Антитромбоцитарная терапия при периферическом атеросклерозе

М.Р. Кузнецов^{1,2}, В.Ю. Богачев¹, С.В. Сапелкин³, И.В. Косых¹, Е.Е. Федоров², А.А. Атаян⁴

¹ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

²ГБУЗ «ГКБ № 29 им. Н.Э. Баумана», Москва, Россия

³ФГБУ «Институт хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России, Москва, Россия

⁴ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

В последнее время периферический атеросклероз приобретает масштаб глобальной проблемы ввиду широкой распространенности. В работе представлены современные проблемы, связанные с лечением поражений периферических артерий как проявлений системного атеросклероза. Подробно обсуждаются вопросы возникновения тромботических осложнений как в магистральных, так и в периферических артериях. Доказывается особая роль антиагрегантов в профилактике сосудистых событий. Выделяются две основные группы антиагрегантов — ацетилсалициловая кислота (АСК) и блокаторы АДФ-рецепторов. Показана важность длительного, часто пожизненного применения антиагрегантов, при этом АСК, согласно международным и российским клиническим рекомендациям, представляет собой базовый препарат, используемый для этих целей. Обсуждаются вопросы осложнений при длительном приеме АСК, в частности гастропатии, доказывается более безопасное применение АСК в лекарственной форме «таблетки, покрытые кишечнорастворимой пленочной оболочкой». Именно АСК, по международным и российским клиническим рекомендациям, является базовым препаратом для длительной или постоянной антитромботической терапии со степенью доказательности IA. В то же время двойная антиагрегантная терапия применяется только в исключительных случаях, в частности после эндоваскулярной дилатации и стентирования артерий голени, и то на срок до 1 мес.

Ключевые слова: облитерирующий атеросклероз, заболевания периферических артерий, хроническая ишемия нижних конечностей, антиагрегантная терапия, ацетилсалициловая кислота, Тромбо АСС.

Для цитирования: Кузнецов М.Р., Богачев В.Ю., Сапелкин С.В. и др. Антитромбоцитарная терапия при периферическом атеросклерозе. РМЖ. Медицинское обозрение. 2020;4(2):89–94. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-2-89-94.

Antiplatelet therapy in peripheral arterial disease

M.R. Kuznetsov^{1,2}, V.Yu. Bogachev¹, S.V. Sapelkin³, I.V. Kosykh¹, E.E. Fedorov², A.A. Atayan⁴

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

²N.E. Bauman City Clinical Hospital No. 29, Moscow, Russian Federation

³A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Moscow, Russian Federation

⁴Sechenov University, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

In recent years, peripheral arterial disease (PAD) has emerged as a global health concern due to its high prevalence. This paper addresses current issues in the treatment of PAD which is a manifestation of systemic atherosclerosis. The development of thrombotic complications affecting both major and peripheral arteries is described in detail. Antiplatelet therapy is particularly important to prevent vascular events. There are two major groups of antiplatelets, i.e., acetylsalicylic acid (ASA) and ADP receptor antagonists. The importance of long-term (and even lifetime) antiplatelet treatment is demonstrated. According to the international and Russian guidelines, ASA is a basic antiaggregant medication. Complications of long-term ASA use (i.e., gastropathy) are discussed. ASA enteric-coated tablets are safer as compared with other formulations. According to the international and Russian guidelines, this is ASA that is a basic medication for long-term or lifetime antiplatelet treatment (level of evidence 1A). Meanwhile, dual antiplatelet therapy is prescribed in exceptional cases only, i.e., after endovascular stent dilatation of tibial arteries but only for a month.

Keywords: atherosclerosis obliterans, peripheral arterial disease, chronic limb ischemia, antiplatelet therapy, acetylsalicylic acid, Thrombo АСС.

For citation: Kuznetsov M.R., Bogachev V.Yu., Sapelkin S.V. et al. Antiplatelet therapy in peripheral arterial disease. Russian Medical Review. 2020;4(2):89–94. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-2-89-94.

ВВЕДЕНИЕ

Заболевания сердечно-сосудистой системы, ассоциированные с атеросклерозом, в настоящее время занимают лидирующие позиции в отношении как смертности, так и инвалидизации населения [1, 2]. В научной литературе

наибольшее внимание уделяется атеросклерозу коронарных и брахиоцефальных артерий [3]. Однако в последнее время периферический атеросклероз приобретает масштаб глобальной проблемы ввиду широкой распространенности: в экономически развитых стра-

нах около 10% взрослого населения страдает ишемией нижних конечностей, на долю облитерирующего атеросклероза при этом приходится 80–90% случаев [1, 4–6]. В старшей возрастной группе еще выше доля лиц, страдающих атеросклерозом (основной причиной ишемии нижних конечностей) [7].

Также следует иметь в виду, что, по мнению некоторых авторов, распространенность субклинических форм заболевания в 3–4 раза выше, чем форм, сопровождающихся выраженными клиническими симптомами [1, 6, 8]. Постоянно прогрессирующий характер заболевания, высокий уровень летальности и инвалидизации заставляют признать проблему периферического атеросклероза социально значимой.

