Основные принципы консервативного лечения перемежающейся хромоты

Основные принципы консервативного лечения перемежающейся хромоты (Кузнецов М.Р.)

Исследование LIFE

Около 5% малоподвижных пациентов с ЗПА имеют типичную клиническую картину, 65% – асимптомные.

Sigvant B, Lundin F, Wahlberg E. The Risk of Disease Progression in Peripheral Arterial Disease is Higher than Expected: A Meta-Analysis of Mortality and Disease Progression in Peripheral Arterial Disease. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2016 Mar;51(3):395-403

Norgren L, Hiatt WR et al. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). J Vasc Surg. 2007 Jan;45 Suppl S:S5-67

Sigvant B, Hasvold P et al. Cardiovascular outcomes in patients with peripheral arterial disease as an initial or subsequent manifestation of atherosclerotic disease: Results from a Swedish nationwide study. J Vasc Surg. 2017 Aug;66(2):507-514

- У каждого 5-го пациента с перемежающейся хромотой (ПХ) заболевание прогрессирует вплоть до развития критической ишемии за 5-летний период.
- Многие пациенты с ЗПА перенесут ишемическое событие уже в первый год от постановки диагноза.

Риск смерти и риск потери конечности у пациентов с ЗПА ↑ по мере прогрессирования заболевания.

Kaplovitch E et al. JAMA Cardiol. 2020

Пациенты с поздними стадиями хронической артериальной недостаточности характеризуются более высоким риском СС-событий.

Регистр REACH

>3 из 5 пациентов с ЗПА имеют атеротромботическое поражение другого артериального бассейна.

Патологические механизмы развития хронической ишемии:

- гемодинамически значимое сужение ($\geq 70\%$) артерий;
- окклюзия артерий;
- высокая вязкость крови;
- спазм коллатерального артериального русла.

Национальные рекомендации по диагностике и лечению заболеваний артерий нижних конечностей, 2018 г.

Ведение пациентов с перемежающейся хромотой

- Пациентам с ПХ рекомендуется заниматься по программе ЛФК под наблюдением врача для улучшения функционального статуса и качества жизни, а также ↓ симптомов поражения нижних конечностей. (I*A**)

- Программу ЛФК под наблюдением врача в ряде случаев следует рассмотреть в качестве варианта лечения при ПХ перед возможной реваскуляризацией. (IB)
- У пациентов с ПХ структурированная программа упражнений по месту жительства или на дому с методиками изменений поведения может быть эффективна для улучшения ходьбы и функционального статуса. (IIaA)

Антигипертензивная терапия

- У пациентов с АГ и ЗАНК рекомендуется ↓ АД ниже 140/90 мм рт. ст. (IA)
- Использование ингибиторов АПФ или блокаторов рецепторов к ангиотензину II может быть эффективно для ↓ риска СС ишемических событий у пациентов с ЗАНК. (IIaB)

Лечение СД

- У пациентов с ЗАНК и СД рекомендуется строгий контроль уровня глюкозы крови. (IB)
- Всем пациентам необходимо проводить оценку симптомов дистальной симметричной полинейропатии на момент установления диагноза СД 2 типа и каждые 5 лет после установления диагноза СД 1 типа с последующим ежегодным обследованием. (IB)

**класс рекомендаций*

***уровень доказательности*

Лечение ПХ - это:

- улучшение качества жизни пациентов;
- ↓ числа ампутаций;
- ↑ продолжительности жизни пациентов.

Основные направления консервативной терапии хронической ишемии:

- устранение факторов риска развития атеросклероза;
- улучшение текучести крови;
- снятие спазма и дилатация сосудов коллатерального русла;
- метаболическое действие;
- стимуляция неоангиогенеза.

Структурированная ЛФК – важнейший элемент ведения пациентов с ПХ.

АСК остается неизменным стандартом терапии пациентов с симптомным течением ЗПА нижних конечностей.

Формы препаратов АСК

1. Кишечнорастворимая форма
2. Желудочнорастворимая форма:

- простая форма;
- буферная форма: оригинальный ЛП (Кардиомагнил®), воспроизведенные ЛП.

ЛП - лекарственный препарат

Желудочнорастворимая форма АСК имеет отличные от кишечнорастворимой формы фармакокинетические параметры, что отражается на эффективности терапии.

