовать препараты дезагрегантного ряда, а при использовании аутовены более эффективно назначение антикоагулянтов.

На начальном этапе назначение этих групп препаратов было отмечено только у 54% пациентов (дезагреганты — 37%, пероральные антикоагулянты — 15%, их комбинация — 2%). В течение 2 лет частота назначения препаратов, действующих на гемостаз, возросла до 94% (дезагреганты — 53%, пероральные антикоагулянты — 43%, их комбинация — 1%). В отдаленном периоде при стабильной 98% частоте назначения указанных средств отмечена тенденция к снижению частоты использования антикоагулянтов до 32% и к увеличению частоты использования дезагрегантов до 65% при любых типах шунтов. Использование аспирина снижало риск окклюзии шунта примерно на 40% в течение 1 года после выполнения реваскуляризации (отношение рисков (ОР): 0,6, 95% ДИ: 0,5–0,8), аналогичный показатель для оральных антикоагулянтов составлял 23–30% в течение 1–2 лет после операции. Динамическое увеличение доли дезагрегантов для профилактики тромбозов зон реконструкции основывалось на данных Dutch BOA Study о том, что аспирин более эффективен при невенозных шунтах (ОР: 1,4, 95% ДИ: 1,0–1,6), чем при использовании вены (ОР: 0,7, 95% ДИ: 0,5–0,9). Кроме того, применение оральных антикоагулянтов требовало постоянного лабораторного мониторинга международного нормализованного отношения (МНО) и ассоциировалось с двукратным повышением риска кровотечений (ОР: 1,9, 95% ДИ: 1,4–2,7) [15].

Появление более безопасных в отношении развития кровотечений витамин К-независимых новых оральных антикоагулянтов (novel oral anticoagulants, NOAC): ривароксабана, дабигатрана, апиксабана, эдоксабана открывает новые перспективы для комбинированной терапии нарушений системы гемостаза при сосудистой патологии, в т. ч. и при ОЗАНК [9, 12, 16]. Достаточное количество работ продемонстрировали преимущества этой группы антикоагулянтов при широком спектре ССЗ, в т. ч. при их сочетании с ОЗАНК [17]. В одном из недавних сравнительных исследований были продемонстрированы одинаковые профили эффективности и безопасности ривароксабана и варфарина при назначении их пациентам после реваскуляризирующих сосудистых вмешательств, однако детальное изучение в группах показало, что при проведении открытых вмешательств у пациентов младше 65 лет применение NOAC сопровождалось снижением частоты геморрагических осложнений и увеличением количества повторных вмешательств [18]. Исследование ROCKET-AF показало, что у больных с ОЗАНК на фоне фибрилляции предсердий (ФП) при одинаковой эффективности частота клинически значимых и больших геморрагий была выше в группе ривароксабана, чем в группе варфарина (скорректированное ОР: 1,4, 95% ДИ: 1,06–1,86), чего не наблюдалось у пациентов с ФП без ОЗАНК [19]. Однако при этом стоит принимать во внимание, что в ходе лечения геморрагические осложнения могут чаще регистрироваться при цереброваскулярных заболеваниях и ОЗАНК, чем, например, при окклюзионных поражениях коронарных артерий (ОР: 2,05, 95% ДИ: 1,39–3,01) [20].

Необходимо отметить, что до настоящего времени данные об эффективности и безопасности сочетанного применения одного или нескольких дезагрегантов и антикоагулянтов (как варфарина, так и NOAC) ограничены и не систематизированы [7, 21–24]. Существует мнение, что подобная комбинация медикаментозных средств целесообразна при сочетании окклюзионных поражений артериального русла и кардиальных заболеваний с прогнози-