Материальные затраты как самого пациента, так и государства в целом на лечение ангиологических заболеваний зачастую неоправданно высоки, что требует пересмотра стратегии ведения данной группы пациентов. Одной из главных причин значительных затрат на лечение является запоздалое начало терапии, что, в свою очередь, объясняет большое количество пациентов с тяжелыми степенями артериальной недостаточности [3]. Лечение пациентов становится существенно дороже, а эффективность терапии снижается вследствие позднего обращения больных в лечебные учреждения, наличия дефектов диагностики, а также несоблюдения врачами принципов ведения таких пациентов. Наибольшую проблему в свете вышесказанного составляют пациенты с «критической ишемией» нижних конечностей. Под ней понимают состояние, характеризующееся наличием постоянных болей в покое, что требует анальгетической терапии, либо появлением трофических язв дистальных отделов конечностей на фоне хронической артериальной недостаточности. По классификации Фонтейна — Покровского данное состояние соответствует 3–4 степени хронической ишемии нижних конечностей [9]. Соблюдение алгоритмов диагностики и лечения в тех случаях, когда прогрессирование заболевания еще не привело к развитию критической ишемии, позволяет сократить прямые и косвенные расходы на лечение пациентов, а также значимо улучшить клинический эффект терапии. Сохранение трудоспособности данной группы пациентов также является социально значимым фактором.

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ АРТЕРИЙ

Атеросклероз периферических артерий нельзя рассматривать как отдельное заболевание. Клинически значимая ишемия нижних конечностей есть проявление системного процесса. Снижение лодыжечно-плечевого индекса, характеризующее ишемию нижних конечностей (даже субклинические формы), является предиктором развития сосудистой катастрофы в бассейне коронарных артерий, цереброваскулярной системе: низкий индекс может говорить о возможности в будущем развития инфаркта миокарда или острого нарушения мозгового кровообращения [8, 10, 11].

Значимую роль в процессе атерогенеза отводят активации тромбоцитов. Этот процесс происходит при условии повреждения сосудистой стенки либо при эндотелиальной дисфункции [1]. В физиологических условиях процесс

активации тромбоцитов при травме сосудистой стенки приводит к остановке кровотечения. У ангиологических пациентов тромбоциты являются активными участниками патологического процесса.

Процессы адгезии и агрегации тромбоцитов в организме протекают параллельно. При этом пусковым механизмом является контакт тромбоцитов с поврежденным эндотелием, в частности с коллагеном сосудистой стенки [12, 13]. Тромбоциты, подвергшиеся адгезии и агрегации, начинают активно секретировать гранулы, усиливающие процесс агрегации. Это, в частности, небелковые гранулы, содержащие большое количество АДФ, адреналин, норадреналин, серотонин [13]. Позднее начинают секретироваться гранулы, содержащие лизосомальные ферменты. В результате взаимодействия тромбоцитарных факторов с плазменными факторами в зоне поврежденного эндотелия образуется тромбин, малые дозы которого усиливают и завершают процесс агрегации. Тромбоцитарный сгусток армируется фибрином, приобретает большую плотность, подвергается ретракции [14].

Важную роль в регуляции процесса адгезии и агрегации играют производные арахидоновой кислоты, которые высвобождаются из мембранных фосфолипидов тромбоцитов и клеток эндотелия в результате активации фосфолипаз. Под влиянием циклооксигеназы из арахидоновой кислоты образуются простагландины (ПГ): ПГ_{G₂} и ПГ_{H₂}. Из них в тромбоцитах под влиянием тромбоксан-синтетазы синтезируется мощный агрегирующий агент — тромбоксан А₂ (ТхА₂), а в сосудистой стенке под влиянием простациклин-синтетазы — основной ингибитор агрегации — простациклин (простагландин I₂, ПП₂) [10–12]. Основное действие ТхА₂ заключается в сокращении гладкомышечных клеток (особенно сосудов микроциркуляторного русла) и стимуляции адгезивно-агрегационной функции тромбоцитов. Во многих работах показана роль ТхА₂ как мощного медиатора вазоконстрикции, повышающего капиллярную проницаемость, адгезию тромбоцитов и дестабилизацию клеточных мембран, стимулирующего цитолиз миоцитов и эндотелиальных клеток [10]. В месте атероматозной бляшки происходит локальное снижение синтеза ПП₂, адгезия и агрегация тромбоцитов, повышение синтеза ТхА₂.

Патологическая роль тромбоцитов у больных с атеросклерозом двояка. С одной стороны, высвобождаемые из активированных тромбоцитов факторы роста способствуют усиленной пролиферации субэндотелиальных фибробластов и гладкомышечных клеток в стенке артерий, что обуславливает рост атеросклеротической бляшки и прогрессирование атеросклероза. С другой стороны, активация тромбоцитов при разрыве бляшки не может рассматриваться как физиологический ответ, направленный на восстановление целостности интимы, т. к. в результате этого часто запускается неконтролируемое внутрисосудистое тромбообразование, в исходе которого формируется окклюзия артерии и развитие острой ишемии органа [13].

