

13. David D, Jallad N, Germino W et al. A comparison of the cough profile of fosinopril and enalapril in hypertensive patients with history of ACE inhibitor-associated cough. *Am J Ther* 1995; 2 (10): 806–13.
14. Ford NF et al. Single-dose and steady-state pharmacokinetics of fosinopril and fosinoprilat in patients with hepatic impairment. *J Clin Pharmacol* 1995; 35: 145–50.
15. Deedwania PC. Clinical profile of fosinopril, a novel phosphinic acid ACE inhibitor, for the treatment of heart failure. *Heart Failure* 1995; 11: 3.
16. Капнов ЮА, Мареев ВЮ, Чазова ИЕ. Российские программы оценки эффективности лечения фозиноприлом больных с

- артериальной гипертензией и сердечной недостаточностью. Проект «ТРИ Ф» («ФЛАГ», «ФАСОН», «ФАГОТ»). *Сердечная недостаточность*. 2003; 4 (5).
17. HOPE study investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000; 342: 145–53.
18. The EUROPA investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003; 362: 782–8.

Антитромбоцитарная терапия у больных с хроническими облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей

М.П.Кузнецов

Кафедра факультетской хирургии №1 лечебного факультета ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава России, Москва

Заболевания сердечно-сосудистой системы занимают лидирующее положение в мире в отношении смертности и инвалидизации населения [6]. При этом обычно в первую очередь упоминают ишемическую болезнь сердца (ИБС), поражение сосудов головного мозга, гипертоническую болезнь [27]. Совершенно недостаточное внимание уделяется заболеваниям периферических артерий, несмотря на частоту их развития: у взрослых людей они обнаруживаются почти в 10% случаев, при этом наиболее часто – в развитых странах [6]. Так, в Северной Америке и Европе периферическим атеросклерозом страдают почти 27 млн человек, из них около 10% – пациенты старше 55 лет и более 20% – старше 80 лет [16, 20, 26]. Это приводит к 750 тыс. амбулаторных визитов и 63 тыс. госпитализаций пациентов ежегодно [31]. По мнению многих авторов, частота субклинических форм данной патологии гораздо выше, не менее чем в 3–4 раза [6, 20, 24]. Склонность к постоянному прогрессированию заболевания, высокий процент инвалидизации и летальности (через 5 лет после появления клинической симптоматики примерно 1/3 больных умирают) делают проблему социально значимой [6].

Наиболее опасна так называемая критическая ишемия нижних конечностей, под которой понимают возникновение постоянных болей в покое, требующих применения обезболивающих средств, а также наличие трофической язвы или гангрены пальцев или стопы, возникших на фоне хронической артериальной недостаточности нижних конечностей. Обычно хроническая критическая ишемия соответствует 3 и 4-й степени ишемии по Фонтейну–Покровскому [11]. Немаловажным моментом является то, что атеросклероз периферических артерий нельзя рассматривать лишь с позиций хронической артериальной недостаточности нижних конечностей, поскольку он является одним из клинических проявлений системного атеросклероза. В частности, имеется достоверная прямая связь между величиной лодыжечно-плечевого индекса (даже при субклинических формах) и манифестацией развития кардио- и цереброваскулярных заболеваний: низкий индекс может предвещать развитие в ближайшем будущем инфаркта миокарда или острого нарушения мозгового кровообращения [24].

Роль тромбоцитов в развитии патологического процесса

Большое значение в формировании атеросклеротических поражений любой локализации, в том числе и в периферических артериях, в настоящее время отводится процессу активации тромбоцитов, возникающему в результате поражения артериальной стенки и эндотелиальной дисфункции [6]. Если при травматическом повреждении сосуда тромбоциты играют ведущую роль в остановке кровотечения, то у ангиологических больных тромбоциты принимают участие в развитии патологического процесса.

Следует сказать, что патологическая роль тромбоцитов у ангиологических больных сводится к двум основным составляющим. С одной стороны, высвобождаемые из тромбоцитов факторы роста стимулируют пролиферацию субэндотелиальных фибробластов и гладкомышечных клеток артерий, что способствует росту атеросклеротических бляшек и прогрессированию атеросклероза.