руемо высоким риском тромбоэмболии периферических артерий [25]. Сочетание с ФП у больных ОЗАНК регистрируется с частотой около 18%, что в ближайшей перспективе существенно повышает риск развития ССО. Монотерапия варфарином в этой ситуации эффективна только при стабильном течении ОЗАНК. Прогрессирование ишемии конечности, развитие конкурирующих сосудистых процессов в коронарном и церебральном бассейнах, а также выполнение эндоваскулярной коррекции ишемии неизбежно требуют перехода на комбинированную терапию дезагрегантами и антикоагулянтами [26]. К сожалению, частота развития геморрагических осложнений при использовании антикоагулянтной терапии на фоне ОЗАНК и цереброваскулярной патологии существенно выше, чем при коронарном атеросклерозе (ОР: 2,05, 95% ДИ: 1,39–3,01), что требует более тщательного контроля при назначении этих препаратов [20]. По данным Dutch BOA Study, комбинированная дезагрегантная и антикоагулянтная терапия пероральными препаратами существенно снижает риск несмертельных острого инфаркта миокарда, инсульта, ампутаций, а также сосудистой смерти (ОР: 0,9, 95% ДИ: 0,8–1,1), однако вопрос о целесообразности отказа от монотерапии аспирином продолжает активно дискутироваться [14, 21]. В 8-м издании научно обоснованных клинических рекомендаций Американской коллегии торакальных хирургов (American College of Chest Physicians (ACCP) Evidence Based Clinical Practice Guidelines) комбинированная терапия аспирином и пероральными антикоагулянтами рекомендована только больным с высоким риском окклюзии шунта или ампутации. Аналогичного подхода придерживаются Группа по предотвращению тромбозов у больных с заболеваниями периферических артерий (The PAD Antiplatelet Consensus Group) и авторы Трансатлантического международного консенсуса (Trans-Atlantic Inter-Society Consensus II, TASC II) — комбинированное назначение дезагрегантов и антикоагулянтов целесообразно по индивидуальным показаниям [15]. Основной проблемой является риск существенного увеличения частоты геморрагических осложнений как при применении сочетания дезагрегантов, так и при их комбинации с антикоагулянтной терапией: одновременное применение дезагреганта и NOAC увеличивает риск развития кровотечения на 60–80% в сравнении с таковым на фоне монотерапии антикоагулянтами, а комбинация двух дезагрегантов с оральным антикоагулянтом в сравнении с монотерапией NOAC сопровождается увеличением риска геморрагических осложнений на 130% [27]! Возможно, данный вопрос будет прояснен после завершения ряда новых исследований. Так, в клиническом исследовании COMPASS сравниваются результаты применения монотерапии аспирином в дозе 100 мг/сут, монотерапии ривароксабаном в дозе 5 мг 2 р./сут и комбинации ривароксабана в дозировке 2,5 мг 2 р./сут и аспирина 100 мг/сут у пациентов с окклюзионной коронарной патологией и ОЗАНК [28]. Международное плацебо-контролируемое рандомизированное клиническое исследование VOYAGER PAD изучает эффективность и безопасность применения ривароксабана 2,5 мг 2 р./сут у пациентов, подвергшихся реваскуляризации в инфраингвинальном сегменте [29].

Таким образом, существует потребность в анализе собственного опыта использования NOAC при ОЗАНК и КИНК.

В данной статье представлен наш опыт использования NOAC в комплексном лечении пациентов с ОЗАНК и КИНК.