Как правило, разрыву атеросклеротической бляшки способствуют повышение артериального давления и изменение характера артериального кровотока. В сосудах головного мозга кровоток носит поступательный характер вне зависимости от фазы сердечного цикла. В то же время в периферических артериях поступатель-

но кровь движется только в фазу систолы, в то время как в фазу диастолы отмечается частично ретроградный кровоток. В результате этого бляшка подвергается гидродинамическому удару. Это обстоятельство обуславливает более частый разрыв атеросклеротической бляшки и развитие артериального тромбоза в периферических артериях в сравнении с церебральными или коронарными артериями.

АНТИАГРЕГАНТНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОМ ПОРАЖЕНИИ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ АРТЕРИЙ

С учетом всего вышесказанного особую важность в лечении данных пациентов представляет применение препаратов, препятствующих активации тромбоцитов.

Антитромбоцитарные препараты, применяемые в настоящее время, посредством взаимодействия с рецепторами тромбоцитов имеют возможность влиять на процессы активации, адгезии и агрегации. Из данной группы препаратов наиболее часто применяется ацетилсалициловая кислота (АСК). Она появилась в продаже в 1899 г. и применялась для лечения ревматических заболеваний, при этом ее раздражающее действие на слизистую желудка было значительно менее выраженным в сравнении с прочими салицилатами [14].

Антиагрегантное действие АСК, проявляющееся при использовании малых доз (40–325 мг), обусловлено возможностью блокирования каскада превращения арахидоновой кислоты посредством необратимого ингибирования фермента циклооксигеназы-1 (ЦОГ-1). В результате блокируется образование ПГ и TxA_2 , который, как было сказано выше, обладает выраженным вазоконстрикторным действием и стимулирует агрегацию тромбоцитов [15].

Уменьшение синтеза этих веществ блокирует агрегацию тромбоцитов, которая происходит под стимулирующим влиянием норадреналина и АДФ. После приема препарата внутрь терапевтическое действие развивается уже через 30–60 мин. Период полувыведения АСК составляет 15–20 мин, т. е., во-первых, принятый *per os* препарат подвергается пресистемной элиминации в печени, а во-вторых, его значимая часть, попавшая в кровоток, быстро гидролизруется. В то же время, поскольку АСК необратимо блокирует рецепторы тромбоцитов, срок антиагрегантного действия продолжается около 10 дней, т. е. срок жизненного цикла тромбоцита. Таким образом, после однократного приема АСК активность циклооксигеназы тромбоцитов восстанавливается по мере появления новых клеток в системном кровотоке, т. е. примерно на 10% каждые сутки [14].

Следует отметить, что после приема АСК, наряду со снижением синтеза TxA_2 из тромбоцитов, снижается и количество выделяемого клетками эндотелия PGI_2 , который оказывает антиагрегантное действие. Суммарный антиагрегантный эффект возникает в силу того, что пул блокированных АСК ЦОГ-1 эндотелиальных клеток восстанавливается посредством синтеза новых молекул этого фермента, в то время как в тромбоцитах такой процесс невозможен ввиду отсутствия в них ядер [14].

Помимо этого, антиагрегантный эффект АСК может быть объяснен с точки зрения фармакокинетики данного лекарственного средства. Как указывалось ранее,

АСК подвергается пресистемной элиминации в печени, таким образом, эндотелий сосудов оказывается в некоторой степени «защищен» от воздействия препарата, в то время как тромбоциты, постоянно проходящие синусоиды печени, — нет. Таким образом, АСК в малых дозах создает благоприятные условия для продолжения синтеза эндотелием сосудов антиагрегантного PGI_2 на фоне ингибирования продукции тромбоцитами проагрегантного TxA_2 , что и обуславливает антиагрегантное действие препарата [14].

Следует отметить, что фермент ЦОГ имеет широкое распространение в организме, поэтому его ингибирование может повлечь широкий спектр нежелательных последствий. В частности, защитный потенциал слизистой желудка во многом обусловлен PGI_2 . При снижении синтеза могут возникать эрозивные поражения слизистой желудка. Высокие концентрации АСК локально на поверхности слизистой желудка могут приводить к эрозивным и язвенным поражениям. При этом зачастую данные поражения протекают бессимптомно, что может быть объяснено анальгезирующим действием АСК. В то же время не только локальное воздействие на слизистую ЖКТ может приводить к эрозивно-язвенному поражению — при парентеральном введении нестероидных противовоспалительных средств нередко отмечается такой же эффект. Это в очередной раз доказывает системный характер нарушения выработки PGI_2 [14].

С целью минимизации негативного воздействия АСК на слизистую ЖКТ в настоящее время разрабатываются препараты с минимальным на нее воздействием. В настоящий момент наиболее предпочтительным представляется применение препарата Тромбо АСС® (международное непатентованное наименование — ацетилсалициловая кислота) в лекарственной форме «таблетки, покрытые кишечнорастворимой пленочной оболочкой».

Проведен ряд клинических исследований с целью определить наиболее безопасные для слизистой ЖКТ дезагреганты [13–16]. При этом подавляющее большинство авторов сходится во мнении, что значительно меньше осложнений возникает при пероральном приеме АСК в лекарственной форме «таблетки, покрытые кишечнорастворимой пленочной оболочкой». При этом наилучший антиагрегационный эффект наблюдался при назначении малых доз АСК, независимо от коммерческого названия препарата.

