10.21518/2079-701X-2017-12-148-153

Д.В. КРЫЛОВ, **И.Н. СОНЬКИН**, к.м.н. **В.Ю. МЕЛЬНИК**, **А.И. АТАБЕКОВ**
Отделение сосудистой хирургии Дорожной клинической больницы РЖД, Санкт-Петербург

ЭФФЕКТИВНОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ДЕЗАГРЕГАНТОВ

ПОСЛЕ РЕКОНСТРУКТИВНЫХ ОПЕРАЦИЙ

Лечение хронических облитерирующих заболеваний периферических артерий (ЗПА) и обусловленной ими хронической ишемии нижних конечностей представляет на сегодняшний момент одну из актуальнейших проблем в сосудистой хирургии. По последним данным, распространенность ЗПА уже достигла масштабов пандемии: в 2010 г. в мире насчитывалось более 200 млн человек, страдающих ЗПА, из них более 40 млн в Европе и более 14 млн в Северной и Южной Америке. Это заболевание обычно редко встречается у пациентов в возрасте моложе 40 лет, однако им страдает каждый 10-й человек в возрасте 70 лет или старше и каждый 6-й в возрасте 80 лет или старше [1]. В одних только Соединенных Штатах Америки насчитывается более 8,5 млн человек, страдающих этим заболеванием. В этой стране среди людей старше 55 лет 10% имеют бессимптомную форму заболеваний периферических артерий и еще 5% страдают перемежающейся хромотой (ПХ) [2].
В России от 15 до 30% популяции старше 65 лет имеют признаки облитерирующих заболеваний артерий нижних конечностей [3, 4]. В 2013 г. в 44 регионах России зарегистрировано 173 883 новых случая ЗПА, что, учитывая высокую распространенность бессимптомной формы заболевания (более 2/3 пациентов являются бессимптомными), позволяет предположить, что численность этой группы больных в России превышает более 1,5 млн человек.

Ключевые слова: *заболевания периферических артерий, хроническая ишемия нижних конечностей, эндоваскулярные процедуры, продленная медикаментозная терапия, антиагреганты, ацетилсалициловая кислота, клопидогрел.*

D.V. KRYLOV, И.N. SONKIN, PhD in medicine, V.Y. MELNIK, A.I. ATABEKOV
Vascular Surgery Department of NUZ DKB OJSC Russian Railways

EFFECTIVE USE OF ANTIPLATELETS AFTER RECONSTRUCTIVE OPERATIONS

Treatment of chronic obliterating peripheral arterial disease (PAD) and the resulting chronic ischemia of the lower extremities is at the moment one of the most urgent problems in vascular surgery.
According to recent reports, the prevalence of PAD has already reached the pandemic: in 2010, there were more than 200 million people suffering from PAD, including more than 40 million in Europe and over 14 million in North and South America. This disease is rarely found in patients younger than 40 years, but one person out of every 10 people aged 70 years or older and every sixth person at the age of 80 years or older suffers from it [1]. In the United States, there are more than 8.5 million people suffering from this disease. In this country among people older than 55 years 10% have an asymptomatic form of peripheral arterial diseases and 5% suffer from intermittent claudication (IC) [2].
In Russia, from 15 to 30% of the population older than 65 years have signs of obliterating diseases of lower limb arteries [3, 4]. In 2013, in 44 regions of Russia 173 883 new cases of PAD were registered, which given the high prevalence of asymptomatic forms of the disease (more than 2/3 of patients are asymptomatic) suggests that the number of this group of patients in Russia exceeds more than 1.5 million people.

Keywords*: peripheral artery disease, chronic limb ischemia, endovascular procedures, prolonged drug therapy, antiplatelet agents, acetylsalicylic acid, clopidogrel.*

ЗПА часто носят прогрессирующий характер: у четверти больных с перемежающейся хромотой наступает значительное ухудшение. В основном оно возникает в первые годы после установления диагноза (7–9% по сравнению с 2–3% ежегодного ухудшения в последующие годы). Высокая ампутация – сравнительно редкий исход ПХ. Она необходима только у 1–3,3% больных в течение 5 лет [5].

