



Дорожная
клиническая больница
им. Н.А. Семашко
на ст. Люблино
ОАО «Российские
железные дороги»

Пациент с заболеваниями артерий нижних конечностей. На что должен обратить внимание терапевт

Д.В. Крылов, И.Н. Сонькин, В.Ю. Мельник, А.И. Атабеков

Адрес для переписки: Игорь Николаевич Сонькин, sonkini@yandex.ru

В 2016 г. отечественный фармацевтический рынок пополнился препаратом Клапитакс с сопоставимой биоэквивалентностью оригинальному клопидогрелу. Клапитакс в дозах 150 (единственный среди дженериков клопидогрела) и 300 мг может использоваться у пациентов с высоким риском тромбоза после проведенных реконструктивных операций на артериях нижних конечностей, а также в качестве предоперационной нагрузки перед эндоваскулярными вмешательствами.

Ключевые слова: заболевания артерий нижних конечностей, перемежающаяся хромота, клопидогрел, Клапитакс

Введение

В структуре заболеваний артерий нижних конечностей на долю хронической ишемии приходится около 20%. В США среди лиц старше 55 лет у 10% отмечается бессимптомная форма заболеваний периферических артерий (ЗПА), 5% страдают перемежающейся хромотой (ПХ). В России от 15 до 30% популяции старше 65 лет имеют признаки облитерирующих заболеваний артерий нижних конечностей

[1, 2]. В 2013 г. в 44 регионах России зарегистрировано 173 883 новых случая ЗПА. Учитывая высокую распространенность бессимптомной формы заболевания (более чем у 2/3 пациентов симптомы отсутствуют), можно предположить, что количество больных ЗПА в России превышает 1,5 млн.

Распространенность ЗПА несколько выше среди мужчин, особенно в возрасте младше 50 лет. Проявления ПХ возникают в 1,5–2 раза

чаще у мужчин. Рост распространенности ПХ отмечается в возрастных группах старше 50 лет. Факторами риска развития ЗПА являются возраст старше 50 лет, дислипидемия, сахарный диабет, курение. Следует также учитывать расовую принадлежность, наличие гипергомоцистеинемии, артериальной гипертензии, хронической сердечной недостаточности. Пациенты с ЗПА входят в группу повышенного риска развития сердечно-сосудистых событий, равно как и больные с установленной ишемической болезнью сердца (ИБС).

В исследовании PARTNERS у 13% пациентов с ЗПА зафиксирован лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ) менее 0,90 в отсутствие признаков ИБС или цереброваскулярной болезни, у 16% – как ЗПА, так и симптомная ИБС или цереброваскулярная болезнь, у 24% – симптомные ИБС и цереброваскулярная болезнь и нормальные значения ЛПИ [3]. Ежегодное количество сердечно-сосудистых событий (инфаркт миокарда, ишемический



инсульт и сердечно-сосудистая смерть) достигает 5–7% [4].

ЗПА часто носят прогрессирующий характер: у четверти пациентов с ПХ состояние значительно ухудшается, как правило в первые годы после установления диагноза (7–9% по сравнению с 2–3% ежегодного ухудшения в последующие годы). Высокая ампутация сравнительно редкий исход ПХ и требуется только 1–3,3% больных в течение пяти лет [5]. Таким образом, стационарное лечение показано незначительной части больных. В связи с этим возрастает роль амбулаторной профилактики и терапии.

Диагностика и лечение

Первоначальное обследование предполагает сбор анамнеза и физикальный осмотр больного ЗПА. Общее обследование включает измерение артериального давления на обеих руках, аускультацию сердечных шумов, ритма, пальпацию брюшной аорты на предмет аневризмы (отсутствие расширения аорты не исключает диагноза аневризмы). Пальпируемый пульс на стопе характеризуется отрицательным прогностическим значением в 90% случаев и позволяет исключить диагноз ЗПА в большинстве ситуаций. Однако отсутствие пульсации или ее ослабление не является абсолютным критерием наличия заболевания. Поэтому у всех пациентов с подозрением на ЗПА необходимо использовать объективные методы исследования.

Первичным неинвазивным тестом на ЗПА считается измерение ЛПИ.