Антиагрегантная терапия у больных с облитерирующим атеросклерозом представляется принципиально важной. Она должна входить в состав базисной терапии и проводиться пожизненно [17]. Данное положение справедливо как для больных, перенесших оперативное вмешательство, так и для пациентов, получающих только консервативную терапию.

Роль антиагрегантов у пациентов после перенесенной реваскуляризирующей операции заключается в снижении периферического сосудистого сопротивления вследствие уменьшения количества в микроциркуляторном русле тромбоцитарных агрегатов. Это способствует снижению риска тромбоза имплантата. Помимо этого, снижение активности тромбоцитов тормозит разрастание неинтимы в зоне сосудистых анастомозов либо стента, что, в свою очередь, предотвращает развитие рестеноза и реканализации. Таким образом, снижается риск развития и ранних, и поздних осложнений реконструктивных сосудистых опе-

раций, что улучшает как ближайшие, так и отдаленные результаты хирургического лечения [18–20].

Что касается пациентов, получающих лишь консервативную терапию, то прием АСК способствует снижению темпов атерогенеза, стабилизации атеросклеротической бляшки, тем самым препятствуя тромбообразованию с развитием острой ишемии конечности, инфаркта или инсульта [21–23].

В многочисленных рекомендациях по терапии периферического атеросклероза превалирует мнение о необходимости пожизненного назначения антитромбоцитарной терапии [1, 24, 25]. Не рекомендуется применение не прямых антикоагулянтов в силу того, что их эффективность в профилактике тромботических осложнений ниже, чем у АСК, а риск развития геморрагических осложнений выше [26, 27].

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

В настоящее время среди антитромбоцитарных препаратов довольно широкое распространение получили тиапиридины. Механизм их антитромбоцитарного действия обусловлен селективным действием на рецепторы тромбоцитов к АДФ. К ним относятся препараты тиклопидин и клопидогрел [28–31]. Препараты необратимо ингибируют АДФ-индуцированную тромбоцитарную агрегацию и агрегацию, вызванную коллагеном, снижают адгезию тромбоцитов к сосудистой стенке (особенно в зоне атеросклеротической бляшки), нормализуют деформируемость эритроцитов, тормозят рост эндотелиальных клеток и уменьшают вязкость крови [32, 33]. Считается, что представители данной группы препаратов обладают более выраженной антиагрегантной активностью в сравнении с АСК и активно используются для терапии как периферического атеросклероза, так и атеросклероза церебральных и коронарных артерий [24, 30, 34–36]. Однако ограничивающим фактором может являться высокая стоимость данных препаратов, что не позволяет принимать их пожизненно. Кроме того, в некоторых исследованиях было показано появление тромбоцитопении и лейкопении при длительном приеме блокаторов АДФ-рецепторов [10, 11], а также наличие резистентности как к АСК, так и к клопидогрелу [37].

Мы провели собственное исследование, в котором приняли участие 36 пациентов с облитерирующим атеросклерозом и различной тяжестью хронической артериальной недостаточности нижних конечностей. У этих больных мы оценивали чувствительность к АСК и клопидогрелу. Нами было показано, что антитромбоцитарная эффективность АСК не отличалась от эффективности клопидогрела, что было подтверждено результатами тромбоэластограммы [38].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В целом следует сказать, что именно АСК, по международным и российским клиническим рекомендациям, является базовым препаратом для длительной или постоянной антитромботической терапии со степенью доказательности IA [39]. При этом следует подчеркнуть, что для этих целей используется именно монотерапия АСК, а двойная антиагрегантная терапия (АСК и клопидогрел) применя-

ется только в исключительных случаях, в частности после эндоваскулярной дилатации и стентирования артерий голени, и то на срок до 1 мес. [39].

Важно отметить, что значимая роль тромбоцитов в прогрессировании атеросклеротического процесса и развитии его осложнений диктует необходимость пожизненной антитромбоцитарной терапии у больных с хронической ишемией конечностей. С учетом данных об эффективности препаратов, экономического аспекта, необходимости пожизненной терапии наиболее обоснованным выглядит применение препаратов АСК в лекарственной форме «таблетки, покрытые кишечнорастворимой пленочной оболочкой», в частности препарата Тромбо АСС® ввиду его наименьшего негативного влияния на слизистую ЖКТ.

Благодарность

Авторы и редакция благодарят ООО «Бауш Хелс» за предоставление полных текстов иностранных статей, требовавшихся для подготовки данной публикации.

Acknowledgement

The authors and Editorial Board are grateful to LLC “Bausch Health” for providing full-text foreign articles required to write the review.