Наиболее тяжелым проявлением ЗПА является критическая ишемия конечностей (КИК), которая манифестирует болями в состоянии покоя, потерей ткани и/или незаживающими язвами и гангреной. Согласно оценкам, частота возникновения КИК составляет приблизительно 500–1000 новых случаев в год на 1 млн человек, при этом ожидается существенный рост в связи со старением населения и возрастающей распространенностью диабета [6, 7]. Пациенты с диагнозом КИК подвержены повышенному риску большой ампутации и выраженному снижению качества жизни [8, 9]. Смертность в течение 1 года среди пациентов с КИК составляет приблизительно 10%, при этом без реваскуляризации потеря конечности имеет место примерно в 20% случаев [10]. Однако даже при выполнении реваскуляризации пациенты с острой (ОИК) и критической ишемией конечности по-прежнему подвергаются риску последующих ампутации и смерти [11, 12].

Пациенты с ЗПА, независимо от симптомов, находятся в группе повышенного риска развития сердечно-сосудистых событий, таких как инфаркт миокарда (ИМ) и инсульт. Вероятность смерти в течение 10 лет у них в 6 раз выше, чем у людей, не имеющих ЗПА [14]. По данным международного проспективного реестра REACH, среди 53 211 лиц с клиническими проявлениями подтвержденной ишемической болезни сердца (ИБС), сосудистых заболеваний головного мозга (СЗГМ) или ЗПА, у стабильных

пациентов с ЗПА риск смерти от сосудистого заболевания, ИМ или инсульта через 1 год и через 3 года был выше в численном отношении, чем у стабильных пациентов с ИБС (5,4% против 4,5% и 14,8% против 11,6% соответственно) [8]. Пациенты с тяжелым ЗПА, при котором требуется ампутация, подвержены еще более высокому риску сердечно-сосудистых осложнений.

Хроническая ишемия в структуре заболеваний артерий нижних конечностей занимает около 20%. Главная роль в лечении ишемии конечностей в настоящее время отводится реконструктивным операциям [15]. Количество артериальных реконструкций имеет тенденцию к ежегодному росту. Так, в России в 2016 г. было выполнено 71 800 операций, что на порядок выше, чем за предыдущие годы (за 2014 г. – 51 105, за 2012 г. – 53 029). Причем наиболее весомый вклад в такую картину вносят «открытые» реконструкции инфраингвинального сегмента (20 965 – в 2016 г., 13 508 – в 2014 г.) [16].

Продолжает широко использоваться и развиваться методика эндоваскулярного лечения поражения периферических артерий. Причем в при изолированных поражениях аорто-подвздошного сегмента эндоваскулярные процедуры становятся лечением первой линии.

Ввиду последовательного характера этих процедур сегодня пациенты, нуждающиеся в «открытой» хирургии, часто чувствуют себя хуже и имеют более тяжелую форму заболевания. Показатель клинических неудач при эндоваскулярных вмешательствах также остается высоким, потому что менее подходящим для открытой реконструкции пациентам и пациентам, подверженным высокому риску, предлагается как минимум попробовать пройти менее инвазивное эндоваскулярное лечение.

По результатам недавно проведенного анализа 1,76 млн случаев госпитализаций пациентов с КИК и ОИК отмечен положительный тренд по улучшению результатов лечения, однако уровень госпитальной летальности остается высоким – 6%, а количество ампутаций достигает 7% [13].

Необходимо отметить, что даже идеально проведенное восстановление проходимости артериального русла после хирургического вмешательства не гарантирует больному длительное купирование клинических проявлений и сохранение конечности. Вследствие этого всем пациентам, перенесшим реконструктивные открытые и рентгенэндоваскулярные вмешательства на артериях нижних конечностей, вне зависимости от стадии заболевания, степени ишемии, характера проведенного вмешательства требуется проведение продленной медикаментозной терапии.

Арсенал средств, применяемых в ангиологии и сосудистой хирургии, широк. Базовыми средствами, используемыми при стено-окклюзионных атеросклеротических процессах в артериях нижних конечностей, являются антиагрегантные препараты. Использование этих препаратов достоверно снижает риск развития значимых сердечно-сосудистых событий у пациентов с ЗПА, в частности, атеротромботических окклюзий в коронарном и цереброваскулярном бассейнах, увеличивает дистанцию безболевой ходьбы и снижает частоту ампутации [17].