- ЛПИ измеряется у всех пациентов:
- ✓ с жалобами на боли в конечностях при ходьбе;
 - ✓ в возрасте 50–69 лет с фактором риска развития сердечно-сосудистого заболевания;
 - ✓ старше 70 лет вне зависимости от наличия факторов риска.

Диагностически значимым критерием служит ЛПИ $\leq 0,90$ при измерении в покое. У ряда пациентов с сахарным диабетом, почечной недостаточностью или другими болезнями, вызывающими кальцификацию артерий, берцовые артерии на уровне лодыжек становятся несжимаемыми. Как следствие – неоправданно высокие значения лодыжечного давления. Обычно у таких пациентов значение ЛПИ превышает нормальное и может достигать 1,4. В подобной ситуации используются дополнительные неинвазивные диагностические методики, включающие измерение пальцевого давления, пульсового кровенаполнения, транскутанного напряжения кислорода.

Золотым стандартом амбулаторной диагностики ЗПА признано дуплексное сканирование. В сложных случаях, а также при определении тактики оперативного лечения проводится контрастная мультиспиральная компьютерная томография сосудов и/или рентгеноконтрастная ангиография.

Дифференциальную диагностику проводят с такими распространенными патологиями, как тром-

боз глубоких вен (боль уменьшается в возвышенном положении конечности, усиливается при стоянии, отек сегмента или всей конечности), корешковый синдром (острая стреляющая боль вдоль всей ноги при изменении положения тела, парестезии), артроз крупных суставов (снижение объема движений в суставе, локальная болезненность при пальпации, деформация сустава).

Больные ЗПА составляют группу высокого риска и требуют интенсивной модификации факторов риска и проведения антитромботической терапии [6]. В модификации факторов риска ведущую роль играет отказ от курения и добавление к терапии антидепрессантов и никотинзамещающих препаратов.

Больные артериальной гипертензией должны получать соответствующее лечение, уровень давления должен быть $< 140/90$ мм рт. ст. или $< 130/80$ мм рт. ст. при наличии сахарного диабета или почечной недостаточности.

Особое значение имеет нормализация липидного спектра. Данные метаанализа исследований терапии статинами показали, что снижение липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) на 1 ммоль/л ассоциируется с уменьшением риска развития сердечно-сосудистых событий на 20%. У всех больных ЗПА уровень ЛПНП должен быть снижен до $< 2,59$ ммоль/л, что в большей степени обосновано у симптоматичных пациентов [3]. Обязательное мероприятие – коррекция диеты.

У симптоматичных больных терапию следует начинать с назначения статинов.

Кроме того, у больных ЗПА и сопутствующим сахарным диабетом необходимо интенсивно снижать уровень глюкозы (целевые значения гликозилированного гемоглобина $< 7,0\%$).

ЗПА в отсутствие ограничений качества жизни требуют наблюдения за пациентами в динамике на предмет снижения функциональной активности.

Лечение показано пациентам с клинически выраженным синд-

Дифференциальную диагностику ЗПА проводят с такими распространенными патологиями, как тромбоз глубоких вен (боль уменьшается в возвышенном положении конечности, усиливается при стоянии, отек сегмента или всей конечности), корешковый синдром (острая стреляющая боль вдоль всей ноги при изменении положения тела, парестезии), артроз крупных суставов (снижение объема движений в суставе, локальная болезненность при пальпации, деформация сустава)



ромом ишемии конечностей. Терапия пациентов с ПХ с помощью физических упражнений используется на первичном этапе. Наиболее эффективные программы предусматривают циклы интенсивных упражнений на беговой дорожке и отдыха в течение 30–60-минутной тренировки. Периодичность таких тренировок – три раза в неделю.

Базовая терапия пациентов с ЗПА предполагает применение антиагрегантных средств. Обоснованность подобной тактики подтверждена результатами многочисленных исследований. Так, по данным регистра REACH (REduction of Atherothrombosis for Continued Health), 65% больных ЗПА имеют признаки поражения другого сосудистого русла и повышенный риск смерти от инфаркта или инсульта.

У пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы применение аспирина на 25% снижает риск развития последующих сердечно-сосудистых событий [7]. Наряду с препаратами ацетилсалициловой кислоты в арсенале практикующего врача появились современные антиагреганты. В частности, клопидогрел остается самым изученным блокатором рецептора P2Y₁₂ тромбоцитов и характеризуется наиболее широким спектром клинического применения.