Литература

1. Усовершенствованные медицинские технологии. Под ред. В.С. Савельева. М., 2005.
2. Fowkes F.G., 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 Oct 19;382(9901):1329–1340. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)61249-0.
3. Sobel M., Verhaeghe R. Antithrombotic therapy for peripheral artery occlusive disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008;133(6 Suppl):815S–843S. DOI: 10.1378/chest.08-0686.
4. Rejeski W.J., 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(1):65–72. DOI: 10.1097/01.HCR.0000311512.61967.6e.
5. Vrsalovic M., Aboyans V. Antithrombotic Therapy in Lower Extremity Artery Disease. *Curr Vasc Pharmacol*. 2019 Feb 6. DOI: 10.2174/15701611766619020623051. [Epub ahead of print].
6. Zavgorodnyaya D., Knight T.B., Daley M.J., Teixeira P.G. Antithrombotic therapy for postinterventional management of peripheral arterial disease. *Am J Health Syst Pharm*. 2020;77(4):269–276. DOI: 10.1093/ajhp/zxx315.
7. Barshes N.R., Grant C.L. Advances in the Management of Peripheral Artery Disease. *Curr Diab Rep*. 2019;19(7):36. DOI: 10.1007/s11892-019-1155-0.
8. Xiang Y., Wang J., Zhao J., Huang B. Regarding A systematic review of the efficacy of aspirin monotherapy versus other antiplatelet therapy regimens in peripheral arterial disease. *J Vasc Surg*. 2018;68(5):1620–1621. DOI: 10.1016/j.jvs.2018.07.046.
9. Покровский А.В. Клиническая ангиология. М.: Медицина; 2004.
10. Velescu A., Clara A., Peñaflor J. et al. Adding low ankle brachial index to classical risk factors improves the prediction of major cardiovascular events. The REGICOR study. *Atherosclerosis*. 2015;241(2):357–363. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.05.017.
11. Gronewold J., Bauer M., Lehmann N. et al. Heinz Nixdorf Recall Study Investigative Group. Coronary artery calcification, intima-media thickness, and ankle-brachial index are complementary stroke predictors. *Stroke*. 2014;45(9):2702–2709.
12. Баркаган З.С., Еремин Г.Ф. Тромборезистентность сосудистой стенки, атерогенез и гуморальные факторы тромборезистентности. *Терапевтический архив*. 1991;9:71–77.
13. Olinic D.M., Tataru D.A., Homorodean C. et al. Antithrombotic treatment in peripheral artery disease. *Vasa*. 2018;47(2):99–108. DOI: 10.1024/0301-1526/a000676.
14. Баркаган З.С. Геморрагические заболевания и синдромы. М.: Медицина; 1988.
15. Sansone R., Busch L., Langhoff R. Update ESC-Guideline 2017: Focus on PAD. *Dtsch Med Wochenschr*. 2018;143(20):1455–1459. DOI: 10.1055/a-0588-7317.
16. Терещенко С.Н., Джигани Н.А. Антитромботическая терапия как основа профилактики сердечно-сосудистых осложнений. Фокус на ацетилсалициловую кислоту. *Трудный пациент*. 2008;11:5–8.
17. Parvar S.L., Fitridge R., Dawson J., Nicholls S.J. Medical and lifestyle management of peripheral arterial disease. *J Vasc Surg*. 2018;68(5):1595–1606. DOI: 10.1016/j.jvs.2018.07.027.
18. Верткин А.Л., Аристархова О.Ю., Адонина Е.В. Безопасность и фармакоэкономическая эффективность применения различных препаратов ацетилсалициловой кислоты у пациентов с ИБС. *РМЖ*. 2009;9:570.