Наиболее изученным из этой группы препаратов является блокатор циклооксигеназы – ацетилсалициловая кислота (АСК). АСК используется в медицине более 100 лет. Начиная с 1980-х гг. аспирин активно применяется в клинической практике при лечении острого коронарного синдрома (ОКС) с целью предупреждения ОИМ. Доказательная база применения АСК у лиц с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) одна из самых мощных. Значительные исследования (VA, RISC, ISIS-2) убедительно продемонстрировали способность АСК снизить риск развития острого ИМ и смерти от острой коронарной недостаточности на 41–70%. В 2002 г. Antitrombotic Trialist Collaboration опубликовала данные крупнейшего метаанализа результатов 287 рандомизированных клинических исследований, который убедительно свидетельствует о преимуществах аспирина в дозировке 75–150 мг у пациентов с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений [19].

Метаанализ исследований на выборке более 900 пациентов, перенесших шунтирующие операции на артериях нижних конечностей, проведенный R. Bedenis, показал значимое улучшение проходимости шунтов на фоне приема аспирина. Необходимо отметить, что такой эффект наблюдался у пациентов с синтетическими сосудистыми протезами, значимого улучшения проходимости аутологичных венозных шунтов не наблюдалось [20].

Несмотря на то, что АСК остается основным способом лечения и наиболее рекомендуемым препаратом для вторичной профилактики атеротромботических явлений, эффективность ее у пациентов с ЗПА все чаще ставится под сомнение [7, 21, 22]. Два исследования – первое в общей популяции у асимптомных пациентов со снижением плечелодыжечного индекса (ПЛИ) ниже 0,95, а также исследование пациентов с сахарным диабетом (СД) и снижением ПЛИ ниже 1,0 показали отсутствие преимуществ терапии АСК [23, 24].

В связи с этим в последнее время в арсенале практикующего врача появились современные антиагреганты. Одним из них является клопидогрел, который на данный момент остается наиболее изученным блокатором рецептора P2Y12 тромбоцитов и имеет наиболее широкий спектр клинического применения.

Большую эффективность клопидогрела в сравнении с монотерапией АСК в отношении симптомных больных с ЗПА по снижению риска ИМ, инсульта и сосудистой смерти показало исследование CAPRIE (Clopidogrel versus Asprin in Patients at riskof Ischemic Events). По сравнению с аспирином применение клопидогрела снизило относительный риск на 24% [25], а в подгруппе пациентов с СД 2 типа показало снижение относительного риска сосудистой смерти, инфаркта, инсульта, повторной госпитализации из-за кровотечения или ишемии на 14,5%. У больных высокого риска, которые в дополнение к основному критерию включения ранее уже перенесли инфаркт или ишемический инсульт, преимущество клопидогрела перед АСК также оказалось больше, чем в исследовании в целом: снижение относительного риска сосудистой смерти, инфаркта или инсульта за год составило 14,9%.

Клопидогрел имеет схожий с АСК профиль безопасности – сообщается лишь о редких случаях развития тромбоцитопении. Препарат показал лучшую переносимость по сравнению с аспирином – у пациентов, принимавших клопидогрел, было на 30% меньше госпитализаций по поводу кровотечений и ниже риск жизнеугрожающих кровотечений (0,39% vs 0,53% на АСК) [26].

В то же время последующие исследования применения клопидогрела при высоком атеротромботическом риске для стабилизации, лечения и предотвращения ишемических состояний (в частности, исследование CHARISMA) (n = 15 603), в котором клопидогрел использовался в дополнение к АСК, не только не доказали дополнительных преимуществ в исследовании в целом, но преимущества не проявились и в группе ЗПА [27]. Кроме того, монотерапия клопидогрелом в качестве терапевтического метода лечения пациентов с ЗПА осложняется в связи с недавно выявленными взаимодействиями с ингибиторами протонной помпы, такими как омепразол или эзомепразол, и полиморфизмом изофермента 2C19 цитохрома P450 (CYP2C19) [28]. В результате, по мнению некоторых авторов, использование клопидогрела в качестве монотерапии при ЗПА как альтернативы АСК является существенно ограниченным.

Однако на основании имеющейся в настоящее время доказательной базы, по мнению экспертов Европейского общества кардиологов (ESC) и Европейского общества сосудистых хирургов (ESVS, 2017), в случае необходимости назначения антитромбоцитарной терапии пациентам с ЗПА предпочтение может быть отдано клопидогрелу по сравнению с аспирином.

Перспективным направлением терапии антиагрегантами в последнее десятилетие стало назначение двойной терапии АСК + клопидогрел. Эффективность назначения двойной антиагрегантной терапии (ДАТТ) у пациентов с коронарной патологией была продемонстрирована в ряде масштабных исследований, таких как CURE, CHARISMA, COMMIT/CCS-2, CREDO.