С другой стороны, при разрыве сформированной атеросклеротической бляшки возникает активация тромбоцитов, которая не может рассматриваться в качестве физиологического ответа, направленного на восстановление целостности интимы, поскольку часто запускается неконтролируемое формирование тромба внутри сосуда с его окклюзией и развитием острой ишемии органа [14].

Ацетилсалициловая кислота как один из антитромбоцитарных препаратов

Доступные в настоящее время антитромбоцитарные препараты (АТП), взаимодействуя с рецепторами тромбоцитов, оказывают влияние на некоторые этапы в процессе активации, адгезии, высвобождения активных веществ и агрегации. Самым распространенным препаратом этой группы является ацетилсалициловая кислота (АСК) [14]. Основой антиагрегантного действия АСК, принимаемой в малых дозах (40–325 мг), является ее способность необратимо ингибировать фермент циклооксигеназу-1, блокируя таким образом каскад превращения арахидоновой кислоты в простагландины и тромбоксан А₂, оказывающий выраженный вазоконстрикторный и агрегационный эффект [3].

Частота осложнений при длительном приеме разных вариантов АСК

	АСК	Кардиомагнил	Тромбо АСС
Боли в эпигастрии	++++	–	–
Тошнота	+++	–	+
Изжога	++++	+	++
Эрозии и язвы	++++	+	++

Следует сказать, что циклооксигеназы являются достаточно распространенными ферментами, и их повсеместное ингибирование может служить причиной развития нежелательных реакций. В частности, на фоне применения АСК нередко встречаются эрозивные повреждения желудка, поскольку защитный потенциал его слизистой оболочки (СО) во многом обусловлен простаглицлином. Высокие локальные концентрации АСК на поверхности СО желудка могут быть причиной ее повреждения, вплоть до развития язвенных дефектов, которые длительное время могут оставаться безболезненными в связи с наличием у АСК анальгезирующего эффекта. Стоит, однако, отметить, что не только местное воздействие АСК может привести к эрозивно-язвенному поражению желудка. Парентеральное применение нестероидных противовоспалительных препаратов и использование их в свечах также могут оказать причиной этого нежелательного эффекта, что лишний раз подтверждает системное нарушение выработки простаглицлина.

Для уменьшения неблагоприятного воздействия АСК на СО желудка осуществляются разные попытки создания препарата с его минимальным негативным воздействием. В настоящее время наиболее популярны два направления.

Первый связан с созданием препарата, имеющего защитную оболочку, подвергающуюся растворению только в кишечнике. Представителями этой группы являются препараты Тромбо АСС и Аспирин Кардио.

Второе направление включает создание препарата, содержащего как АСК, так и кислотный буфер (гидроксид магния). Представителем этой группы является препарат Кардиомагнил.

На протяжении последних лет неоднократно проводились исследования, выявляющие частоту возникновения поражений СО желудка при использовании разных форм АСК. При этом большинство авторов однозначно сходятся во мнении, что степень агрессивности АСК на СО желудка можно представить следующим образом [2, 3, 10, 14] (см. таблицу).

Максимально частое развитие желудочных осложнений наблюдалось при использовании обычной формы АСК, несколько меньшее – при применении препарата с кишечнорастворимой оболочкой (Тромбо АСС, Аспирин Кардио) и минимальное – при назначении препарата, содержащего помимо АСК гидроксид магния (Кардиомагнил). При этом наилучший антиагрегационный эффект наблюдался при назначении малых доз АСК, независимо от коммерческого названия препарата.

Роль АТП в лечении хронической артериальной недостаточности нижних конечностей

Роль антитромбоцитарной терапии (АТТ) у пациентов с периферическим атеросклерозом трудно переоценить. Препараты, тем или иным путем блокирующие агрегацию тромбоцитов, необходимо назначать пожизненно в виде базисной терапии [30]. Это относится как к больным, получающим только консервативную терапию, так и к пациентам, перенесшим разные реконструктивные эндоваскулярные или открытые сосудистые вмешательства.

У первой группы больных пожизненное применение АТП способствует торможению атерогенеза, стабилизи-

рует атеросклеротические бляшки, предотвращает развитие необратимого тромбообразования, ведущего к развитию острой ишемии и потере конечности, снижает вероятность развития инфаркта или инсульта [22, 28, 29].