19. Куликов А.Ю., Крысанов И.С. Фармакоэкономический анализ антиагрегантной терапии у пациентов с ИБС и высоким риском гастропатии. Клиническая фармакология и терапия. 2007;1:62–65.
20. Sigvant B., Hasvold P., Thureson M. et al. Myocardial infarction and peripheral arterial disease: Treatment patterns and long-term outcome in men and women results from a Swedish nationwide study. Eur J Prev Cardiol. 2019 Dec 16;2047487319893046. DOI: 10.1177/2047487319893046. [Epub ahead of print].
21. Akagi D., Hoshina K., Akai A., Yamamoto K. Outcomes in Patients with Critical Limb Ischemia due to Arteriosclerosis Obliterans Who Did Not Undergo Arterial Reconstruction. Int Heart J. 2018;59(5):1041–1046. DOI: 10.1536/ihj.17-592.
22. Biccard B.M., Sigamani A., Chan M.T.V. et al. Effect of aspirin in vascular surgery in patients from a randomized clinical trial (POISE-2). Br J Surg. 2018;105(12):1591–1597. DOI: 10.1002/bjs.10925.
23. Espinola-Klein C. Anti-Thrombotic Treatment of Patients with Peripheral Artery Disease (PAD). Dtsch Med Wochenschr. 2018;143(15):1060–1064. DOI: 10.1055/a-0507-5565.
24. 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. Clin Invest. 1994;72(9):673–680.
25. Brown J., Lethaby A., Maxwell H. et al. Antiplatelet agents for preventing thrombosis after peripheral arterial bypass surgery. Cochrane Database Syst Rev. 2015;(2):CD000535. DOI: 10.1002/14651858.CD000535.pub3.
26. Beiswenger A.C., Jo A., Harth K. et al. A systematic review of the efficacy of aspirin monotherapy versus other antiplatelet therapy regimens in peripheral arterial disease. J Vasc Surg. 2018;67(6):1922–1932.e6. DOI: 10.1016/j.jvs.2018.02.047.
27. Clagett G.P., Sobel M., Jackson M.R. et al. Antithrombotic therapy in peripheral arterial occlusive disease: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest. 2004;126(3 Suppl):609S–626S.
28. Yeo K.K., Armstrong E.J., López J.E. et al. Aspirin and clopidogrel high on-treatment platelet reactivity and genetic predictors in peripheral arterial disease. Catheter Cardiovasc Interv. 2018;91(7):1308–1317. DOI: 10.1002/ccd.27453.
29. Ward R., Long C., Patel M.R., Jones W.S. Antithrombotic therapy in peripheral artery disease: A review of the EUCLID trial results and current ongoing trials. Clin Cardiol. 2018;41(1):137–143. DOI: 10.1002/clc.22839.
30. Godier A., Fontana P., Motte S. et al. Management of antiplatelet therapy in patients undergoing elective invasive procedures. Proposals from the French Working Group on perioperative haemostasis (GIHP) and the French Study Group on thrombosis and haemostasis (GFHT). In collaboration with the French Society for Anaesthesia and Intensive Care Medicine (SFAR). Anaesth Crit Care Pain Med. 2018;37(4):379–389. DOI: 10.1016/j.accpm.2017.12.012.
31. Govskyev N., Nehler M.R., Hiatt W.R., Bonaca M.P. Tackling Elevated Risk in PAD: Focus on Antithrombotic and Lipid Therapy for PAD. Curr Cardiol Rep. 2020;22(3):13. DOI: 10.1007/s11886-020-1264-z.
32. Clavijo L.C., Al-Asady N., Dhillon A. et al. Prevalence of high on-treatment (aspirin and clopidogrel) platelet reactivity in patients with critical limb ischemia. Cardiovasc Revasc Med. 2018;19(5 Pt A):516–520. DOI: 10.1016/j.carrev.2017.05.013.
33. Goli R.R., Contractor M.M., Nathan A. et al. Antiplatelet Therapy for Secondary Prevention of Vascular Disease Complications. Curr Atheroscler Rep. 2017;19(12):56. DOI: 10.1007/s11883-017-0698-2.
34. Kownator S. Antiplatelet therapy in patient undergoing angioplasty for peripheral artery disease. Presse Med. 2017;46(7–8 Pt 1):724–727. DOI: 10.1016/j.lpm.2017.05.025.
35. Doly J.S., Lorian E., Desormais I. et al. Prevalence and prognosis of aspirin resistance in critical limb ischemia patients. J Mal Vasc. 2016;41(6):358–364. DOI: 10.1016/j.jmv.2016.08.004.
36. Кузнецов М.Р., Кошкин В.М., Каралкин А.В. Ранние реокклюзии у больных облитерирующим атеросклерозом. Ярославль: Ньюнс. Медицина; 2007.
37. Guirgis M., Thompson P., Jansen S. Review of aspirin and clopidogrel resistance in peripheral arterial disease. J Vasc Surg. 2017;66(5):1576–1586. DOI: 10.1016/j.jvs.2017.07.065.
38. Кузнецов М.Р., Сергеева Н.А., Кошкин В.М. и др. Сравнительная оценка антиагрегантной эффективности ацетилсалициловой кислоты и клопидогрела при периферическом атеросклерозе. Ангiology и сосудистая хирургия. 2014;1:8–14.
39. Национальные рекомендации по диагностике и лечению заболеваний артерий нижних конечностей. 2019. (Электронный ресурс). URL: www.angiolsurgery.org/library/recommendations/2019/recommendations_LLA_2019.pdf (дата обращения 14.03.2020).
40. Zavgorodnyaya D., Knight T.B., Daley M.J., Teixeira P.G. Antithrombotic therapy for postinterventional management of peripheral arterial disease. Am J Health Syst Pharm. 2020;77(4):269–276. DOI: 10.1093/ajhp/zxx315.
41. Barshes N.R., Grant C.L. Advances in the Management of Peripheral Artery Disease. Curr Diab Rep. 2019;19(7):36. DOI: 10.1007/s11892-019-1155-0.
42. Xiang Y., Wang J., Zhao J., Huang B. Regarding A systematic review of the efficacy of aspirin monotherapy versus other antiplatelet therapy regimens in peripheral arterial disease. J Vasc Surg. 2018;68(5):1620–1621. DOI: 10.1016/j.jvs.2018.07.046.
43. Pokrovsky A.V. Clinical angiology. M.: Medicine; 2004 (in Russ.).