Бурячковская Л.И., Ломакин Н.В., Русанова А.В., Вершинина М.Г. Резистентность к ацетилсалициловой кислоте: причины и следствие. 2016;5(91):379-388

Неэффективность препарата Кардиомагнил® встречалась в 3 раза реже по сравнению с кишечнорастворимой формой АСК.

Hastrup PF, Grønlykke T, Jarbøl DE. Enteric coating can lead to reduced antiplatelet

effect of low-dose acetylsalicylic acid. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2015 Mar;116(3):212-5

Кишечнорастворимые формы АСК не обеспечивают достаточный антиагрегантный эффект в рекомендуемой дозе по сравнению с желудочнорастворимой формой.

Bhatt DL, Grosser T et al. Enteric Coating and Aspirin Nonresponsiveness in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. J Am Coll Cardiol. 2017 Feb 14;69(6):603-612

Более чем у 50% пациентов с СД наблюдается неэффективность* кишечнорастворимых форм АСК.

*неэффективность определялась как уровень резидуального сывороточного тромбоксана В2, ассоциированного с повышенным риском тромбоза (ингибирование <99,0% или тромбоксан В2 >3,1 нг/мл) в течение 72 ч после 3 суточных доз АСК

Эксперты Европейского общества кардиологов рекомендуют использовать не кишечнорастворимые формы АСК у пациентов с повышенным ИМТ.

Rocca B, Fox KAA et al. Antithrombotic therapy and body mass: an expert position paper of the ESC Working Group on Thrombosis. Eur Heart J. 2018 May 14;39(19):1672-1686

Biondi-Zoccai GG, Lotrionte M et al. A systematic review and meta-analysis on the hazards of discontinuing or not adhering to aspirin among 50,279 patients at risk for coronary artery disease. Eur Heart J. 2006 Nov;27(22):2667-74

Sundström J, Hedberg J et al. Low-Dose Aspirin Discontinuation and Risk of Cardiovascular Events: A Swedish Nationwide, Population-Based Cohort Study. Circulation. 2017 Sep 26;136(13):1183-1192

Приверженность к АСК позволяет ↓ риск СС-событий.

Несоблюдение режима приема АСК или ее отмена имеет угрожающие прогностические последствия.

Кардиомагнил®

- Оригинальный препарат АСК и гидроксида магния для профилактики СС-осложнений.
- Формы выпуска – 75/150 мг, что соответствуют современным рекомендациям экспертов и научных сообществ.
- Низкая доза АСК, наличие в составе антацида, желудочнорастворимая форма ↓ частоту желудочно-кишечных (ЖК) осложнений по сравнению с кишечнорастворимыми формами.
- Желудочнорастворимая форма обеспечивает более предсказуемую эффективность по сравнению с кишечнорастворимой формой АСК.

Применение АСК у пациентов хирургического профиля с позиции гастроэнтеролога (Кучерявый Ю.А.)

Пациент, обратившийся к хирургу в силу разных причин, может постоянно принимать АСК, что требует определенного внимания.

(+) моменты

(-) момент

- АСК не требует превентивной отмены при плановой хирургии, биопсии, в т.ч. из желудка, т.к. сама по себе не вызывает кровотечения, в отличие от пероральных антикоагулянтов.
- АСК ↓ риск тромбозов и тромбоэмболий, риск которых может быть ↑ у пациента хирургического профиля, особенно при политравме, онкологии, сепсис и др.

- АСК может приводить к гастро-и энтеропатии и в определенных ситуациях ↑ риск ЖК-кровотечений, что будет влиять на хирургическую тактику

Врач-хирург любой специальности может рекомендовать кардиопротективные дозы АСК для ↓ риска осложнений и/или ↑ эффективности лечения.

