

Антиагреганты при заболеваниях периферических артерий: доказательная база, международные рекомендации

В.В. Архипов

Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова, г. Москва

Настоящий обзор посвящен вопросам применения антиагрегантов при длительной терапии заболеваний периферических артерий. В обзоре рассматриваются вопросы:

- *эпидемиологии заболеваний периферических артерий;*
- *клинической практики (существующие рекомендации по терапии заболеваний периферических артерий) и*
- *доказательной базы для применения отдельных препаратов для терапии заболеваний периферических артерий.*

Эпидемиология

Заболевания периферических артерий (ЗПА) — термин, объединяющий различные заболевания артерий нижних конечностей (Код по МКБ-10 — I70,8). Следует отметить, что сам термин — «заболевания периферических артерий» (Peripheral arterial disease) характерен для англоязычной литературы и, в первую очередь, для США. В Великобритании параллельно существует другой термин — «обструктивные заболевания периферических артерий» (Peripheral arterial obstructive disease). В нашей стране нет устойчивого термина для обозначений этой группы заболеваний. Наиболее часто применяется термины «хронические заболевания артерий нижних конечностей», «хроническая ишемия нижних конечностей», «артериальная недостаточность нижних конечностей», а в реальной клинической практике «хронические облитерирующие заболевания нижних конечностей», «облитерирующий эндартериит», «облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей» и «перемежающаяся хромота».

Среди ЗПА преобладают различные варианты атеросклеротического поражения нижних артерий, значительно реже среди ЗПА встречаются артерииты, аневризмы и эмболии сосудов нижних конечностей. Симптомы ЗПА варьируют от перемежающейся хромоты до критической ишемии нижних конечностей, при которой образуются язвы и участки гангрены, требующие хирургического лечения. Вместе с тем для ЗПА характерен длительный период бессимптомного течения, в течение которого прогрессивное сужение артерий нижних конечностей не проявляет себя клинически.

Данные о распространенности ЗПА достаточно противоречивы. Существующие оценки существенно зависят от возрастной категории, в которой проводилась эпидемиологическая оценка, а также от того, какие заболевания и состояния различные

исследователи относили к категории ЗПА [1]. Общей эпидемиологической особенностью ЗПА, которую отмечают все исследователи, является существенное преобладание этого заболевания среди мужского населения [2] и увеличение заболеваемости с возрастом [3]. У мужчин в возрастной категории 40–55 лет ежегодный рост заболеваемости ЗПА составляет примерно 0,3% в год, а среди лиц старше 75 лет ежегодный рост заболеваемости составляет уже 1% [4]. В одном из популяционных исследований (Western Australian study) распространенность ЗПА среди мужчин 65–69 лет оценивалась на уровне 10,6%, в то время как в более старшей возрастной группе (75–79 лет) данный показатель достигал 23,3% [5].

Сравнительно простым методом оценки распространенности ЗПА является использование стандартизированных опросников:

1. Наиболее часто для идентификации больных ЗПА применяется *WHO/Rose Questionnaire*, разработанный в начале 60-х годов [6]. Оценки, полученные при использовании опросника *G.A. Rose* имеют специфичность 99,8% и чувствительность до 92% [7].

2. Исправленной и улучшенной версией *WHO/Rose Questionnaire* является предложенный в начале 90-х годов *The Edinburgh Questionnaire*, применение которого позволяет получить эпидемиологические данные с чувствительностью и специфичностью на уровне 91% и 99% соответственно [8].

Разумеется, применение опросников позволяет оценить лишь число больных с симптоматическим течением ЗПА. Несколько исследований, в которых использовался *WHO/Rose Questionnaire*, дали очень разные данные о распространенности перемежающейся хромоты: от 0,4% до 14,4%. Однако, если использовать результаты лишь наиболее крупных эпидемиологических исследований,

уровень распространенности этого заболевания будет определяться в интервале от 3% до 6% населения старше 60 лет [9-13]. По мнению экспертов средняя распространенность симптоматических форм ЗПА среди лиц старше 60 лет можно оценивать на уровне 5%.

Более объективную картину распространенности ЗПА дает исследование лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ). По сравнению с ангиографией этот метод обладает 95% чувствительностью и почти 100% специфичностью, а кроме того, позволяет оценить распространенность бессимптомно протекающих ЗПА [14]. В том случае, когда в качестве основного диагностического критерия применяется снижение ЛПИ $< 0,9$ большинство эпидемиологических исследований оценивают распространенность ЗПА на уровне 10-25% среди мужчин и женщин старше 55 лет [15]. При этом подходе большинство пациентов, идентифицированных в эпидемиологических исследованиях еще не имеют симптомов заболевания и лишь 10-20% отмечают те или иные признаки сосудистой недостаточности (как правило речь идет о перемежающейся хромоте) [16].

Крупнейшим исследованием, в котором для диагностики ЗПА применялся критерий ЛПИ $< 0,9$, является недавно проведенное в США «*The National Health and Nutrition Examination Survey*» (NHANES) в ходе которого среди примерно 5 млн. американцев было выявлено 2174 больных ЗПА. Таким образом, среди лиц старше 40 лет распространенность ЗПА составила около 4,3%, а среди лиц старше 70 лет — 14,5% [17]. Причем, только 22% больных, идентифицированных в ходе исследования, имели жалобы, связанные с заболеванием.

В Роттердамском исследовании среди 7715 пациентов 16,9% мужчин и 20,5% женщин имели показатель ЛПИ $< 0,9$, но лишь 4,6% отмечали у себя симптомы перемежающейся хромоты [15]. При этом, как было показано в Лимбургском исследовании (3650 больных), пациенты, у которых отсутствуют симптомы имеют примерно те же факторы риска развития ЗПА и тот же профиль сопутствующих заболеваний, что и в группе пациентов с симптомами [18].

Опираясь на эти данные, Gupta A. (эксперт по эпидемиологии ЗПА Канадского кардиоваскулярного общества), оценивает среднюю распространенность ЗПА в странах Сев. Америки и Западной Европы на уровне 16%. Таким образом, в экономически развитых странах имеется 27 млн. больных ЗПА, причем у 16,5 млн. из них заболевание протекает бессимптомно [14].

Имеющиеся в нашем распоряжении данные показывают, что показания к ангиопластике возникают лишь у 10-20%, а необходимость в ампутации — у 1-2% больных ЗПА. Несмотря на это ЗПА характеризуются достаточно высокими показателями смертности и инвалидности. Например, кумулятивный показатель смертности за 5 лет у мужчин с перемежающейся

хромотой, участвовавших в рандомизированных клинических исследованиях, колеблется от 4,8% [19] до 17% [20].