У пациентов, перенесших сосудистые реконструктивные вмешательства, АТТ имеет еще большее значение. Во-первых, она снижает периферическое сосудистое сопротивление за счет уменьшения образования тромбоцитарных агрегатов на уровне микроциркуляторного русла, что снижает вероятность развития тромбоза имплантата. Во-вторых, подавление активности тромбоцитов тормозит чрезмерное разрастание неоинтимы в зоне сосудистых анастомозов или стента, что препятствует развитию рестеноза и реокклюзии, уменьшает вероятность развития острого тромбоза имплантата, а соответственно, улучшает не только ближайшие, но и отдаленные результаты хирургического лечения [18, 25].

В связи с этим в многочисленных рекомендациях по лечению пациентов с периферическим атеросклерозом, страдающих хронической артериальной недостаточностью конечностей, приводятся аргументы в пользу не только длительного, но и пожизненного применения АТТ [6, 12, 29]. При этом, как правило, не рекомендуется назначение не прямых антикоагулянтов в связи с тем, что их эффективность в профилактике тромботических осложнений уступает АСК, а риск геморрагических осложнений значительно выше [19].

Какие препараты необходимо применять для этих целей, зависит от их эффективности, количества побочных эффектов и возможных осложнений, а также от стоимости лечения.

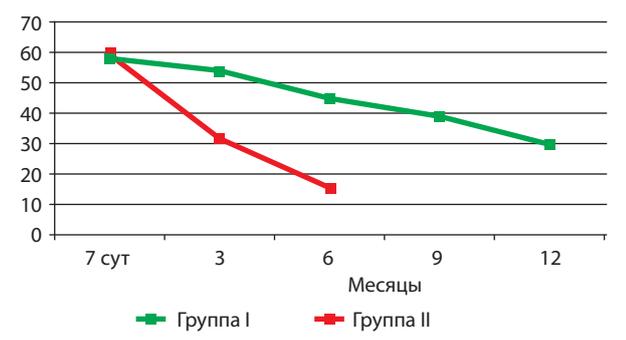
Наиболее часто применяемые АТП

В настоящее время помимо АСК для АТТ широко применяются тиенопиридины, являющиеся селективными антагонистами тромбоцитарных рецепторов к аденозиндифосфату. К ним относятся препараты тиклопидин (Тиклид, Тикло) и клопидогрел (Плавикс) [1]. Препараты необратимо ингибируют аденозиндифосфатиндуцированную тромбоцитарную агрегацию и агрегацию, вызванную коллагеном, снижают адгезию тромбоцитов к сосудистой стенке (особенно в зоне атеросклеротической бляшки), нормализуют эритроцитарную деформируемость, тормозят рост эндотелиальных клеток и уменьшают вязкость крови [5, 7, 8, 13]. Считается, что по своим антиагрегантным свойствам данная группа препаратов превосходит АСК и обладает значительно меньшим раздражающим влиянием на СО желудка. Эти препараты активно используются у ангиологических больных с поражением коронарных, церебральных, а также периферических артерий [9, 15, 17, 19, 23]. Необходимо отметить, что существенным недостатком этих препаратов следует считать их высокую стоимость, часто ограничивающую длительное (пожизненное) применение. Кроме того, по данным некоторых авторов, длительное применение тиклопидина может вызвать у ряда пациентов такие осложнения, как тромбоцитопения и лейкопения [19].

Мы решили провести свое отдельное исследование, результаты которого могли бы сказать, какие именно АТП наиболее эффективны у больных, страдающих периферическим атеросклерозом.

Для этих целей в работе приняли участие 36 пациентов, страдающих разной степени тяжести хронической артериальной недостаточностью нижних конечностей на фоне облитерирующего атеросклероза. Всем больным осуществлялся забор венозной крови с последующим исследованием ее на специальном аппарате (ТЭГ® 5000 фирмы Naemoscore corp.), позволяющем у каждого пациента определять чувствительность к блокированию агрегации тромбоцитов АСК и клопидогрелом.