В исследовании CAPRIE (Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events) эффективность клопидогрела превышала таковую монотерапии у симптоматических больных ЗПА в отношении снижения риска инфаркта миокарда, инсульта и сосудистой смерти. По сравнению с аспирином клопидогрел снижал относительный риск на 24% [8]. Профиль безопасности клопидогрела схож с таковым аспирина. Имеются сообщения о редких случаях развития тромбоцитопении. Клопидогрел показал лучшую переносимость по сравнению с аспирином. Анализ подгруппы пациентов с сахарным диабетом 2-го типа продемонстрировал снижение относительного риска сосудистой

В отличие от стандартной дозы 75 мг/сут поддерживающая доза 150 мг/сут ассоциируется с более выраженным ингибированием активности тромбоцитов и уменьшением числа больных со слабым ответом, а также значительным улучшением функции эндотелия и более сильным противовоспалительным эффектом

смерти, инфаркта, инсульта, повторной госпитализации из-за кровотечения или ишемии на 14,5%. У больных высокого риска, перенесших инфаркт или ишемический инсульт, преимущество клопидогрела перед аспирином также оказалось более значимым, чем в исследовании в целом: снижение относительного риска сосудистой смерти, инфаркта или инсульта за год составило 14,9%. У пациентов, принимавших клопидогрел, зафиксировано на 30% меньше госпитализаций по поводу кровотечений, а также меньший риск жизнеугрожающих кровотечений (0,39 против 0,53% на аспирине) [9].

Результаты недавних работ, посвященных тактике ведения пациентов с острым коронарным синдромом, свидетельствуют о том, что одновременное применение аспирина и клопидогрела эффективнее, чем использование только аспирина, но при этом возрастает риск кровотечения [10].

Согласно анализу подгрупп в крупном контролируемом исследовании CHARISMA, комбинированная терапия пока не может быть рекомендована больным со стабильным течением ЗПА [11, 12].

Появляется все больше данных о применении удвоенной дозы клопидогрела [8, 13–15]. Многочисленные сравнительные исследования клопидогрела в дозах 150 и 75 мг показали, что в отличие от стандартной дозы 75 мг/сут поддерживающая доза 150 мг/сут ассоциируется с более выраженным ингибированием активности тромбоцитов и уменьшением числа больных со слабым ответом, а также значительным улучшени-

ем функции эндотелия и более сильным противовоспалительным эффектом [15]. Однако крупных исследований длительного использования поддерживающей дозы 150 мг не проводилось. Максимальная длительность применения удвоенной дозы клопидогрела в исследованиях составляла 180 дней [16].

Препарат Клапитакс

Сегодня в России насчитывается свыше 20 дженериков клопидогрела. В 2016 г. на отечественном фармацевтическом рынке появился новый препарат Клапитакс (компания «ЕСКО ФАРМА»). Клапитакс производится по стандартам GMP (Good Manufactured Practice – надлежащая производственная практика).

Результаты сравнительного исследования фармакодинамики и биодоступности Клапитакса подтвердили его биоэквивалентность оригинальному клопидогрелу.

Клапитакс выпускается не только в традиционной дозе 75 мг, но и в дозах 150 (единственный среди дженериков клопидогрела) и 300 мг. Последние дозировки могут использоваться у пациентов с высоким риском тромбоза после проведенных реконструктивных операций на артериях нижних конечностей, в качестве предоперационной нагрузки перед эндоваскулярными вмешательствами.

Месячный курс терапии Клапитаксом в 4–5 раз дешевле аналогичного курса оригинальным препаратом, что может повышать приверженность пациентов длительной антиагрегантной терапией. ☺

Чтобы жить
дольше

Клапидогрел

75 150 300

Клапидогрел

УНИКАЛЬНЫЙ¹

ЭКВИВАЛЕНТНЫЙ²

ВЫГОДНЫЙ³



Рег. ул. ЛП-002947



Реклама

*Защита от
атеротромбоза
любой локализации*



1. По разнообразию дозировок клопидогрела
2. По данным исследования биоэквивалентности
3. По стоимости месяца лечения в сравнении с оригинальным клопидогрелом, а также некоторыми дженериками

ЕСКО ФАРМА, 142717,
Московская обл., Ленинский р-н,
п.Развилка, квартал 1, вл. 9
тел. +7 495 980 95 15;
WWW.ESKOPHARMA.RU