Вопреки распространенному мнению, прогрессирование заболевания и развитие критической ишемии не является типичной причиной летального исхода у больных ЗПА. Чаще всего, причиной смерти таких больных являются заболевания коронарных сосудов, от 7% [21] до 17% [22] летальных исходов приходится на долю заболеваний сосудов головного мозга и около 10% на другие фатальные сосудистые заболевания (например, аневризма аорты) [23]. В целом, риск смерти от любых кардиоваскулярных причин среди больных ЗПА достигает 4-6% в год, по сравнению с 1% у пациентов без ЗПА [24-26].

Выживаемость больных с симптоматическим течением ЗПА (в течение 15 лет) составляет только 22% по сравнению с 78% у больных с бессимптомным течением заболевания. В то же время смертность больных с критической ишемией достигает 25% в год [27].

Говоря о распространенности ЗПА в нашей стране нам придется сослаться на практически полное (за редким исключением [28]) отсутствие отечественных эпидемиологических исследований. Для оценки распространенности различных форм ЗПА экспертам приходится прибегать к различным косвенным методам. Например, авторы Российского консенсуса «*Диагностика и лечение пациентов с критической ишемией нижних конечностей*» для оценки распространенности критической ишемии нижних конечностей использовали данные о частоте ампутаций. Опираясь на данные о том, что 90% всех ампутаций выполняются по поводу выраженной ишемии нижних конечностей и у 25% пациентов с критической ишемией требуется ампутация голени или бедра, авторы Консенсуса оценили заболеваемость критической ишемией как 500-1000 случаев на 1 млн. населения в год [29].

С определенными оговорками (различия в распространенности курения, уровне благосостояния и медицинской помощи) мы можем экстраполировать данные западных эпидемиологических исследований на Российскую популяцию. На рис. 1 представлены усредненные показатели распространенности ЗПА по отдельным возрастным группам, полученные в ходе крупных эпидемиологических исследований, в которых использовался диагностический критерий ЛПИ $< 0,9$. Используя эти данные и данные о распределении населения РФ по возрастным группам [30], можно считать, что в стране на 2004 г. имелось 6003 тыс. больных ЗПА, что составляет примерно 4% от населения (рис. 2). Это сравнительно большой показатель, в частности распространенность ЗПА превышает официальные данные о распространенности в РФ стенокардии и сахарного диабета [30]. Вместе с тем, полученный нами показатель (4%) несколько ниже аналогичных показателей

для западных стран. Причиной этого является низкая средняя продолжительность жизни в нашей стране, из-за чего группы населения, наиболее активно страдающие ЗПА (лица старше 65-70 лет), у нас представлены сравнительно меньше, чем в развитых западных странах.

Уже цитировавшееся нами исследование (*National Health and Nutrition Examination Survey, 1999–2000* [17]) позволило получить репрезентативную информацию о факторах риска ЗПА. Отношение шансов развития ЗПА составило:

- для представителей черной расы 2,83 (95% доверительный интервал от 1,48 до 5,42);
- для курящих 4,46 (95% доверительный интервал от 2,25 до 8,84);
- для больных сахарным диабетом 2,71 (95% доверительный интервал от 1,03 до 7,12);
- для больных артериальной гипертензией 1,75 (95% доверительный интервал от 0,97 до 3,13);
- для лиц с гиперхолестеринемией 1,68 (95% доверительный интервал от 1,09 до 2,57);
- для больных с нарушением функции почек 2,00 (95% доверительный интервал от 1,08 до 3,70).

National Health and Nutrition Examination Survey также показало, что более чем 95% больных ЗПА имело 2 и более факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Клиническая практика

В настоящее время существует ряд национальных и международных руководств по клинической практике, в которых рассматривается терапия ЗПА и, в частности применение антиагрегантов. Ниже рассмотрены основные клинические руководства, опубликованные за последние 5-7 лет (нами отобраны только те руководства, которые были построены с учетом требований доказательной медицины и опирались на данные клинических исследований).

Одно из первых руководств, построенных на принципах доказательной медицины — шотландское руководство *Drug Therapy for Peripheral Vascular Disease* 1998 г. [31], предписывало назначение аспирина для профилактики тромбозов у больных ЗПА. Опираясь на данные исследования *Antiplatelet Trialists Collaboration* [32], авторы руководства присвоили данной рекомендации высший уровень доказательности (А). Альтернативные рекомендации в отношении антиагрегантов в данном руководстве не рассматривались.

Практически одновременно с шотландским руководством было опубликовано *Guideline on the use of aspirin as secondary prophylaxis for vascular disease in primary care, 1998* [33]. Авторы этого руководства крайне осторожно подошли к вопросу длительного профилактического применения аспирина у больных ЗПА:

«Пациенты с перемежающейся хромотой, имеющие дополнительные факторы высокого кардиоваскулярного риска должны получать аспирин в том случае, если это предписано для ведения больных с соответствующим фактором риска» (уровень доказательности D, то есть, минимальный уровень доказательности из 4-х уровней, принятых в английской серии руководств под эгидой *North of England evidence based guideline development project*).

«Не имеется достаточно свидетельств, для того, чтобы рекомендовать профилактическое применение аспирина у больных с перемежающейся хромотой в отсутствии дополнительных кардиоваскулярных факторов риска» (уровень доказательности А — максимально высокий уровень доказательности).

Свою точку зрения авторы мотивировали следующим образом. В имеющихся исследованиях положительный эффект аспирина у больных с перемежающейся хромотой имел незначительную выраженность и по большей части не подтверждался статистически. Анализ 23-х исследований у боль-

Рис. 1
Усредненные показатели распространенности ЗПА по отдельным возрастным группам [5, 15, 17, 18].

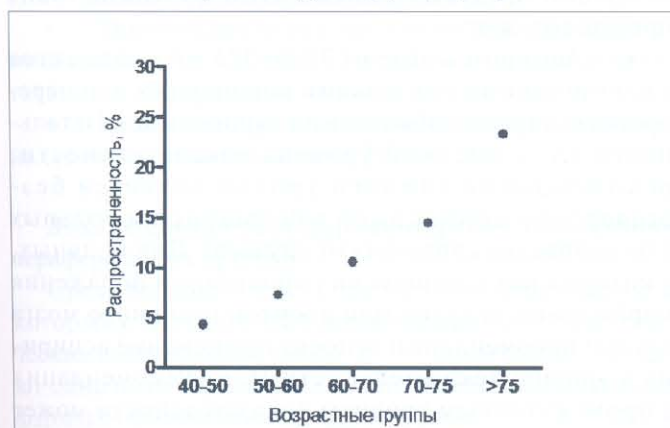
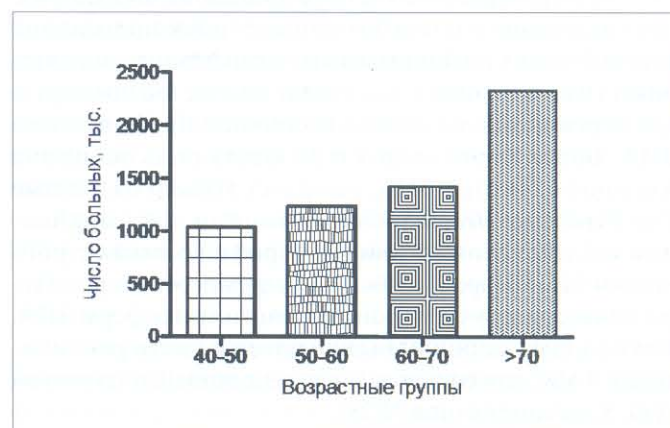