44. Velescu A., Clara A., Peñañiel J. et al. Adding low ankle brachial index to classical risk factors improves the prediction of major cardiovascular events. The REGICOR study. Atherosclerosis. 2015;241(2):357–363. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.05.017.
45. Gronewold J., Bauer M., Lehmann N. et al. Heinz Nixdorf Recall Study Investigative Group. Coronary artery calcification, intima-media thickness, and ankle-brachial index are complementary stroke predictors. Stroke. 2014;45(9):2702–2709.
46. Barkagan Z.S., Eremin G.F. Thrombotic resistance of the vascular wall, atherogenesis, and humoral factors of thrombotic resistance. Terapevticheskiy arkhiv. 1991;9:71–77.
47. Olinic D.M., Tataru D.A., Homorodean C. et al. Antithrombotic treatment in peripheral artery disease. Vasa. 2018;47(2):99–108. DOI: 10.1024/0301-1526/a000676.
48. Barkagan Z.S. Hemorrhagic diseases and syndromes. M.: Medicine; 1988.
49. Sansone R., Busch L., Langhoff R. Update ESC-Guideline 2017: Focus on PAD. Dtsch Med Wochenschr. 2018;143(20):1455–1459. DOI: 10.1055/a-0588-7317.
50. Tereshchenko S.N., Giani N.A. Antithrombotic therapy as the basis for the prevention of cardiovascular complications. Focus on acetylsalicylic acid. Trudnyy psysient. 2008;11:5–8.
51. Parvar S.L., Fitridge R., Dawson J., Nicholls S.J. Medical and lifestyle management of peripheral arterial disease. J Vasc Surg. 2018;68(5):1595–1606. DOI: 10.1016/j.jvs.2018.07.027.
52. Vertkin A.L., Aristarkhova O.Yu., Adonina E.V. Safety and pharmacoeconomic effectiveness of the use of various acetylsalicylic acid preparations in patients with coronary artery disease. RMJ. 2009;9:570 (in Russ.).
53. Kulikov A.Yu., Krysanov I.S. Pharmacoeconomic analysis of antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease and a high risk of gastropathy. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya. 2007;1:62–65 (in Russ.).
54. Sigvant B., Hasvold P., Thureson M. et al. Myocardial infarction and peripheral arterial disease: Treatment patterns and long-term outcome in men and women results from a Swedish nationwide study. Eur J Prev Cardiol. 2019 Dec 16;2047487319893046. DOI: 10.1177/2047487319893046. [Epub ahead of print].
55. Akagi D., Hoshina K., Akai A., Yamamoto K. Outcomes in Patients with Critical Limb Ischemia due to Arteriosclerosis Obliterans Who Did Not Undergo Arterial Reconstruction. Int Heart J. 2018;59(5):1041–1046. DOI: 10.1536/ihj.17-592.
56. Biccard B.M., Sigamani A., Chan M.T.V. et al. Effect of aspirin in vascular surgery in patients from a randomized clinical trial (POISE-2). Br J Surg. 2018;105(12):1591–1597. DOI: 10.1002/bjs.10925.
57. Espinola-Klein C. Anti-Thrombotic Treatment of Patients with Peripheral Artery Disease (PAD). Dtsch Med Wochenschr. 2018;143(15):1060–1064. DOI: 10.1055/a-0507-5565.
58. 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. Clin Invest. 1994;72(9):673–680.
59. Brown J., Lethaby A., Maxwell H. et al. Antiplatelet agents for preventing thrombosis after peripheral arterial bypass surgery. Cochrane Database Syst Rev. 2015;(2):CD000535. DOI: 10.1002/14651858.CD000535.pub3.
60. Beiswenger A.C., Jo A., Harth K. et al. A systematic review of the efficacy of aspirin monotherapy versus other antiplatelet therapy regimens in peripheral arterial disease. J Vasc Surg. 2018;67(6):1922–1932. DOI: 10.1016/j.jvs.2018.02.047.
61. Clagett G.P., Sobel M., Jackson M.R. et al. Antithrombotic therapy in peripheral arterial occlusive disease: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest. 2004;126(3 Suppl):609S–626S.
62. Yeo K.K., Armstrong E.J., López J.E. et al. Aspirin and clopidogrel high on-treatment platelet reactivity and genetic predictors in peripheral arterial disease. Catheter Cardiovasc Interv. 2018;91(7):1308–1317. DOI: 10.1002/ccd.27453.
63. Ward R., Long C., Patel M.R., Jones W.S. Antithrombotic therapy in peripheral artery disease: A review of the EUCLID trial results and current ongoing trials. Clin Cardiol. 2018;41(1):137–143. DOI: 10.1002/clc.22839.
64. Godier A., Fontana P., Motte S. et al. Management of antiplatelet therapy in patients undergoing elective invasive procedures. Proposals from the French Working Group on perioperative haemostasis (GIHP) and the French Study Group on thrombosis and haemostasis (GFHT). In collaboration with the French Society for Anaesthesia and Intensive Care Medicine (SFAR). Anaesth Crit Care Pain Med. 2018;37(4):379–389. DOI: 10.1016/j.accpm.2017.12.012.
65. Govskyev N., Nehler M.R., Hiatt W.R., Bonaca M.P. Tackling Elevated Risk in PAD: Focus on Antithrombotic and Lipid Therapy for PAD. Curr Cardiol Rep. 2020;22(3):13. DOI: 10.1007/s11886-020-1264-z.
66. Clavijo L.C., Al-Asady N., Dhillon A. et al. Prevalence of high on-treatment (aspirin and clopidogrel) platelet reactivity in patients with critical limb ischemia. Cardiovasc Revasc Med. 2018;19(5 Pt A):516–520. DOI: 10.1016/j.carrev.2017.05.013.
67. Goli R.R., Contractor M.M., Nathan A. et al. Antiplatelet Therapy for Secondary Prevention of Vascular Disease Complications. Curr Atheroscler Rep. 2017;19(12):56. DOI: 10.1007/s11883-017-0698-2.
68. Kownator S. Antiplatelet therapy in patient undergoing angioplasty for peripheral artery disease. Presse Med. 2017;46(7–8 Pt 1):724–727. DOI: 10.1016/j.lpm.2017.05.025.