Балукова Е.В. НПВП-индуцированная гастропатия: от понимания механизмов развития к разработке стратегии профилактики и лечения. РМЖ. 2017; 10:697-702

Маев И.В., Стручкова Е.Ю., Фомин В.С., Стручков В.Ю., Бархатова И.В., Могильницкий И.Е., Андреев Д.Н. Мультидисциплинарный подход к лечению гастродуоденальных язвенных кровотечений. 2016; 15:68-73

Кровотечения и НПВП

- Частота ЖК-кровотечений не ↓, составляя 90-103 случая на 100 000 населения в год.
- До 40-50% всех случаев ЖК-кровотечений бывают обусловлены приемом НПВП.
- Летальность - 5-15%, при рецидиве - 30-40%.
- Риск ЖК-кровотечений ↑, если пациенту, получающему НПВП, назначить АСК.
- Мах опасность кровотечения возникает на первой неделе приема, ↓ при продолжении приема НПВП и становится минимальной через неделю после отмены.

Использование НПВП - ведущий фактор риска язвенной болезни без *H. pylori* и осложненного течения заболеваний.

Денисова Е.В., Назаров В.Е. Анализ многолетней динамики заболеваемости язвенной болезнью до и после введения в лечение эрадикационной терапии. 2011;2:3:8-10

Оганезова И.А., Авалуева Е.Б. *Helicobacter pylori*-негативная язвенная болезнь: исторические факты и современные реалии. Фарматека. 2017;

Гастроэнтерология/Гепатология:16-20

Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Ивашкин В.Т., Мартынов А.И., Яхно Н.Н., Арутюнов Г.П., Алексеева Л.И., Абузарова Г.Р., Евсеев М.А., Кукушкин М.Л. и др.

РАЦИОНАЛЬНОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ. КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ. Научно-практическая ревматология. 2018; 56:1-29

Нежелательные явления при приеме НПВП (в т.ч. АСК):

- НПВП-диспепсия (10-40*);
- НПВП-гастропатия (0,5-1);
- НПВП-энтеропатия (0,5-1).

*Частота на 100/год

Marlicz W, Loniewski I, Grimes DS, Quigley EM. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, proton pump inhibitors, and gastrointestinal injury: contrasting interactions in the stomach and small intestine. Mayo Clin Proc. 2014 Dec;89(12):1699-709

Актуальность изучения лекарственных гастропатий:

- широкое и бесконтрольное применение НПВП/АСК;
- наличие групп пациентов, вынужденных длительно принимать НПВП/АСК/антикоагулянты;
- опасность развития серьезных осложнений со стороны ЖКТ (кровотечений).

Особенности менталитета в России - высокая частота самолечения

Согласно опросу ВЦИОМ в 2016 г. (n=1600), НПВП широко используются при респираторных инфекциях, болевом синдроме, т.к. помогают облегчить симптомы за счет жаропонижающего и обезболивающего эффекта.

Риск ЖК-кровотечений ↑ все препараты, используемые для профилактики тромбозов.

Valkhoff VE, Sturkenboom MC et al. Low-dose acetylsalicylic acid use and the risk of upper gastrointestinal bleeding: a meta-analysis of randomized clinical trials and observational studies. Can J Gastroenterol. 2013 Mar;27(3):159-67

Низкие дозы АСК <100 мг/сут дают существенно меньший риск ЖК-кровотечений.

Marlicz W, Loniewski I, Grimes DS, Quigley EM. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, proton pump inhibitors, and gastrointestinal injury: contrasting interactions in the stomach and small intestine. Mayo Clin Proc. 2014 Dec;89(12):1699-709

Диагностические маркёры НПВП-ассоциированной гастропатии

Клинические

Эндоскопические

- отсутствие типичной и ярко выраженной клинической картины (46-58%);
- частое бессимптомное течение (30-90%);
- преобладание симптомов основного заболевания/синдрома (25-42%);
- геморрагические осложнения (3%)

- выраженный отек, гиперемия слизистой фундального отдела;
- полиморфные множественные острые эрозии и язвы;
- гемосидерин в зоне эрозий;
- множественные подслизистые геморрагии;
- кровь, «кофейная гуща» в просвете желудка, 12-перстной кишки

Malfertheiner P et al. Management of Helicobacter pylori infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report. Gut. 2016; 0:1-24

- Применение АСК и НПВП ↑ риск развития язвенной болезни у лиц, инфицированных *H. pylori*.
- Пациентам с язвенной болезнью в анамнезе, принимающим аспирин и НПВП, должно проводиться тестирование на *H. pylori*.