Рис. 2
Примерное число больных ЗПА в РФ по возрастным группам



ных ЗПА показывает, что применение аспирина практически не влияет на риск развития инфаркта миокарда, инсульта, а также на риск смерти от любых кардиоваскулярных причин (рис. 3). В целом, величина снижения риска, свидетельствующая о преимуществах терапии аспирином, составляет 1,3% (от -0,1% до 2,7%), и не является статистически значимой [34, 35].

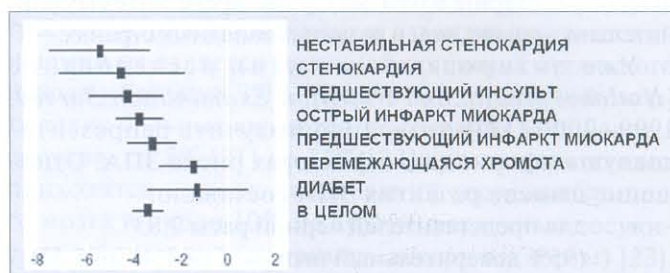
Интересно отметить, что столь противоречивые рекомендации относительно применения аспирина авторы двух британских руководств сформулировали, опираясь практически на одни и те же исследования *Antiplatelet Trialists Collaboration*. Не выявив существенного снижения смертности от кардиоваскулярных причин эта группа исследователей показала, что аспирин снижает риск ретромбоза у больных ЗПА, перенесших ангиопластику или протезирование сосудов.

Следующее по времени появления руководство по терапии ЗПА — *Trans Atlantic Inter-Society Consensus (TASC) on the management of peripheral arterial disease*, представляет собой документ, подготовленный совместно специалистами нескольких стран. Подходя к решению вопроса о применении антикоагулянтов у больных ЗПА эксперты TASC также опирались на данные *Antiplatelet Trialists Collaboration*.

Ко времени публикации TASC *Antiplatelet Trialists Collaboration* проанализировало уже 189 рандомизированных клинических исследований, посвященных вторичной профилактики кардиоваскулярных заболеваний с общим числом участников более 100 000. Применение в этих исследованиях антиагрегантов позволило на 25% снизить риск нефатальных инфарктов миокарда и инсульта в сочетании с риском смерти от любых кардиоваскулярных причин. В поле зрения анализа, проводимого *Antiplatelet Trialists Collaboration*, также вошло 28 исследований, в которые были включены около 4 000 больных ЗПА. Среди таких больных преимущества терапии антикоагулянтами оказались статистически недостоверными [36]. С другой стороны данные такого крупного исследования как *The Physicians' Health Study* [37] показали, что длительное (3 года) применение низких доз аспирина на 54% (по сравнению с плацебо) снижает риск проведения хирургических вмешательств на периферических артериях, то есть аспирин выступает в качестве препарата для первичной и возможно вторичной профилактики ЗПА. Более точно охарактеризовать роль аспирина для профилактики ЗПА, опираясь только на данные *The Physicians' Health Study* невозможно, так как в данном исследовании (первичная профилактика острого инфаркта миокарда) не были предусмотрены процедуры выявления у участников бессимптомных форм ЗПА. Тем не менее, аспирин был включен в число рекомендаций TASC для больных с перемежающейся хромотой (TASC/рекомендация №28).

Рис. 3

Различия в риске (%) развития нефатального инфаркта миокарда и инсульта в сочетании с риском смерти от любых кардиоваскулярных причин у больных получающих и не получающих терапию аспирином



Эксперты TASC в качестве альтернативы аспирину рассмотрели два других антиагреганта — тиклопидин и клопидогрель. В качестве доказательной базы для применения этих препаратов у больных ЗПА эксперты указали на результаты исследований STIMS (тиклопидин) [38] и CAPRIE (клопидогрель) [39]. Несмотря на то, что данные исследования CAPRIE свидетельствуют о существенных преимуществах клопидогреля по сравнению с аспирином, авторы TASC не зафиксировали это положение в рекомендациях, ограничиваясь указанием на необходимость проведения дополнительных исследований [40] и учета экономических аспектов терапии антикоагулянтами. В целом, в своих рекомендациях по терапии антиагрегантами авторы TASC называют:

- аспирин (низкие дозы) для всех больных, независимо от наличия или отсутствия симптомов или
- «другие одобренные антиагреганты».

Руководство, подготовленное AMERICAN COLLEGE OF CHEST PHYSICIANS в 2000 г. [41] называет три альтернативных средства для терапии ЗПА из числа антиагрегантов: аспирин, клопидогрель и тиклопидин. При этом авторы подчеркивают, что клопидогрель более эффективен, чем другие указанные препараты.

В итоговом документе Седьмой конференции по антитромботической и тромболитической терапии (2004 г.) [42] антиагреганты рассматриваются как обязательный компонент длительной терапии у лиц с хронической ишемией нижних конечностей. Рекомендации предусматривают использование таких препаратов, как:

- Аспирин в дозе от 75 до 325 мг у пациентов с клиническими признаками коронарных или цереброваскулярных заболеваний (уровень доказательности 1A — высокий уровень доказательности; рекомендация данного уровня является безоговорочно применимой у большинства больных в большинстве клинических случаев). Для больных, у которых нет клинических проявлений поражения коронарных сосудов или сосудов головного мозга авторы рекомендаций относят применение аспирина к уровню доказательности 1C+ (Рекомендация с промежуточным уровнем доказательности может

не выполняться в том случае, когда имеются более убедительные рекомендации).

- **Тиклопидин.** Разработчики руководства считают что более предпочтительно использовать не тиклопидин, а клопидогрель (уровень доказательности 1C+).

- **Клопидогрель.** Авторы считают, что применение этого препарата более эффективно, чем отсутствие терапии антиагрегантами (уровень доказательности 1C+), однако предполагают, что лучше использовать аспирин, а не клопидогрель (уровень доказательности 2A — рекомендация с промежуточным уровнем доказательности, с учетом клинических обстоятельств или социальных особенностей пациента альтернативные рекомендации могут оказаться более приемлемыми). Авторы подчеркивают, что отдавая предпочтение аспирину они исходили из более низкой стоимости последнего, что позволяет получить клинический эффект с меньшими затратами.