Литература

1. Cardiovascular diseases. Fact sheet № 317. WHO Library Cataloging in Publication Data. 2011.
2. Национальные рекомендации по ведению пациентов с заболеваниями артерий нижних конечностей // Ангиология и сосудистая хирургия. Приложение. 2013. Т. 19. № 2.
3. Hirsch A.T., Criqui M.H., Treat-Jacobson D. et al. Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care // JAMA. 2001. Vol. 286. № 11. P. 1317–1324.
4. Criqui M.H., Langer R.D., Fronek A. et al. Mortality over a period of 10 years in patients with peripheral arterial disease // N. Engl. J. Med. 1992. Vol. 326. № 6. P. 381–386.
5. Norgren L., Hiatt W.R., Dormandy J.A. et al. Inter-society consensus for the management of peripheral arterial disease (TASC II) // Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg. 2007. Vol. 33. Suppl. 1. P. S1–75.
6. Hirsch A.T., Haskal Z.J., Hertzler N.R. et al. ACC/AHA 2005 guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): executive summary a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients with Peripheral Arterial Disease) endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter-Society Consensus; and Vascular Disease Foundation // J. Am. Coll. Cardiol. 2006. Vol. 47. № 6. P. 1239–1312.
7. *Anti-thrombotic Trialists' Collaboration*. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients // BMJ. 2002. Vol. 324. № 7329. P. 71–86.
8. Von Beckerath N., Kastrati A., Wiecek 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 // Eur. Heart J. 2007. Vol. 28. № 15. P. 1814–1819.
9. Muntner P., Wildman R.P., Reynolds K. et al. Relationship between HbA1c level and peripheral arterial disease // Diabetes Care. 2005. Vol. 28. № 8. P. 1981–1987.
10. Yusuf S., Zhao F., Mehta S.R. et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation // N. Engl. J. Med. 2001. Vol. 345. № 7. P. 494–502.
11. Bhatt D.L., Fox K.A., Hacke W. et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events // N. Engl. J. Med. 2006. Vol. 354. № 16. P. 1706–1717.
12. Явелов И.С. Пероральные антиагреганты при коронарной болезни сердца: позиции клопидогрела // Атеротромбоз. 2013. № 2. С. 2–19.
13. Сулимов В.А., Мороз Е.В. Резистентность к антиромбоцитарным препаратам (аспирину, клопидогрелу) у пациентов, подвергающихся элективному стентированию коронарных артерий // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2012. Т. 8. № 1. С. 23–30.
14. Mehta S., Tanguay J.F., Eikelboom J.W. et al. Double-dose versus standard-dose clopidogrel and high-dose versus low dose aspirin in individuals undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes (CURRENT-OASIS 7): a randomised factorial trial // Lancet. 2010. Vol. 376. № 9748. P. 1233–1243.
15. Patti G., Grieco D., Dicunzio G. et al. High versus standard clopidogrel maintenance dose after percutaneous coronary intervention and effects on platelet inhibition, endothelial function, and inflammation results of the ARMYDA-150 mg (antiplatelet therapy for reduction of myocardial damage during angioplasty) randomized study // J. Am. Coll. Cardiol. 2011. Vol. 57. № 7. P. 771–778.
16. Hao P.P., Zhang M.X., Li R.J. et al. Clopidogrel 150 vs. 75 mg day(-1) in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a meta-analysis // J. Thromb. Haemost. 2011. Vol. 9. № 4. P. 627–637.

Diseases of Lower Limb Arteries. What Attention Should Be Paid to by Physician?

D.V. Krylov, I.N. Sonkin, V.Yu. Melnik, A.I. Atabekov

Road Clinical Hospital named after O.N. Semashko at the station Lublino JSC «Russian Railways»

Contact person: Igor Nikolayevich Sonkin, sonkini@yandex.ru

In 2016, domestic pharmaceutical market was added with drug Klapitaks bearing bioequivalence comparable to the original clopidogrel. Klapitaks at dose of 150 (the only generic clopidogrel) and 300 mg may be used in patients with high risk of thrombosis after reconstruction surgery of lower limb arteries as well as a means of pre-operative loading prior to endovascular interventions.

Key words: diseases of lower limb arteries, intermittent claudication, clopidogrel, Klapitaks