Пропускная способность периферического сосудистого русла при разных вариантах лечения.



Наше исследование показало, что приблизительно у 50% пациентов более эффективными антиагрегантными свойствами обладал клопидогрел, в то время как остальные 50% больных оказались более чувствительными к АСК. Иными словами, полученный нами результат опроверг часто бытующее мнение о большей эффективности клопидогрела по сравнению с АСК в плане блокады агрегации тромбоцитов у ангиологических больных.

Как оказалось, наши данные в целом не противоречили некоторым рандомизированным исследованиям, также направленным на сравнение эффективности антитромбоцитарной активности клопидогрела и АСК. В частности, в рандомизированном исследовании CHARISMA, проведенном в течение 28 мес у 15 603 пациентов, было доказано, что сочетанное применение клопидогрела и АСК не имеет преимуществ по сравнению с изолированным использованием только АСК в профилактике инфаркта миокарда, острого нарушения мозгового кровообращения и смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, в то время как риск кровотечений при сочетанной терапии достоверно увеличивается [21].

Роль АТП в послеоперационном периоде

Важнейшей проблемой современной сосудистой хирургии является развитие тромбоза имплантата после выполненных реконструктивных вмешательств. Если причиной данного осложнения в раннем послеоперационном периоде принято считать тактические (недооценка путей притока и оттока артериальной крови, нарушения системы гемостаза) и технические ошибки [11], то в основе развития реокклюзий в более позднем периоде лежат совсем другие механизмы. Один из них связан с гиперплазией неинтимы в области сосудистых анастомозов, развивающейся, как правило, в течение первого года после хирургической операции. Другой обусловлен прогрессированием патологического процесса (атеросклероза) в магистральных артериях притока или оттока от зоны реконструкции [4].

Существует и третий механизм развития тромботических осложнений в позднем послеоперационном периоде, связанный с патологическими изменениями на уровне микроциркуляторного русла в первую очередь за счет активной агрегации форменных элементов.

АТП в комплексном лечении после реконструктивных сосудистых операций

Подобные теоретические предпосылки были подтверждены нами при анализе гемодинамических параметров в нижних конечностях после восстановления магистрального артериального кровотока. В специальном исследовании приняли участие 107 пациентов (все мужчины), перенесших бедренно-подколенное шунтирование выше щели коленного сустава синтетическим протезом фирмы Gore по поводу хронической артериальной недостаточности нижних конечностей

ИБ и III степени по классификации Фонтейна–Покровского. Все пациенты были разделены на 2 группы, однородные по возрасту, длительности заболевания, степени ишемии конечности, локализации и протяженности поражения, сопутствующей патологии, табакокурению.

Группу I (контрольную) составили 54 человека, постоянно получавшие в послеоперационном периоде на амбулаторном этапе пентоксифиллин (трентал 400 по 1 таблетке 3 раза в сутки) и ксантинола никотинат по 150 мг (1 таблетка) 3 раза в сутки.

Группа II (основная) была представлена 53 пациентами, получавшими после реконструктивной сосудистой операции на амбулаторном этапе, помимо пентоксифиллина и ксантинола никотината, АСК (Кардиомагнил 75 мг по 1 таблетке 1 раз в сутки). Пациенты, составившие контрольную группу, не принимали АСК в послеоперационном периоде либо в связи с наличием у них язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, либо в связи с их отказом от приема АСК.

Все больные наблюдались в течение 1 года после хирургического лечения с осмотром каждые 3 мес, который включал клиническое обследование, анализ параметров вязкости крови и плазмы, агрегации тромбоцитов, деформируемости эритроцитов.

Функциональное состояние («пропускную способность») сосудов микроциркуляторного русла оценивали посредством ультразвуковой функциональной дебитометрии (патент РФ №2215479). Ее суть заключалась в определении процента изменения линейных скоростей в подколенных артериях и вене после стандартной физической нагрузки.