- **Цилостазол.** По мнению авторов показан больным с перемежающейся хромотой, не отвечающим на стандартную консервативную терапию и имеющим противопоказания к хирургическому лечению (уровень доказательности 2A).

- **Пентоксифиллин.** Разработчики выступают против использования данного препарата (уровень доказательности 1B — строгие противопоказания, применимые для большинства пациентов).

- **Простогландины.** Разработчики считают, что у больных с хронической ишемией простогландины не должны применяться (уровень доказательности 2B — малоубедительная рекомендация, при определенных обстоятельствах вполне приемлемо использование альтернативного решения).

Разработчики нового канадского руководства по терапии ЗПА (2005 г.) [43] дают следующие рекомендации по применению ангиагрегантов:

- Аспирин рекомендуется больным как имеющим клинические признаки коронарных и сердечно-сосудистых заболеваний, так и при отсутствии таких заболеваний.

- Применение клопидогреля имеет тот же уровень доказательности, что и назначение аспирина (1A — высший уровень доказательности).

- Тиклопидин менее предпочтителен по сравнению с аспирином и клопидогрелем (уровень доказательности 1B).

- Не рекомендуется назначение пентоксифиллина (уровень доказательности 2B).

Доказательная база фармакотерапии заболеваний периферических артерий

Среди большого числа препаратов, эффективность которых у больных ЗПА была оценена в ходе клинических исследований (табл. 1), антиагреганты занимают одно из центральных мест по своему значению для фармакотерапии данного заболевания.

С точки зрения фармакологии в группе антиагрегантов можно выделять: аспирин, нестероидные противовоспалительные средства, блокаторы IIb/IIIa рецепторов, производные тиенопиридина и ингибиторы фосфодиэстеразы (см. схему на рис. 4). Препараты всех этих групп изучались для оценки их эффективности для терапии ЗПА [44].

Аспирин — первый по времени антиагрегант, который стали применять для вторичной профилактики у больных ЗПА. Вероятно, толчком к этому послужили результаты *The Physicians' Health Study* [45]. В этом исследовании принимали участие практически здоровые американские врачи-добровольцы. За 6 лет исследования среди 11 037 врачей, получавших аспирин (375 мг через сутки), число случаев развития инфаркта миокарда было на 44% меньше, чем у 11 034 врачей, получавших плацебо. Последующие исследования подтвердили данные, полученные в ходе *Physicians' Health Study*. Однако эффективность аспирина у здоровых добровольцев в ходе *Physicians' Health Study* не означает автоматически эффективность этого препарата для профилактики нежелательных сердечно-сосудистых событий у больных с высокой степенью риска, каковыми являются пациенты ЗПА. Даже в отношении применения аспирина в качестве средства первичной профилактики до последнего времени возникали возражения. Сторонники дифференцированного подхода считают, что в большинстве исследований аспирина не учитывалось возможное влияние препарата на течение сочетанных заболеваний. Кроме того, сам факт снижения риска нежелательных сердечно-сосудистых событий, в том числе и инфаркта миокарда, не означает снижения общей смертности среди лиц, получавших профилактическое лечение. В результате 9 декабря 2003 г. комитет FDA 11 голосами против 3-х отклонил ходатайство компании Bayer включить в показания к применению аспирина (75-325 мг) *первичную профилактику* у здоровых острого инфаркта миокарда. До этого аналогичное ходатайство было отклонено FDA в 1997 г. (FDA поддерживает назначение аспирина только у больных с различными формами стенокардии).

Использование аспирина для терапии больных ЗПА также не поддерживается FDA [46, 58], которая установила ЗПА в качестве показания только для клопидогреля и пентоксифиллина. Вместе с тем, целый ряд медицинских организаций, в том числе и в США, включая *American College of Chest Physicians*, поддерживает назначение аспирина больным ЗПА [47].

Ясность в вопросе о применении аспирина при ЗПА внесли данные отчетов *Antithrombotic Trialists' Collaboration*, содержащие мета-анализ 287 исследований в ходе которых у 135 000 больных сравнивалась эффективность терапии антиагрегантами по сравнению с плацебо и еще у 77 000 оценивались различные режимы терапии антиагрегантами [48]. Оказалось,

что пациенты с различными заболеваниями и состояниями по-разному отвечают на терапию аспирином и другими антиагрегантами.