Опыт применения ривароксабана у пациентов с ОЗАНК и КИНК

50 пациентов с ОЗАНК и КИНК по А.В. Покровскому — Фонтейну отделения сосудистой хирургии Сургутской ГКБ и клиники госпитальной хирургии Ростовского ГМУ включены в проспективное исследование. Средний возраст пациентов составил 54,7 года (от 36 до 78 лет). Реваскуляризирующее вмешательство выполнялось с учетом ангиосомного принципа традиционным способом с использованием синтетических протезов или реверсированной аутовены либо эндоваскулярно с применением техники субинтимальной или интралюминальной баллонной ангиопластики. Пациенты были разделены на 2 группы случайным образом. В основной группе (25 человек) пациенты получали в качестве антикоагулянтной терапии ингибитор Ха фактора ривароксабан в терапевтической дозировке 2,5 мг 2 р./сут внутрь. Препарат назначался в режиме степ-терапии, т. е. на этапе невозможности перорального приема лекарственных средств для лечения использовали низкомолекулярные гепарины (НМГ) надропарин или эноксапарин в терапевтических дозировках, заменяя их на ривароксабан после начала пероральной регидратации и энтерального питания. Особенностью пациентов этой группы было то, что применение NOAC у них было длительным и обусловленным наличием конкурирующей сердечно-сосудистой патологии, по поводу которой и был назначен ривароксабан (схема: ривароксабан — НМГ — ривароксабан). У других 25 больных (группа контроля) проводилась общепринятая антикоагулянтная терапия, в качестве базисной антикоагулянтной терапии конкурирующей сердечно-сосудистой патологии у них применяли варфарин (схема: варфарин — НМГ — варфарин). Варфарин пациенты получали перорально 1 р./сут в дозе 2,5–5,0 мг. Целевыми показателями при дозировании варфарина считали интервал МНО 2,0–3,0 и увеличение протромбинового времени минимально в 2 раза от исходного значения. Группы были сопоставимы по нозологии, уровню, степени артериальной ишемии, характеру сопутствующей патологии, объему реваскуляризирующего вмешательства и периоперационной медикаментозной терапии. Не включали в исследование больных с КИНК, у которых выполнение реваскуляризации было неудачным, а также при выполнении в периоперационном периоде экстракорпоральной детоксикации с длительной гепаринизацией сосудистого русла нефракционированным гепарином. Допускали использование последнего интраоперационно у пациентов обеих групп. Оценивали эффективность выполнения реваскуляризации на госпитальном этапе по клинико-лабораторным данным. Безопасность применения антикоагулянтов оценивали по частоте диагностированных кровотечений в области хирургического вмешательства, отдаленных геморрагических осложнений, частоте и объему потребностей в заместительной трансфузионной терапии. Статистическая значимость различий после определения характера распределения оценивалась методами вариационной статистики с использованием интегрированных пакетов MS Office, 2010. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Исследование показало, что в основной группе частота тромбозов зоны реваскуляризации, потребовавших реоперации, составила 20% (5 пациентов). В группе контроля аналогичный показатель составил 24% (6 пациентов), различия не были статистически значимы. По данным коагулограммы к 5-м сут послеоперационного периода в обеих группах не отмечалось статистически значимых различий в показателях активированного частично-

го тромбопластинового времени, МНО; в основной группе зафиксировано незначительное снижение растворимых фибрин-мономерных комплексов на 0,15 (1,5%), снижение Д-димера на 176 нг/мл (16%), $p > 0,05$. Таким образом, периперационное применение как NOAC, так и варфарина у больных с КИНК имеет сходные клинико-лабораторные последствия и демонстрирует сравнимую эффективность. Аналогичная картина получена нами ранее при сравнении периперационного применения НМГ и NOAC и согласуется с ограниченными данными международных исследований [18, 27].

При проведении операции традиционным способом было зафиксировано 3 случая клинически значимых кровотечений в области оперативного вмешательства в основной группе (2 ненапряженные гематомы, 1 случай кровотечения по активной дренажной системе) и 4 случая в группе контроля (2 ненапряженные гематомы и 2 случая кровотечения по активной дренажной системе), что составило 12% и 16% соответственно, $p > 0,05$. Во всех случаях стабильный гемостаз был достигнут без повторного вмешательства механическими методами на фоне краткосрочного введения гемостатиков. Среди пациентов, которым было выполнено эндоваскулярное вмешательство, такие осложнения отсутствовали.

В цереброваскулярном бассейне кровотечений не было зарегистрировано в обеих группах.

Из отдаленных геморрагических осложнений в основной группе диагностировано 1 (4% пациентов) желудочно-кишечное кровотечение (ЖКК) на фоне стрессового эрозивно-язвенного поражения слизистой верхнего отдела ЖКТ. Кровотечение сопровождалось незначительной кровопотерей, эндоскопически было классифицировано как F2b. ЖКК было купировано консервативными мероприятиями. В группе контроля отмечены 2 (8% пациентов) эпизода ЖКК. В одном случае развилось кровотечение из хронической дуоденальной язвы (эндоскопически оцененное как F1b, с незначительной кровопотерей). Был выполнен успешный комбинированный инъекционный и аргоноплазменный эндоскопический гемостаз. В другом случае развилось ЖКК, эндоскопически оцененное как F2b на фоне стрессового эрозивно-язвенного поражения слизистой верхнего отдела ЖКТ, с незначительной кровопотерей. ЖКК было купировано консервативно. Различия в частоте развития ЖКК у пациентов обеих групп были статистически незначимы, $p > 0,05$.