С другой стороны, убедительные преимущества ДАТТ у пациентов с ЗПА не подтверждены, в частности, потому, что исследование CHARISMA дало отрицательные результаты. Рандомизированное исследование CASPAR не показало преимущества ДАТТ над аспирином у пациентов, перенесших шунтирование ниже коленного сустава, в частоте значимых сердечно-сосудистых событий, ампутации, летальности и не привело к улучшению проходимости байпасов на фоне значимого увеличения частоты кровотечений. Исключением явилась подгруппа пациентов, перенесших шунтирование синтетическим протезом, в которой ДАТТ позволила улучшить частоту проходимости шунтов.

Интересными могут стать результаты исследования ASPIRE, продолжающегося в настоящее время. Целью данного мультицентрового рандомизированного исследования является выявление оптимальной длительности назначения ДАТТ после реваскуляризации артерий нижних конечностей.

По самым последним данным, полученным в исследовании TRA2°P-TIMI 50, при добавлении нового антитромбоцитарного средства ворапаксар к стандартному лечению, которое включало АСК и клопидогрел, имело место общее снижение относительного риска (RR) таких суммарных исходов, как смерть по причине ССЗ, ИМ или инсульт на 13%, однако при этом отмечалось существенное повышение частоты умеренных или тяжелых кровотечений, включая внутричерепное. Интересно отметить, что по результатам ретроспективного поискового анализа ворапаксар существенно снижал риск ишемических патологий конечности, включая госпитализацию по поводу острой ишемии конечности (2,3% против 3,9%) и периферической реваскуляризации (18,4% против 22,2%). Эти данные впервые подтвердили, что упомянутые патологии конечности, вероятно, имеют тромботическую природу и потенциально подвержены воздействию антитромботических средств [29].

Антикоагулянты, такие как варфарин или фенпрокумон, при применении в качестве монотерапии или в сочетании с антитромбоцитарной монотерапией эффективны для вторичной профилактики сердечно-сосудистых явлений у пациентов с ИБС, но при этом возрастает частота кровотечений [30, 31]. В исследовании варфарина и антитромбоцитарной терапии при сосудистой патологии (исследование WAVE) 2161 пациент с атеросклерозом сосудов нижней конечности и атеросклерозом сонной артерии был рандомизирован для получения антитромбоцитарной монотерапии АСК по сравнению с антитромбоцитарной терапией в сочетании с полной дозой варфарина (целевое МНО 2,0–3,0) [32]. Более 80% пациентов имели ЗПА (перемежающуюся хромоту и объективные признаки атеросклероза). Не было отмечено снижения частоты первичного исхода, который включал смерть от ССЗ, ИМ или инсульт, или комбинированного первичного исхода, который включал смерть от ССЗ, ИМ или инсульт и тяжелую ишемию коронарных сосудов или конечностей, требующую неотложного вмешательства. Важно отметить, что частота угрожающих жизни кровотечений увеличилась в 3,5 раза в группе варфарина и АСК по сравнению с группой, получавшей только АСК, включая также внутричерепные кровотечения.

В настоящее время открыто несколько исследований эффективности прямых пероральных антикоагулянтов у пациентов с ЗПА. Исследование COMPAS (ривароксабан для профилактики основных сердечно-сосудистых событий в коронарных или периферических артериях) с ожидаемой рандомизацией более 21 тыс. пациентов оценивает терапию ривароксабаном 2,5 мг 2 р/сут и АСК (100 мг 1 р/сут) или ривароксабаном 5 мг 2 р/сут и АСК (100 мг 1 р/сут), либо плацебо 2 р/сут и АСК 100 мг/сут. Первичными выводами являются время от рандомизации до наступления значимых сердечно-сосудистых осложнений и время от рандомизации до наступления значимых кровотечений. Ориентировочная дата завершения – февраль 2018 г. Многоцентровое рандомизированное контролируемое исследование ePAD направлено на оценку эффективности эдоксабана (60 мг 1 р/сут) и АСК (100 мг/сут) в сравнении с клопидогрелом (300 мг нагрузки, 75 мг в день) и АСК (100 мг ежедневно) после бедренно-подколенного эндоваскулярного вмешательства. VOYAGER – PAD (эффективность и