Бордин Д.С., Эмбутниекс Ю.В., Вологжанина Л.Г., Ильчишина Т.А., Войнован И.Н. и др. Европейский регистр Helicobacter pylori (Hp-EuReg): анализ данных 2360 больных, получавших терапию первой линии в России. Терапевтический архив. 2018;90(2):35-42

54,7% пациентов врачей-гастроэнтерологов в качестве 1-й линии лечения больных, инфицированных *H. pylori*, используют тройную терапию (ИПП, кларитромицин, амоксициллин), 20,7% используют тройную терапию с добавлением висмута трикалия дицитрата.

ИПП - ингибиторы протонной помпы

Ko SW, Kim YJ, Chung WC, Lee SJ. Bismuth supplements as the first-line regimen for Helicobacter pylori eradication therapy: Systemic review and meta-analysis. Helicobacter. 2019 Apr;24(2):e12565

Препараты висмута достоверно ↑ эффективность эрадикации.

Pilotto A, Di Mario F et al. Pantoprazole versus one-week Helicobacter pylori eradication therapy for the prevention of acute NSAID-related gastroduodenal damage in elderly subjects. Aliment Pharmacol Ther. 2000 Aug;14(8):1077-82

У пожилых пациентов монотерапия ИПП более эффективна, чем эрадикация в профилактике НПВП-гастропатии.

Факторы, ↓ эффективность ИПП при НПВП-индуцированных язвах желудка:

- большой размер язвы (>10 мм);
- рецидивирующие язвы;
- пожилой возраст;
- прием препаратов, замедляющих процессы репарации (НПВП сами по себе, высокие дозы ГКС, цитотоксические препараты).

Hawkey CJ, Naesdal J et al. Relative contribution of mucosal injury and Helicobacter pylori in the development of gastroduodenal lesions in patients taking non-steroidal anti-inflammatory drugs. Gut. 2002 Sep;51(3):336-43

Каратеев А.Е., Дюков И.В. Факторы, влияющие на эффективность ингибиторов протонной помпы при НПВП-индуцированных язвах желудка. Терапевтический архив. 2007, № 5, 66-70

Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Алексеенко С.А., Бакулина Н.В., Барановский А.Ю., Белова Г.В., Бордин Д.С., Вьючнова Е.С., Гайдукова И.З. и соавт. "Рекомендации по профилактике и лечению эзофаго-гастро-энтеро-колопатий, индуцированных нестероидными противовоспалительными препаратами" Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология, 2018; 3 (151), 2018: 4-18

Врачам следует рассматривать необходимость профилактического приема ИПП в течение всего времени приема НПВП.

Freedberg DE, Kim LS, Yang YX. The Risks and Benefits of Long-term Use of Proton Pump Inhibitors: Expert Review and Best Practice Advice From the American Gastroenterological Association. Gastroenterology. 2017 Mar;152(4):706-715

Эксперты AGA по оценке рисков длительного применения ИПП:

- Больные, имеющие высокий риск кровотечений на фоне приема НПВП, должны получать ИПП, если они продолжают прием НПВП.
- У больных, находящихся на длительной ИПП-терапии, не следует рутинно назначать пробиотики для профилактики инфекций.
- Нет необходимости в регулярном ↑ употреблении кальция, витамина В12 или магния больным, получающим длительно терапию.
- У пациентов, находящихся на длительной терапии, не следует регулярно проводить скрининг или мониторинг минеральной плотности костей, сывороточного уровня креатинина, магния и витамина В12.

Исследование COMPASS

Применение ИПП не влияет на предопределенные ЖК-события у пациентов с ИБС/ЗПА, получающих антитромботическую терапию.

2016 ACC/AHA Guideline Focused Update on Duration of Dual Antiplatelet Therapy in Patients With Coronary Artery Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines

- ИПП должны использоваться у пациентов с историей кровотечения из ЖКТ, которым требуется ДАТ (IaC).
- Использование ИПП разумно у пациентов с повышенным риском ЖК-кровотечения (≥65 лет, варфарин, стероиды, НПВС, *H. pylori*), которым требуется ДАТ (IIaC).
- Рутинное использование ИПП не рекомендуется пациентам с низким риском кровотечения из ЖКТ, у которых гораздо меньше шансов получить пользу от профилактической терапии (IIIc).