После выписки пациентов из стационара и наблюдения за ними на амбулаторном этапе мы обнаружили у больных группы I (не получавших АСК) значительное прогрессивное ухудшение на протяжении первых 6 мес функциональных возможностей микроциркуляторного русла. Подобное снижение «пропускной способности» периферического сосудистого русла напрямую коррелировало с динамикой вискозиметрических показателей крови и активностью агрегации тромбоцитов (см. рисунок), что позволяет сделать вывод о значительной роли форменных элементов крови, и в первую очередь тромбоцитов, в формировании адекватных путей оттока от сосудистого имплантата после реконструктивных сосудистых вмешательств. Учитывая данные функциональной дебитометрии, отражающие низкие функциональные возможности сосудов микроциркуляторного русла у больных группы I через 6 мес после операции, 44 (81,5%) пациента были госпитализированы в хирургический стационар для проведения интенсивной сосудистой терапии, направленной на улучшение периферического кровообращения и снижение периферического сосудистого сопротивления. Несмотря на это, у 4 (7,4%) пациентов в интервале от 6 до 9 мес после операции возник острый тромбоз сосудистого имплантата, что потребовало выполнения у них повторного хирургического вмешательства.

У пациентов группы II на фоне амбулаторной АТП степень нарушений функциональных возможностей микроциркуляторного русла в послеоперационном периоде была менее значительной и достигала максимальных нарушений только через 10–12 мес наблюдения, что также коррелировало с показателями текучести крови и агрегации тромбоцитов. Учитывая данные функциональной дебитометрии, через 12 мес после начала исследования 18 (34,0%) пациентов группы II были госпитализированы в хирургическое отделение для дополнительной сосудистой терапии. При наблюдении за ними ни у одного больного на протяжении всего периода исследования мы не выявили случаев тромбоза сосудистого имплантата.

Таким образом, наше исследование показало, что включение в послеоперационном периоде в консервативную терапию АТП (АСК) позволяет значительно улучшить результаты хирургического лечения больных с хронической ишемией нижних конечностей.

Заключение

АТП показана всем ангиологическим больным, в том числе пациентам с периферическим атеросклерозом, для профилактики прогрессирования заболевания, предотвращения острой ишемии конечности, инфаркта миокарда, ишемического инсульта и смерти от сердечно-сосудистых осложнений. Данная терапия должна проводиться длительное время, а чаще – пожизненно, независимо от того, выполнялось хирургическое лечение пациенту или нет. Использование АСК в качестве единственного АТП может быть оправдано во многих клинических случаях. Для уменьшения осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта предпочтительно применение препаратов АСК с кислотным буфером (гидроксидом магния).

Литература

1. Бокарев И.Н., Великов В.К., Зеленчук Н.М. Влияние антиагрегантов на течение диабетической ангиопатии. *Терапевт. арх.* 1993; 3: 78–81.
2. Верткин А.Л. и др. Безопасность и фармакоэкономическая эффективность применения различных препаратов ацетилсалициловой кислоты у пациентов с ИБС. *Рус. мед. журн.* 2009; 17 (9).
3. Драткина О.М. Антиагреганты в практике интерниста. *Cons. Med.* 2008; 10 (5).
4. Затевахин И.И., Говорунов Г.В., Сухарев И.И. Реконструктивная хирургия поздних реокклюзий аорты и периферических артерий. М., 1993.
5. Казаков Ю.И., Каргополов А.В. Возможности прогнозирования сохранения конечности у больных облитерирующим атеросклерозом в стадии декомпенсации. *Материалы Всероссийской научной конференции «Хроническая критическая ишемия конечности»*. Тула, 1994; с. 115–6.
6. Кошкин В.М., Кузнецов М.Р., Калашов П.Б. Лечение больных хроническими облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей в условиях амбулаторной практики. Усовершенствованные медицинские технологии. Под ред. В.С.Савельева. М., 2005.
7. Кошкин В.М., Носенко Е.М., Дадова Л.В. и др. Место тредмил-теста в диагностике тяжести артериальной недостаточности у больных облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей. *Ангиология и сосудистая хирургия.* 2001; 7 (2): 10–4.
8. Кошкин В.М., Стойко Ю.М. Стратегия и тактика консервативной терапии больных хроническими облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей. *Ангиология и сосудистая хирургия.* 2005; 11 (1): 132–6.
9. Кузнецов М.Р., Кошкин В.М., Каралкин А.В. Ранние реокклюзии у больных облитерирующим атеросклерозом. Ярославль: Нюанс, 2007.