безопасность ривароксабана в снижении риска развития серьезных тромботических сосудистых событий у пациентов с ЗПА, перенесших процедуру реваскуляризации периферических артерий нижних конечностей) – рандомизированное контролируемое клиническое исследование, в котором ожидается рандомизация около 6500 пациентов старше 50 лет с симптомными стадиями ЗПА после недавних (≤ 10 дней) успешных инфраингвинальных реваскуляризаций. Сравнивается терапия ривароксабаном (2,5 мг 2 р/сут) или плацебо в дополнение к стандартной базовой терапии по вероятности развития значимых сердечно-сосудистых событий и кровотечений. Ожидаемая дата завершения исследования – январь 2019 г. RIFLE (пилотное исследование для изучения применения ривароксабана после ангиопластики при критической ишемии) – открытое рандомизированное контролируемое исследование, в котором оценивается эффективность назначения пациентам либо ривароксабана 2,5 мг 2 р/сут в течение 90 дней плюс аспирин 81 мг/сут, или клопидогрела 75 мг/сут в течение 90 дней плюс аспирин 81 мг/сут после успешного чрескожного коронарного вмешательства [29].

В настоящее время в связи с недостаточным количеством и низким качеством данных международные руководства ACCP [21] и ESC [23] расходятся в отношении рекомендаций по оптимальной антитромботической терапии у пациентов с ЗПА, в т. ч. перенесших сосудистые реконструкции. При этом рекомендации часто опираются на данные исследований пациентов со стабильной ИБС или ОКС, или на мнение специалистов.

Для первичной профилактики сердечно-сосудистых событий рекомендованным лечением является низкая доза АСК (в диапазоне от 75 до 150 мг/сут) (класс IA), в то же время в качестве альтернативы может применяться клопидогрел (75 мг/сут). По мнению экспертов ESC, клопидогрел может быть предпочтительнее АСК (класс IIв), причем использование антитромбоцитарной терапии у пациентов с асимптомным течением ЗПА необходимо только при низких рисках развития геморрагических осложнений и наличии клинически значимого поражения других артериальных бассейнов.

После хирургической реваскуляризации назначение АСК в дозировке 75–100 мг или клопидогрела 75 мг пожизненно улучшает прогноз проходимости шунтов (ESC, класс IC), причем после шунтирований ниже паховой связки антиагрегантная терапия рекомендована к применению (класс 1A).

Кроме того, у пациентов, перенесших шунтирование ниже колена сосудистым протезом, возможно назначение ДАТТ (АСК 100 мг + клопидогрел 75 мг) сроком до 1 года, что повышает проходимость шунта и снижает частоту вторичных ампутаций по сравнению с монотерапией АСК. После операции шунтирования ниже паховой складки также можно применять АСК в сочетании с дипиридамолом. Для шунтирования аутологичной веной как выше, так и ниже колена вышеописанные преимущества назначения ДАТТ не подтверждены.

АСК остается основным агентом для послеоперационного ведения пациентов, перенесших эндоваскулярные вмешательства на артериях нижних конечностей. Рутинной практикой, учитывающей опыт вмешательств на коронарных артериях, является использование ДАТТ в течение 3 мес. после баллонной пластики. Однако руководство CHEST ACCP (2012 г.) после ангиопластики и стентирования артерий нижних конечностей рекомендует применять антитромбоцитарную монотерапию, а не ДАТТ [34]. Рекомендации ESC определяют длительность ДАТТ после ангиопластики и стентирования артерий ниже паховой связки до 1 мес. с продолжением монотерапии АСК или клопидогрелом. В рекомендациях по использованию эндоваскулярных девайсов для вмешательств на артериях ниже паховой связки, которые были одобрены FDA, внесены коррективы: как минимум 6 мес. терапии АСК и 1 мес. терапии клопидогрелом рекомендовано для вмешательств с использованием баллонов с лекарственным покрытием; требуется как минимум 2 мес. ДАТТ после имплантации стентов с лекарственным покрытием [36, 37].

Так как потенциальные преимущества антагонистов витамина К (АВК) часто нейтрализуются из-за повышения частоты кровотечений, в особенности у пациентов с ЗПА, в рекомендациях Американского общества специалистов в области торакальной медицины (2008 г.) присутствуют рекомендация разряда 1А, предлагающая воздержаться от использования антикоагулянтов у пациентов с ЗПА, а также рекомендация разряда 1В о неприменении их при ЗПА. Тем не менее АВК могут играть некоторую роль в улучшении исходов после шунтирования сосудов, расположенных ниже паховой складки, и рекомендации ESC по лечению ЗПА содержат рекомендацию класса IIb относительно использования АВК для антикоагуляции после аутологического шунтирования сосудов, расположенных ниже паховой складки. Данная рекомендация основана на анализе подгруппы пациентов в исследовании DUTCH (применение пероральных антикоагулянтов или аспирина при шунтировании ниже паховой складки) [23].