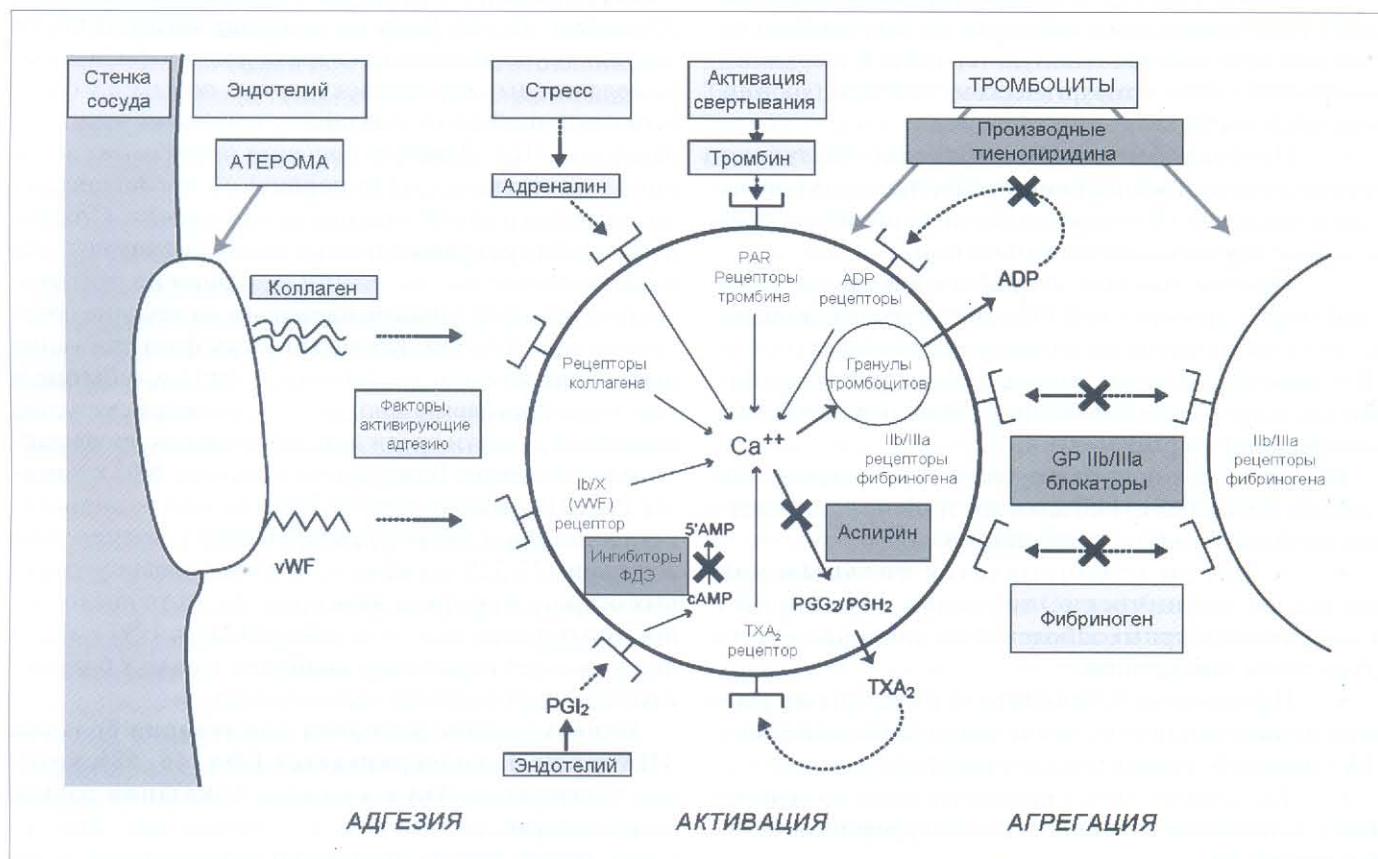
При анализе в 2002 году 192-х исследований риск развития любых нежелательных кардиоваскулярных событий у пациентов, получавших терапию антикоагулянтами, оказался равным 10,7% по сравнению с 13,2% в группе плацебо. Таким образом, в лечебной группе было отмечено снижение риска на $22 \pm 2\%$ ($p < 0,0001$). Индивидуальный анализ 42-х исследований с участием 9214 больных ЗПА выявил среднее снижение риска любых нежелательных кардиоваскулярных событий на уровне 23% [48]. В предшествующем анализе, проведенном [49] *Antithrombotic Trialists' Collaboration* на основании 33 исследований у 4939 больных аналогичный показатель составлял всего 8% и был, таким образом, существенно ниже

среднего для всех антикоагулянтов. Существенные различия между данными двух последовательных отчетов, подготовленных *Antithrombotic Trialists' Collaboration*, объясняются тем, что в первый мета-анализ вошли только данные по применению аспирина у больных ЗПА. Во второй отчет наряду с исследованиями эффективности аспирина были включены исследования клопидогреля и ингибитора тромбоксансинтетазы – пикотамида (2304 больных) [50], что и обеспечило увеличение показателей эффективности терапии антиагрегантами в целом.

Подводя итог сказанному, можно констатировать, что эффективность аспирина у больных ЗПА существенно ниже, чем при других заболеваниях с высоким риском нежелательных кардиоваскулярных событий. Кроме того, эффективность аспирина при ангиопластике на фоне ЗПА значительно ниже,

Рис. 4

Механизм действия лекарственных средств, влияющих на агрегацию тромбоцитов



Примечание: Адгезия тромбоцитов на поверхность сосудов происходит путем образования связей с протеинами (коллаген, фактор фон Виллебранда) при участии целого ряда тромбоцитарных стимуляторов (адреналин, тромбин, аденозиндифосфат, тромбоксан A_2), которые вызывают мобилизацию ионов Ca^{++} (последний выступает в роли центрального медиатора активации тромбоцитов). Аспирин ингибирует синтез тромбоксана A_2 благодаря необратимому ацетилированию циклооксигеназы-1. Производные тиенопиридина (клопидогрель, тиклопидин) необратимо блокируют рецепторы АДФ, в то время как ингибиторы гликопротеинов IIb/IIIa блокируют финальное звено активации агрегации тромбоцитов и препятствуют образованию связи между GP IIb/IIIa рецепторами и фибриногеном (посредством этой связи осуществляется агрегация тромбоцитов). Ингибиторы фосфодиэстеразы (дипиридамола) увеличивают внутриклеточную концентрацию циклического аденозинмонофосфата, таким образом снижая способность тромбоцитов к агрегации.

АДФ – аденозина дифосфат; cAMP – циклический аденозинмонофосфат; GP – гликопротеин; PGG₂ – простогландин G₂; PAR – рецептор, активируемый протеазой; PGH₂ – простагландин H₂; PGI₂ – простаглицлин; TXA₂ – тромбоксан A₂; vWF – фактор фон Виллебранда; ФДЭ – фосфодиэстераза.

чем у больных, получавших только медикаментозное лечение [48]. Сказанное делает актуальным использование для лечения ЗПА альтернативных антиагрегантов.

Клопидогрель — препарат, который широко применяется для терапии острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST, вторичной профилактики Q-инфаркта и ишемического инсульта. В отличие от аспирина, клопидогрель в последние несколько лет был объектом ряда крупных клинических исследований (табл. 2), подтвер-

дивших высокую эффективность (по сравнению с тиклопидином и аспирином) и безопасность (в сравнении с аспирином) этого препарата.

Наиболее существенные данные об эффективности клопидогреля у больных ЗПА были получены в ходе исследования CAPRIE [39]. В это исследование (средняя продолжительность 1,9 года) было включено более 19 тыс. больных, перенесших инфаркт миокарда, ишемический инсульт или имеющие симптомы ЗПА (число

Табл. 1

Основные рандомизированные клинические исследования лекарственных средств для терапии больных с симптоматическим течением ЗПА