Вместе с тем суммарное количество геморрагических осложнений со стороны области вмешательства и ЖКТ в группах составило 4 (16% пациентов) в основной и 6 (24% пациентов) в контрольной группе, $p < 0,05$. Полученные нами данные несколько отличаются от представленных W.S. Jones et al. результатов исследования ROCKET-AF, в котором применение ривароксабана у больных ОЗАНК в сочетании с ФП сопровождалось большим количеством значимых геморрагий, чем при применении варфарина [19]. Это может объясняться как ограниченным количеством наблюдений в нашем исследовании, так и тем, что мы оценивали количество всех геморрагических осложнений в группе, не рассматривая их значимость.

Количество гемо- и плазмотрансфузий в группах составило соответственно $2,2 \pm 1,3$ и $4,5 \pm 2,7$ (основная) и $2,5 \pm 1,5$ и $4,9 \pm 2,5$ (контрольная), объем трансфузионных сред также не различался существенно между группами и составил около $1,2 \pm 0,7$ л для эритроцитарной массы и $2,9 \pm 2,1$ л для свежезамороженной плазмы. Различия между

группами для описанных выше показателей не были статистически значимы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сравнение аналогичных показателей, полученных нами ранее при изучении периперационного использования НМГ, показывает отсутствие существенных различий с периперационным использованием как ривароксабана, так и варфарина, кроме геморрагических осложнений со стороны ЖКТ, больших в группе применения варфарина. Во всяком случае, оценивая ретроспективно частоту геморрагических осложнений при назначении нефракционированного гепарина, НМГ, варфарина или NOAC в составе различных комбинаций дезагрегантов и антикоагулянтов, мы не отметили описанного в исследовании RE-LY A.L. Dans et al. 130% увеличения частоты геморрагических осложнений [27], что объясняется различиями дизайна исследований и относится к увеличению не абсолютного числа геморрагических осложнений, а риска их возникновения.

Таким образом, полученные нами данные дополняют имеющиеся сведения о возможностях использования ривароксабана в комплексной периперационной терапии ОЗАНК [10, 17], а также о его одинаковом профиле эффективности и безопасности в сравнении с назначением варфарина [18]. Возможности периперационного использования при ОЗАНК и КИНК другого доступного на рынке перорального антикоагулянта — ингибитора фактора IIa дабигатрана пока неясны, а профиль его эффективности и безопасности у данной категории пациентов требует дополнительного изучения.

Согласно литературным данным и собственному клиническому опыту, можно сделать следующие выводы:

1. Применение NOAC (ривароксабана) для профилактики тромбоза зон реваскуляризации у пациентов с ОЗАНК и КИНК при наличии фоновой кардиальной патологии является эффективной и безопасной альтернативой традиционному использованию варфарина.
2. Суммарная частота геморрагических осложнений при использовании в комплексной периперационной терапии ривароксабана статистически значимо ниже, чем при использовании варфарина, и составляет соответственно 16% и 24%, однако не сопровождается увеличением частоты и объема применения трансфузионных сред.
3. Успешное купирование геморрагических осложнений локального характера возможно при применении механических методов гемостаза, геморрагические осложнения со стороны ЖКТ требуют мультидисциплинарного подхода с эндоскопической стратификацией риска рецидива кровотечения и выполнением комбинированного эндоскопического гемостаза на фоне массивной антисекреторной терапии и короткого парентерального курса гемостатиков.
4. Для снижения частоты локальных геморрагических осложнений у пациентов с ОЗАНК и КИНК, получающих комбинированную антитромбоцитарную и антикоагулянтную терапию, целесообразно отдавать предпочтение эндоваскулярным способам реваскуляризации конечности.

Оценка клинико-экономической эффективности периперационного применения NOAC при ОЗАНК и КИНК требует целенаправленного изучения.

Список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>