В настоящее время нет достаточной доказательной базы допустимости и преимуществ назначения новых оральных антикоагулянтов (ингибиторов Ха-фактора и ингибиторов тромбина) после реконструктивных вмешательств у больных с ЗПА.

Отдельное внимание следует уделить назначению антиагрегантов у пациентов с ЗПА и сопутствующей патологией. В частности, у пациентов с наличием эрозивно-язвенного поражения желудочно-кишечного тракта и показанием для приема АСК необходимо оценить риск возможных кровотечений. Такие факторы, как возраст более 60 лет, язвенная болезнь или желудочно-кишечные кровотечения в анамнезе, выраженная печеночная и почечная недостаточность, прием глюкокортикостероидов, НПВС, антикоагулянтов увеличивают возможность геморрагических осложнений. Зачастую в клинической практике для снижения риска кровотечения проводят замену АСК на другие антиагреганты, в частности клопидогрел. Однако, основываясь на анализе частоты геморрагических осложнений в сравнительных исследованиях АСК и клопидогрела, Американская ассоциация сердца совместно с Американским обществом гастроэнтерологов в своем совместном документе относят такую тактику к нерекомендуемым. У пациентов высокого риска следует отдавать предпочтение комбинации АСК с ингибитором протонной помпы. Кроме того, снизить риск желудочно-кишечных кровотечений может назначение минимальных доз АСК – 75 мг [18].

У пациентов с ЗПА после вмешательств, требующих послеоперационной ДАТТ, и сопутствующей коронарной патологией (перенесенный ОКС давностью менее 3 мес., коронарное стентирование давностью менее 1 года, многососудистое коронарное поражение) сроки проведения ДАТТ могут быть дольше стандартных. Оптимальная длительность проведения ДАТТ в таком случае определяется индивидуально.

В случае наличия у пациентов, у которых запланирована реконструкция артерий, заболеваний, требующих длительной антикоагулянтной терапии (искусственные клапаны сердца, нарушение ритма сердца, недавно перенесенный венозный тромбоз), возможно назначение в послеоперационном периоде двойной антитромботической терапии (антикоагулянт + антиагрегант). Двойная антитромботическая терапия также может быть назначена при ситуациях возникновения острой ишемии конечности (тромбоз стента/шунта) у пациентов, ранее получавших антикоагулянты. В таких ситуациях эксперты ESC советуют в первую очередь пересмотреть показания для продленной антикоагулянтной терапии сопутствующей ЗПА патологии. С этой целью могут быть полезны различные шкалы. Так, для определения показаний к длительной антикоагулянтной терапии при фибрилляции предсердий используется шкала CHA2DS2-VASc. Важной является стратификация рисков геморрагических осложнений, которую можно выполнить также путем применения шкал, одной из которых является HAS-BLED. Руководство ESC рекомендует с уровнем доказательности IIaB продолжать терапию только антикоагулянтами у неоперированных пациентов и в случае открытой хирургии. После эндоваскулярных процедур у пациентов с низким риском геморрагических осложнений возможно сочетание АСК или клопидогрела с антикоагулянтом в течение 1 мес. с продолжением монотерапии антикоагулянтом в дальнейшем. При высоком риске кровотечений в той же клинической ситуации может быть рассмотрена возможность моноантикоагулянтной терапии. При высоком риске тромбоза в области реконструкции возможна более длительная двойная терапия (уровень доказательности IIC).

Нередко в клинической практике хирурги сталкиваются с необходимостью выполнения оперативного лечения у пациентов с ранее назначенной антиагрегантной терапией или ДАТТ, которая может влиять на повышение рисков периоперационных геморрагических осложнений. Наиболее часто такая необходимость возникает у пациентов, недавно перенесших коронарную ангиопластику и стентирование. В данном случае последние рекомендации говорят о необходимости принятия консилионного решения мультидисциплинарной бригадой (интервенционный кардиолог, сосудистый хирург, кардиолог, анестезиолог). Необходимо сбалансировать риски задержки оперативного лечения, кровотечения от продолжения двойной антитромбоцитарной терапии периоперационно и от тромбоза стента, если двойная антитромбоцитарная терапия будет прекращена. В рекомендациях ACCP/AHA указано на необходимость проведения непрерывной ДАТТ длительностью по крайней мере 30 дней после коронарного стентирования непокрытыми металлическими стентами и по крайней мере 180 дней (в идеале 365 дней) после установки стентов с лекарственным покрытием. Если операция должна проводиться в вышеописанные сроки и риск кровотечения превышает риск для тромбоза стента, применение P2Y12 ингибиторов может быть временно прекращено и возобновлено после операции как только будет возможно, монотерапия аспирином должна быть продолжена. В руководящих документах указано, что клопидогрел и тикагрелор должны быть отменены как минимум за 5 сут до предполагаемого оперативного лечения. Необходимо отметить, что