ДАТ - двойная антитромботическая терапия

Пути ↓ гастротоксичности АСК:

- дозировка АСК (<100 мг);
- форма АСК (буферная);
- минимизация лекарственных взаимодействий (НПВП, ГКС, антикоагулянты);
- гастропротекция в группах риска (назначение ингибиторов протонной помпы).

Serebruany VL et al. Risk of bleeding complications with antiplatelet agents: meta-analysis of 338,191 patients enrolled in 50 randomized controlled trials. *Am J Hematol.* 2004 Jan;75(1):40-47

Endo H, Sakai E et al. Risk factors for small-bowel mucosal breaks in chronic low-dose aspirin users: data from a prospective multicenter capsule endoscopy registry. *Gastrointest Endosc.* 2014 Nov;80(5):826-34

Предпочтительные дозировки АСК: согласованная позиция кардиологов и гастроэнтерологов

- Риск гастроинтестинальных осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ ↑ с ↑ дозы АСК.
- Для хронической терапии дозы >81 мг не должны рекомендоваться рутинно.

ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents

Serebruany VL, Malinin AI, Eisert RM, Sane DC. Risk of bleeding complications with antiplatelet agents: meta-analysis of 338,191 patients enrolled in 50 randomized controlled trials. *Am J Hematol.* 2004 Jan;75(1):40-7

АСК в дозе <100 мг гораздо безопаснее более высоких дозировок, а также клопидогрела.

Кардиомагнил® 75 мг – доказанная профилактика ССЗ с минимальным риском осложнений за счет оптимальной дозы АСК в составе.

Верткин А.Л., Аристархова О.Ю., Адонина Е.В. и др. Безопасность и фармакоэкономическая эффективность применения различных препаратов ацетилсалициловой кислоты у пациентов с ИБС. *РМЖ // Кардиология.* – 2009; 17 (9): 570-5

Кардиомагнил® реже вызывает НПВП-диспепсию по сравнению с кишечнорастворимой формой АСК в аналогичной дозе (150 мг).

Endo H, Sakai E et al. Differences in the severity of small bowel mucosal injury based on the type of aspirin as evaluated by capsule endoscopy. *Dig Liver Dis.* 2012 Oct;44(10):833-8

- Буферные формы АСК реже вызывают НПВП-энтеропатию по сравнению с кишечнорастворимыми формами.
- При приеме буферных форм АСК <частота поражения слизистой тонкой кишки и количества дефектов слизистой.

Takada M, Fujimoto M, Hosomi K. Difference in risk of gastrointestinal complications between users of enteric-coated and buffered low-dose aspirin. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2014 Mar;52(3):181-91

Пациентам, получавшим буферные формы АСК, ИПП назначались в 2 раза реже.

Буферные формы – АСК с антацидом, например, Кардиомагнил® в РФ (буфер – магния гидроксид).

Hirata Y, Kataoka H, Shimura T et al. Incidence of gastrointestinal bleeding in patients with cardiovascular disease: buffered aspirin versus enteric-coated aspirin. *Scand J Gastroenterol.* 2011 Jul;46(7-8):803-9

Буферные формы АСК реже вызывают скрытые кровотечения и ↓ Нб по сравнению с кишечнорастворимыми формами АСК: 0,3% против 2,0% (пациенты с ССЗ, средний период наблюдения ~ 5 лет).

Заключение

- Наблюдается неуклонный рост применения НПВС и НПВС-индуцированного поражения ЖКТ.
- Для профилактики НПВП/АСК-ассоциированных гастропатий необходимо:
 - 1) определить степень риска поражения ЖКТ;
 - 2) выполнить диагностику и лечение инфекции *H. pylori* и контроль эффективности эрадикации;
 - 3) назначить длительную терапию ИПП при наличии факторов риска;
 - 4) правильно выбрать форму АСК.
- Гидроксид магния (антацид) в составе препарата Кардиомагнил® ↓ раздражающее действие АСК на слизистую желудка.
- Чем <доза, тем <побочных эффектов со стороны ЖКТ, в т.ч. числе ЖК-кровоотечений. Кардиомагнил® содержит 75 мг АСК, большинство кишечнорастворимых форм АСК – 100 мг.
- Кардиомагнил® – желудочнорастворимая форма АСК, оказывает меньшее местное ulcerогенное действие на кишечник по сравнению с кишечнорастворимыми препаратами.