Исследование	N	Доза	Продолжительность, нед.	Δ ACD, % (плацебо)	Δ ACD, % (препарат)	P
ЦИЛОСТАЗОЛ:						
Money <i>et al.</i> , 1998 [61]	239	200 мг/сут.	16	13	47	<0,001
Dawson <i>et al.</i> , 1998 [62]	81	200 мг/сут.	12	10	63	<0,01
ПЕНТОКСИФИЛЛИН:						
Lindgarde <i>et al.</i> , 1989 [63]		1,2 г/сут.	24	29	50	0,09
Porter <i>et al.</i> , 1989 [64]	150–128	1,2 г/сут.	24	38	56	0,19
Dawson <i>et al.</i> 2000 [65]	698	1,2 г/сут.	6	—	0%*	0,83
Hood SC <i>et al.</i> , 1996 [66]	511	различные	различные	—	30%*	<0,05
НАФИДРОФУРИЛ:						
Moody <i>et al.</i> , 7 1984 [67]	180	633 мг	24	25	31	0,045
Kriessmann & Neiss, 6 1988 [68]	136	633 мг	12	35	78	<0,05
Adhoue <i>et al.</i> , 5 1990 [69]	118	600 мг	24	46	93	<0,05
Trübestein <i>et al.</i> , 8 1994 [70]	104	600 мг	12	40	55	NS
Adhoue <i>et al.</i> , 4 1986 [71]	94	633 мг	24	28	60	<0,001
БУФЛОМЕДИЛ:						
Trübestein 1984 9 [72]	113	600 мг	14	43	97	<0,01
Diamantopoulos <i>et al.</i> , 10 1989 [73]	34	600 мг	24	9	68	0,011
ТИКЛОПИДИН:						
Balsano <i>et al.</i> , 17 1989 [74]	151	500 мг/сут.	21 мес.	38	71	<0,01
ВЕРАПАМИЛ:						
Bagger <i>et al.</i> , 23 1997 [75]	44	120–480 мг	2	-2	49	<0,001
ДЕКСТРАН:						
Ernst <i>et al.</i> , 24 1990 [76]	20	500 мл	6	0	39	<0,001
ГЕКСОПАЛ:						
Kiff, 31 1988 [77]	80	4 г/сут.	12	87	50	NS
ЦИННАРИЗИН:						
Barber <i>et al.</i> , 29 1980 [78]	45	225 мг	16	11	142	—
Donald, 30 1979 [79]	40	225 мг	12	34	113	NS
Staessen, 28 1977 [80]	26	200 мг	16	30	75	<0,05
ПРОПИОНИЛ-L-КАРНИТИН:						
Brevetti <i>et al.</i> , 32 1995 [81]		1-3 г/сут.	24	46	73	
Brevetti <i>et al.</i> , 33 1996 [82]	245–485	2 г/сут.	52	50	64	<0,05 <0,05
БЕРАПРОСТ:						
Lievre <i>et al.</i> , 34 1996 [83]	83	120 г/сут.	12	41	91	NS
ПРОСТОГЛАНДИН E1:						
Diehm <i>et al.</i> , 35 1997 [84]	213	60 мг/сут.	8	60	101	<0,05 <0,01
Belch <i>et al.</i> , 36 1997 [85]	80	3 дозы	8	-14	53	

Примечание: Δ ACD % — изменение дистанции, которую может пройти больной до и после лечения.

* — увеличение максимальной дистанции по сравнению с группой плацебо в %.

последних среди участников исследования составило 6 452 больных). В целом исследование показало, что по сравнению с аспирином клопидогрель снижает величину комбинированного риска (ишемический инсульт, инфаркт миокарда и смерть от любых кардиоваскулярных причин) на

8,7% ($p=0,043$). Частота исключения из исследования из-за нежелательных эффектов исследуемых препаратов в обеих группах оказалась одинаковой (11,94% — клопидогрель vs. 11,92% — аспирин). Преимущество клопидогреля над аспирином в подгруппе больных ЗПА оказалось еще более значительным: у таких больных

Табл. 2

Основные рандомизированные клинические исследования лекарственных средств для терапии больных с симптоматическим течением ЗПА

Исследование/ заболевание	Препараты	Доза, мг	Число больных	Продолжи- тельность лечения	Результаты
CAPRIE [39] Атеросклероз, недавний инфаркт миокарда инсульт или симптоматические ЗПА	Клопидогрель vs. Аспирин	75 375	19 185	1,9 года	По сравнению с аспирином клопидогрель снижает величину комбинированного риска ишемического инсульта, инфаркта миокарда и смерти от кардиоваскулярных причин на 8,7% ($p = 0,043$) при более благоприятном профиле безопасности
CLASSICS [86] Острый коронарный синдром, стентирование коронарных артерий	Клопидогрель vs. Тиклопидин (в обоих случаях на фоне приема аспирина).	75 250	1020	28 сут.	Частота серьезных событий (смерть, инфаркт миокарда) оказалась сопоставимой во всех исследуемых группах: - 1,2% - при приеме клопидогреля с нагрузочной дозой 300 мг; - 1,5% - при приеме клопидогреля в дозе 75 мг; - 0,9% - при терапии тиклопидином. Частота нежелательных лекарственных реакций (кровотечения, тромбоцитопения, нейтропения, досрочное исключение из исследования вследствие нежелательных явлений) в группе клопидогреля оказалась существенно ниже, чем при применении тиклопидина (4,6% vs. 9,1%; $p = 0,005$).
CREDO [87] Острый коронарный синдром, коронарная ангиопластика	Клопидогрель vs. Плацебо (на фоне приема аспирина).	300/75	2116	28 дней и 12 мес.	Долговременная терапия клопидогрелем приводила к существенному – 26,9% относительному снижению комбинированного риска смерти, инфаркта миокарда и ишемического инсульта ($p = 0,02$; абсолютное снижение риска - 3%). Применение нагрузочных доз клопидогреля уменьшало на 18,5% комбинированный риск смерти, инфаркта миокарда и urgentной реваскуляризации в течение 28 сут ($p = 0,23$).
CURE [88] Острый коронарный синдром	Клопидогрель vs. Плацебо (на фоне приема аспирина).	75	12 562	12 мес.	Смертность от любых кардиоваскулярных причин в сочетании с частотой развития нефатального инфаркта миокарда или инсульта у больных, получавших клопидогрель, составила 9,3%, по сравнению с 11,4% в группе плацебо (относительный риск 0,80; $p < 0,001$). Крупные кровотечения чаще наблюдались при приеме клопидогреля, чем при использовании плацебо (3,7% vs. 2,7%; относительный риск 1,38%; $p = 0,001$), но по частоте развития угрожающих жизни кровотечений, исследуемые группы не отличались (2,1% vs. 1,8%; $p = 0,13$)
PCI-CURE [89] Острый коронарный синдром, стентирование коронарных артерий.	Клопидогрель vs. Плацебо (на фоне приема аспирина).	300/75	2658	8 мес.	Длительная терапия клопидогрелем у больных после проведения стентирования привела к снижению риска смерти от любых кардиоваскулярных причин или инфаркта миокарда на 31% ($p = 0,002$)
TOPPS [90] ИБС, состояние после стентирования коронарных артерий	Тиклопидин vs. Клопидогрель	500/250 300/75	1014	30 дней	В качестве конечной точки применялся комбинированный показатель: смерть от кардиоваскулярных причин, инфаркт миокарда с зубцом Q, тромбоз стента. У пациентов, получавших тиклопидин в течение 30 дней этой точки достигли 4,6%, по сравнению с 3,85% в группе пациентов, получавших клопидогрель ($p = 0,551$). При этом среди больных, получавших тиклопидин, доля больных с непереносимостью препарата достигала 3,64%, в группе клопидогреля аналогичный показатель составил 1,62%.