временное назначение парентерального гепарина не заменяет эффекта антиагрегантов. Ранее проведенные исследования показали парадоксальное уменьшение гепарином антиагрегантного действия АСК [35].

В России наряду с оригинальным препаратом на сегодняшний день насчитывается более 20 дженериков клопидогрела, среди которых заслуживает внимания Клапитакс компании «ЕСКО ФАРМА». Его биоэквивалентность оригинальному клопидогрелу была показана в сравнительном исследовании фармакодинамики и биодоступности. Клапитакс, производимый по стандартам GMP, помимо традиционных 75 мг выпускается в дозах 150 мг (единственный среди дженериков клопидогрела) и 300 мг. Последние дозировки могут использоваться для пациентов с высоким риском тромбоза после проведенных реконструктивных операций на артериях нижних конечностей, в качестве предоперационной нагрузки перед эндоваскулярными вмешательствами. При этом стоимость лечения Клапитаксом в течение месяца значительно доступнее, чем у оригинала, что может повышать приверженность пациента длительной антиагрегантной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. 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(9901): 1329-40.
2. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL et al. Executive summary: heart disease and stroke statistics–2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*, 2014, 129(3): 399-410.
3. Cardiovascular diseases. Fact sheet#317, 2011. WHO Library Catalogung in Publication Data.
4. Национальные рекомендации по ведению пациентов с патологией артерий нижних конечностей. *Ангиология и сосудистая хирургия (Приложение)*, 2013, 19(2): 1-675.
5. Norgen L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FGR. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2007, 33(Suppl 1).
6. Vogel TR, Dombrovskiy VY, Carson JL, et al. In-hospital and 30-day outcomes after tibioperoneal interventions in the US Medicare population with critical limb ischemia. *Journal of vascular surgery*, 2011, 54(1): 109-15.
7. Tendera M, Aboyans V, Bartelink ML 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). European heart journal. 2011, 32(22): 2851-90.
8. Abola MT, Bhatt DL, Duval S et al. Fate of individuals with ischemic amputations in the REACH Registry: three-year cardiovascular and limb-related outcomes. *Atherosclerosis*, 2012, 221(2): 527-35.
9. Mangiafico RA, Mangiafico M. Medical treatment of critical limb ischemia: current state and future directions. *Current vascular pharmacology*, 2011, 9(6): 658-76.
10. Conte MS, Geraghty PJ, Bradbury AW et al. Suggested objective performance goals and clinical trial design for evaluating catheter-based treatment of critical limb ischemia. *Journal of vascular surgery*, 2009, 50(6): 1462-73.
11. de Donato G, Gussoni G, de Donato G et al. The ILAILL study: iloprost as adjuvant to surgery for acute ischemia of lower limbs: a randomized, placebo-controlled, double-blind study by the italian society for vascular and endovascular surgery. *Annals of surgery*, 2006, 244(2): 185-93.
12. Goodney PP, Nolan BW, Schanzer A et al. Factors associated with amputation or graft occlusion one year after lower extremity bypass in northern New England. *Annals of vascular surgery*, 2010, 24(1): 57-6.
13. Korabathina R, Weintraub AR, Price LL et al. Twenty-year analysis of trends in the incidence and in-hospital mortality for lower-extremity arterial thromboembolism. *Circulation*, 2013, 128(2): 115-21.
14. Criqui MH, Langer RD, Fronek A et al. Mortality over a period of 10 years in patients with peripheral arterial disease. *The New England journal of medicine*, 1992, 326(6): 381-6.
15. Покровский А.В. Клиническая ангиология. 2004. Т. 1: 35-36.
16. Покровский А.В., Ивандаев А.С. Состояние сосудистой хирургии в России в 2016 году. *Ангиология и сосудистая хирургия*, 2017: 5-44.
17. Rooke TW, Hirsch AT, Misra S et al. Management of patients with peripheral artery disease (compilation of 2005 and 2011 ACCF/AHA guideline recommendations): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiology, 2013, 61: 1555-70.