References

1. Advanced medical technology. Ed. V.S. Savelyev. M., 2005 (in Russ.).
2. Fowlers F.G., 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 Oct 19;382(9901):1329–1340. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)61249-0.
3. Sobel M., Verhaeghe R. Antithrombotic therapy for peripheral artery occlusive disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest. 2008;133(6 Suppl):815S–843S. DOI: 10.1378/chest.08-0686.
4. Rejeski W.J., 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(1):65–72. DOI: 10.1097/01.HCR.0000311512.61967.6e.
5. Vrsalovic M., Aboyans V. Antithrombotic Therapy in Lower Extremity Artery Disease. Curr Vasc Pharmacol. 2019 Feb 6. DOI: 10.2174/15701611766619020623051. [Epub ahead of print].

35. Doly J.S., Lorian E., Desormais I. et al. Prevalence and prognosis of aspirin resistance in critical limb ischemia patients. *J Mal Vasc.* 2016;41(6):358–364. DOI: 10.1016/j.jmv.2016.08.004.
36. Kuznetsov M.R., Koshkin V.M., Karalkin A.V. Early reocclusions in patients with obliterating atherosclerosis. Yaroslavl: Nuance. M.: Medicine; 2007 (in Russ.).
37. Guirgis M., Thompson P., Jansen S. Review of aspirin and clopidogrel resistance in peripheral arterial disease. *J Vasc Surg.* 2017;66(5):1576–1586. DOI: 10.1016/j.jvs.2017.07.065.

38. Kuznetsov M.R., Sergeeva N.A., Koshkin V.M. et al. Comparative evaluation of the antiplatelet efficacy of acetylsalicylic acid and clopidogrel in peripheral atherosclerosis. *Angiologiya i sosudistaya khirurgiya* 2014;1:8–14 (in Russ.).
39. National guidelines for the diagnosis and treatment of diseases of the arteries of the lower extremities. 2019. (Electronic resource). URL: www.angiologiya.org/library/recommendations/2019/recommendations_LLA_2019.pdf (access date 14.03.2020).

Сведения об авторах:

^{1,2}Кузнецов Максим Робертович — д.м.н., профессор кафедры факультетской хирургии № 1 лечебного факультета, руководитель сосудистого центра, ORCID iD 0000-0001-6926-6809;

¹Богачев Вадим Юрьевич — д.м.н., профессор кафедры факультетской хирургии № 2, ORCID iD 0000-0002-3940-0787;

³Сапелкин Сергей Викторович — д.м.н., старший научный сотрудник отделения сосудистой хирургии, ORCID iD 0000-0003-3610-8382;

¹Косых Иван Валерьевич — к.м.н., ассистент кафедры факультетской хирургии № 2, ORCID iD 0000-0002-6707-1562;

²Федоров Евгений Евгеньевич — к.м.н., сосудистый хирург хирургического отделения, ORCID iD 0000-0001-8140-6923;

⁴Атаян Андрей Александрович — к.м.н., доцент кафедры госпитальной хирургии Института клинической медицины, ORCID iD 0000-0001-8914-7735.

¹ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1.

²ГБУЗ «ГКБ № 29 им. Н.Э. Баумана». 111020, Россия, г. Москва, Госпитальная пл., д. 2.

³ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27.

⁴ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет). 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.

Контактная информация: Кузнецов Максим Робертович, e-mail: mrkuznetsov@mail.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** авторы не имеют финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** Статья поступила 17.03.2020.

About the authors:

^{1,2}Maksim R. Kuznetsov — MD, PhD, professor of the Department of Faculty Surgery No. 1 of the Medical Faculty, Head of the Vascular Center, ORCID iD 0000-0001-6926-6809;

¹Vadim Yu. Bogachev — MD, PhD, professor of the Department of Faculty Surgery No. 2, ORCID iD 0000-0002-3940-0787;

³Sergey V. Sapelkin — MD, PhD, senior researcher of the Department of Vascular Surgery, ORCID iD 0000-0003-3610-8382;

¹Ivan V. Kosykh — MD, PhD, assistant of the Department of Faculty Surgery No. 2, ORCID iD 0000-0002-6707-1562;

²Evgeniy E. Fedorov — MD, PhD, vascular surgeon of the Department of Surgery, ORCID iD 0000-0001-8140-6923;

⁴Andrey A. Atayan — MD, PhD, associate professor of the Department of Faculty Surgery on the Institute of Clinical Medicine, ORCID iD 0000-0001-8914-7735.

¹Pirogov Russian National Research Medical University. 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117437, Russian Federation

²N.E. Bauman City Clinical Hospital No. 29. 2, Hospital square, Moscow, Russian Federation.

³A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery. 27, Bol'shaya Serpukhovskaya str., Moscow, 111020, Russian Federation.

⁴Sechenov University. 8 Build. 2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russian Federation.

Contact information: Maksim R. Kuznetsov, e-mail: mrkuznetsov@mail.ru. **Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned. There is no conflict of interests. Received 17.03.2020.