10. Куликов А.Ю., Крысанов И.С. Фармакоэкономический анализ антиагрегантной терапии у пациентов с ИБС и высоким риском гастропатии. *Клин. фармакология и терапия.* 2007; 16: 1.
11. Покровский А.В. *Клиническая ангиология. Практ. руководство.* В 2 т. М.: Медицина, 2004; 2: 213.
12. Покровский А.В. и др. *Диагностика и лечение пациентов с критической ишемией нижних конечностей. Российский консенсус.* М., 2002.
13. Савельев В.С., Кошкин В.М. *Критическая ишемия нижних конечностей.* М.: Медицина, 1997.
14. Терещенко С.Н., Джигани Н.А. Антитромботическая терапия как основа профилактики сердечно-сосудистых осложнений. Фокус на ацетилсалициловую кислоту. *Трудный пациент.* 2008; 11 (6).
15. Arcan J, Blanchard J, Boissel JP et al. Multicenter double-blind study of ticlopidine in the treatment of intermittent claudication and the prevention of its complications. *Angiology* 1988; 39: 802–11.
16. Belch JJ, Topol EJ, Agnelli G et al for the Prevention of Atherothrombotic Disease Network. Critical issues in peripheral arterial disease detection and management: A call to action. *Arch Intern Med* 2003; 163: 884–92.
17. Boissel JP, Peyrieux JC, Destors JM. Is it possible to reduce the risk of cardiovascular events in subjects suffering from intermittent claudication of the lower limbs? *J Thromb Haemost* 1989; 62: 681–5.
18. Brown J, Lethaby A, Maxwell H et al. Antiplatelet agents for preventing thrombosis after peripheral arterial bypass surgery. *The Cochrane collaboration* 2009; 3: 54.
19. Clagett GP, Sobel M, Jackson MR et al. Antithrombotic therapy in peripheral arterial occlusive disease. *The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy.* *Chest* 2004; 126 (Suppl. 3): 609S–626S.
20. Criqui MN, Fronek A, Barrett-Connor E et al. The prevalence of peripheral arterial disease in a defined population. *Circulation* 1985; 71: 510–5.
21. Deepak L Bhatt, Keith AA Fox, Werner Hacke et al. Clopidogrel and Aspirin versus Aspirin Alone for the Prevention of Atherothrombotic Events. *N Engl J Med* 2006; 354: 1706–17.
22. Goldhaber SZ, Manson JE et al. Low-dose aspirin and subsequent peripheral arterial surgery in the Physicians Health Study. *Lancet* 1992; 340: 143–5.
23. Janzon L, Bergqvist D, Boberg J et al. Prevention of myocardial infarction and stroke in patients with intermittent claudication: Effects of ticlopidine. Results from STIMS, the Swedish Ticlopidine Multicentre Study. *J Intern Med* 1990; 228: 301–8, 659.
24. Newman AB, Siscovick DS, Manolio TA et al. Ankle-arm index as a marker of atherosclerosis in the cardiovascular health study. *Circulation* 1995; 88: 837–45.
25. Ranke C, Creutzig A, Luska G et al. Controlled trial of high- versus low-dose aspirin treatment after percutaneous transluminal angioplasty in patients with peripheral vascular disease. *J Clin Invest* 1994; 72: 673–80.
26. Rejeski WJ, Tian L, Liao Y et al. Social cognitive constructs and the promotion of physical activity in patients with peripheral artery disease. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2008; 28: 65–72.
27. Sobel M, Verhaeghe R. *Antithrombotic Therapy for Peripheral Artery Occlusive Disease.* *Chest* 2008; 133: 815S–843S.
28. The Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324: 71–86, 141.
29. The CAPRIE Steering Committee. A randomized, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996; 348: 1329–39.
30. Watson K, Pbaron D, BCPS et al. Peripheral arterial disease: a review of disease awareness and management. *Am J Geriatric Pharmacother* 2006; 4 (4): 365–79.
31. Watson K, Watson BD, Pater KS. Peripheral arterial disease: a review of disease awareness and management. *J Geriatr Pharmacother* 2006; 4: 4.