18. Bhatt D, Scheiman J, at all. ACCF/ACG/AHA 2008 Expert consensus Document on Reducing the Gastrointestinal Risks of Antplatelet Therapy. *J Am Coll Card*, 2008, 52(18): 1502-1517.
19. Толпыгина С.Н., Марцевич С.Ю., Хосева Е.Н. Эффективность и безопасность применения ацетилсалициловой кислоты в первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии,* 2012, 8(2): 205-210.
20. Bedenis R, Lethaby A, Maxwell H, Acosta S, Prins MH. Antiplatelet agents forpreventing thrombosis after peripheral arterial bypass surgery. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015, 2: CD000535.
21. Anderson JL, Halperin JL, Albert NM et al. Management of patients with peripheral artery disease (compilation of 2005 and 2011 ACCF/AHA guideline recommendations): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*, 2013, 127(13): 1425-43.
22. Berger JS, Krantz MJ, Kittelson JM et al. Aspirin for the prevention of cardiovascular events in patients with peripheral artery disease: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA*, 2009, 301(18): 1909-19.
23. Fowkes FG, Price JF, Stewart MC, Butcher I, Leng GC, Pell AC, Sandercock PA, Fox KA, Lowe GD, Murray GD. Aspirin for prevention of cardiovascular events in a general population screened for a low ankle brachial index: a randomized controlled trial. *JAMA,* 2010, 303: 841–848.
24. Belch J et al. The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial: factorial randomized placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease. *BMJ*, 2008, 337: a1840.
25. Von Beckerath N, Kastrati A, Wieczorek A et al. A double-blind, randomized study on platelet aggregation in patients treated with a daily dose of 150 or 75 mg of clopidogrel for 30 days. *European Heart Journal,* 2007, 28: 1814-9.
26. Muntner P, Wildman RP, Reynolds K, Desalvo KB, Chen J, Fonseca V. Relationship between HbA1c level and peripheral arterial disease. *Diabetes Care,* 2005, 28(8): 1981-1987.
27. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *The New England journal of medicine*, 2006, 354(16): 1706-17.
28. Wedemeyer RS, Blume H. Pharmacokinetic drug interaction profiles of proton pump inhibitors: an update. *Drug safety: an international journal of medical toxicology and drug experience*, 2014, 37(4): 201-11
29. Subhash B. New Developments in Antiplatelet Therapies for Patients with Peripheral Artery Disease. *J Am Coll Cardiology*, 2016. www. http: //www.acc.org.
30. Anand S, Yusuf S, Xie C et al. Oral anticoagulant and antiplatelet therapy and peripheral arterial disease. *The New England Journal of Medicine*, 2007, 357(3): 217-27.
31. Andreotti F, Testa L, Biondi-Zoccai GG et al. Aspirin plus warfarin compared to aspirin alone after acute coronary syndromes: an updated and comprehensive meta-analysis of 25,307 patients. *European Heart Journal*, 2006, 27(5): 519-26.
32. WAVE-Investigators. The effects of oral anticoagulants in patients with peripheral arterial disease: rationale, design, and baseline characteristics of the Warfarin and Antiplatelet Vascular Evaluation (WAVE) trial, including a meta-analysis of trials. *American Heart Journal*, 2006, 151(1): 1-9.
33. Aboyans V, Ricco J-B, Bartelink M-L, Bjo¨rck M, Brodmann M. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis andTreatment of Peripheral Arterial Diseases,in collaboration with the European Societyfor Vascular Surgery (ESVS). *European Heart Journal*, 2017, 00: 1–60.
34. Alonso-Coello P, Bellmunt S, McGorrian C et al. Antithrombotic therapy in peripheral artery disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians EvidenceBased Clinical Practice Guidelines. *Chest*, 2012, 141.
35. Duncan D, Wijeysundera D. Preoperative Cardiac evaluation and management of the patient undergoing major vascular surgery. *International Anesthesiology Clinics*, 2016, 54(2): 1-32.
36. IN.PACT™ Admiral™ Paclitaxel-coated PTA Balloon Catheter Instruction for Use.
37. Zilver PTX™ Drug Eluting Stent Instruction for Use.