в группе клопидогреля отмечалось относительное снижение риска на 23,8% (95% интервал от 8,9% до 36%). Важно отметить, что в то время как у аспирина эффективность снижалась при его применении у больных, перенесших ангиопластику и/или трансплантацию сосудов, эффективность клопидогреля у лиц с ангиохирургическими вмешательствами по поводу ЗПА не изменялась.

Опираясь на данные исследования CAPRIE, в 1997 году FDA одобрило применение клопидогреля в качестве средства вторичной профилактики у пациентов с атеросклеротическими заболеваниями, включая ЗПА.

На сегодняшний день, среди антиагрегантов, клопидогрель представляется наиболее эффективным средством вторичной профилактики тромбозов, это касается как ЗПА, так и целого ряда других сердечно-сосудистых заболеваний. В отличие от аспирина и тиклопидина его применение при ЗПА поддерживается FDA [58].

Тиклопидин (тиклид, паналдин) является производным тиенопиридина. Механизм антиагрегантного действия клопидогреля и тиклопидина, по-видимому, одинаков, однако выраженность этого действия больше у клопидогреля. В исследовании TOPPS [90] эффективность тиклопидина у больных острым коронарным синдромом оказалась несколько ниже, чем у клопидогреля. В другом исследовании (CLASSICS [86]) препараты показали себя примерно одинаково (см. табл. 2), однако по сравнению с клопидогрелем тиклопидин чаще вызывает нежелательные лекарственные реакции, что ограничивает его применение. Так у 2,3% больных, принимавших тиклопидин развивалась тромбоцитопения или нейтропения [51], также при использовании данного препарата регистрировались случаи тромбоцитопенической пурпуры (1 случай на 2000-4000 больных) [52].

Тем не менее, в исследованиях у больных с перемежающейся хромотой этот препарат доказал свою способность снижать выраженность симптомов [74] и уменьшать риск развития критической ишемии, требующей хирургического лечения [53]. Однако при длительном приеме этого препарата необходим постоянный контроль за гематологическими показателями.

Пентоксифиллин — препарат группы ингибиторов фосфодиэстеразы, был одобрен FDA для терапии перемежающейся хромоты еще в 1984 г. На сегодняшний день для пентоксифиллина это единственное показание.

Имеются 4 рандомизированных исследования этого препарата у больных ЗПА (см. табл. 1). Увеличение максимальной дистанции ходьбы после лечения пентоксифиллином наблюдалось лишь в 3-х из этих исследований, причем статистически достоверным этот прирост оказался лишь в одном из исследований. В этих исследованиях также не было зафиксировано улучшение функционального статуса больных по оценкам опросников.

Мета-анализ исследований пентоксифиллина показал, что применение этого препарата способно увеличить максимальную дистанцию ходьбы у больных с перемежающейся хромотой лишь на 44 метра по сравнению с исходной [54], другой мета-анализ и 2 систематических обзора также показали, что пентоксифиллин оказывает крайне незначительное влияние на величину максимальной дистанции ходьбы [55-57]. Таким образом, несмотря на одобрения FDA, целый ряд современных руководств не включают пентоксифиллин в число лекарственных средств для терапии ЗПА.

Выводы

ЗПА представляют собой существенную медико-социальную проблему. По нашим оценкам, распространенность ЗПА в РФ достигает примерно 6 млн., из числа которых лишь 15-20% имеют выраженные клинические проявления, благодаря чему попадают в поле зрения специалистов. Высокая распространенность курения и других факторов риска, наряду с отсутствием специализированной системы помощи на ранних этапах заболевания (до развития критической ишемии) делают проблему терапии ЗПА в нашей стране особенно острой.

Отечественные специалисты не имеют в своем распоряжении современного руководства по терапии ЗПА, построенного на принципах доказательной медицины. В тоже время, как показал наш обзор, некоторые зарубежные руководства по данной теме содержат устаревшие данные и, в частности, переоценивают роль аспирина для вторичной профилактики нежелательных ишемических событий (прогрессирование заболевания, ишемический инсульт, инфаркт миокарда) у больных ЗПА.

Анализ проведенных клинических исследований показывает, что наиболее перспективным антиагрегантом для вторичной профилактики у больных ЗПА на сегодняшний день является клопидогрель, который и должен заменить устаревшие и малоэффективные препараты (такие как пентоксифиллин и вазопротекторы), активно применяемые в нашей стране у больных ЗПА [58-60].

Литература

1. Hiatt W., Hoag S., Hamman R. Effect of diagnostic criteria on the prevalence of peripheral arterial disease. *Circulation* 1995; 91: 1472-1479.
2. Schroll M., Munck O. Estimation of peripheral arteriosclerotic disease by ankle blood pressure measurements in a population study of 60 year-old men and women. *J Chronic Dis* 1981; 34: 261-9.
3. Fowkes F.G., Housley E., Riemersma R.A., Macintyre C.C., Cawood E.H., Prescott R.J. et al. Smoking, lipids, glucose intolerance and blood pressure as risk factors for peripheral atherosclerosis compared with ischaemic heart disease in the Edinburgh Artery Study. *Am J Epidemiol* 1992; 135: 331-40.
4. Trans Atlantic Inter-Society Consensus (TASC) on the management of peripheral arterial disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2000; 19(Suppl A): S1-S244.
5. Fowler B., Jamrozik K., Norman P., Allen Y. Prevalence of peripheral arterial disease: persistence of excess risk in former smokers. *Aust N Z J Pub Health* 2002; 26: 219-224.
6. Rose G.A. The diagnosis of ischemic heart pain and intermittent claudication in field surveys. *Bull WHO* 1962; 27: 645-658.
7. Richard J.L., Ducimetiere P., Elgrishi I. et al. Depistage par questionnaire dell'insuffisance coronarienne et de la claudication intermittemte. *Rev Epidemiol Med Soc Sante Publique* 1972; 10: 735-755.
8. Leng G.C., Fwkes F.G.R. The Edinburgh Claudication Questionnaire: an improved version of the WHO/Rose questionnaire for use in epidemiological surveys. *J Clin Epidemiol* 1992; 45: 1101-1109.
9. Smith W.C.S., Woodward M., Tunstall-Pedoe H. Intermittent claudication in Scotland. In: Fowkes FGR, ed. *Epidemiology of Pareipheral Vascular Disease*. London:Springer-Verlag, 1991:1109-1115.
10. Stoffers HEJH, Kaiser V., Knotterus J.A. Prevalence in general practice. In: Fowkes FGR, ed. *Epidemiology of Pareipheral Vascular Disease*. London:Springer-Verlag, 1991:1109-1115.
11. Reunanen A., Takkinen H., Aronmaa A. Prevalence of intermittent claudication and its effect on mortality. *Acta Med Scand* 1982; 211: 249-256.
12. Hughson W.G., Mann J.L., Garrod A. Intermittent claudication: prevalence and risk factors. *Br med J* 1978; 1: 1379-1381.
13. Fowkes F.G.R., Housley E., Cawood E.H. et al. Edinburgh Arter Study: prevalence of asymptomatic and symptomatic peripheral artery disease in the general population. *Int J Epidemiol* 1991; 11: 218-229.
14. Gupta A. Epidemiology. Canadian Cardiovascular Society 2005 Peripheral Arterial Disease Consensus Document. Documents of 2005 CANADIAN CARDIOVASCULAR SOCIETY CONSENSUS CONFERENCE, 6-14.
15. Meijer W., Hoes A., Rutgers D. et al. Peripheral arterial disease in the elderly. The Rotterdam Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18: 185-192.
16. Stoffers H., Rinkens P., Kester A. et al. The prevalence of asymptomatic and unrecognised peripheral arterial occlusive disease. *Int J Epidemiol* 1996; 25: 282-290.
17. Selvin E., Erlinger T.P. Prevalence and risk factors for peripheral arterial disease in the United States. Results from the national Health and Nutrition Examination Syrvey, 199-2000. *Circulation* 2004; 110: 738-743.
18. Hooi J.D., Stoffers H., Kester et al. Risk factors and cardiovascular diseases associated with asymptomatic peripheral arterial occlusive disease: The Limburg Peripheral Arterial Occlusive Disease Study (PAOD). *Scand J prim Health Care* 1998; 16: 177-182.
19. Newman A.B., Arnold A.M., Naydeck B.L. et al. "Successful Aging". Effect of subclinical cardiovascular disease. *Arch Intern Med* 2003; 163: 2315-2322.
20. Zheng Z., Sharrett A., Chambless L.E. et al. Associations of ankle-brachial index with clinical coronary heart disease, stroke, and preclinical carotid and popliteal atherosclerosis: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Atherosclerosis* 1997; 131: 115-125.
21. Widmer L.K., Biland L. Incidence and course of occlusive peripheral artery disease in geriatric patients. Possibilities and limits of prevention. *Int Angiol* 1985; 4: 289-294.
22. Bloor K. Natural history of arteriosclerosis of the lower extremities. *Ann R Coll Surg Engl* 1961; 28: 36-52.
23. Dormandy J., Mahir M., Asady G., Balsano F., De Leeuw P., Blomberg P. et al. Fate of the patient with chronic leg ischaemia. A review article. *J Cardiovasc Surg* 1989; 30: 50-57.
24. Bainton D., Sweetnam P., Baker I., Elwood P. Peripheral vascular disease: consequence for survival and association with risk factors in the Speedwell prospective heart disease study. *Br Heart J* 1994; 72: 128-132.
25. Leng G.C., Fowkes F.G.R., Lee A.J. et al. Use of ankle brachial pressure index to predict cardiovascular events and death: a cohort study. *BMJ* 1996; 313: 1440-1444.
26. Criqui M., Langer R., Fronek A. et al. Mortality over a period of 10 years in patients with peripheral arterial disease. *N Engl J Med* 1992; 326: 381-386.
27. Dormandy J.A., Heeck L., Vig S. The fate of patients with critical leg ischaemia. *Semin Vasc Surg* 1999; 12: 142-147.
28. Bothig S., Metelitsa V.I., Barth W., Aleksandrov A.A., Schneider I., Ostrovskaya T.P. et al. Prevalence of ischaemic heart disease, arterial hypertension and intermittent claudication, and distribution of risk factors among middle-aged men in Moscow and Berlin. *Cor Vasa* 1976; 18: 104-18.
29. <http://medi.ru/doc/071131.htm> Рабочая группа экспертов под председательством академика РАМН, проф. Покровского А.В. Российский консенсус. Диагностика и лечение пациентов с критической ишемией нижних конечностей.
30. Российский статистический ежегодник. 2004. Москва, 2004: с. 83.
31. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Drug Therapy for Peripheral Vascular Disease. SIGN Publication #27; July 1998: 30 p. <http://show.cee.hw.ac.uk/sign/home.htm>
32. Antiplatelet Trialists Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy II: maintenance of vascular graft or arterial patency by antiplatelet therapy. *BMJ* 1994; 308: 159-68.
33. Eccles M., Freemantle N., Mason J. and the North of England Aspirin Guideline Development Group. North of England evidence based guideline development project: guideline on the use of aspirin as secondary prophylaxis for vascular disease in primary care. *BMJ* 1998; 316: 1303-1309.
34. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet treatment. I. Prevention of death, myocardial infarction and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ* 1994; 308: 81-106.
35. Moher M., Lancaster T. Who needs antiplatelet therapy? *Br J Gen Pract* 1996; 46: 367-70.
36. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Secondary prevention of vascular disease by prolonged antiplatelet treatment. *BMJ (Clin Res Ed)* 1988; 296: 320-331.
37. Goldhaber S.Z., Manson J.E., Stampfer M.J., LaMotte F., Rosner B., Buring J.E. et al. Low-dose aspirin and subsequent peripheral arterial surgery in the physicians' health study. *Lancet* 1992; 340: 143-145.
38. Janzon L., Bergqvist D., Boberg J., Boberg M., Eriksson I., Lindgarde F. et al. Prevention of myocardial infarction and stroke in patients with intermittent claudication; effects of ticlopidine. Results from STIMS, the Swedish Ticlopidine Multicenter Study. *J Intern Med* 1990; 227: 301-308.
39. CAPRIE Steering Committee. A randomized, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996; 348: 1329-1339.
40. Davie A.P., Love M.P. CAPRIE trial. *Lancet*. 1997; 349(9048): 355.
41. GUIDELINES FOR ANTITHROMBOTIC THERAPY (Fourth Edition). SUMMARY OF THE AMERICAN COLLEGE OF CHEST PHYSICIANS RECOMMENDATIONS 2000. Ed. JACK HIRSH, M.D. BC Decker Inc, 2001; Hamilton, London: 8. 54-55
42. Clagett G.P., Sobel M., Jackson M.R., Lip G.Y., Tangelder M., Verhaeghe R. Antithrombotic therapy in peripheral arterial occlusive disease: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004 Sep; 126(3): Suppl: 609S-26S.
43. Canadian Cardiovascular Society 2005 Peripheral Arterial Disease Consensus Document. Documents of 2005 CANADIAN CARDIOVASCULAR SOCIETY CONSENSUS CONFERENCE, 6-14.
44. Tran H., Anand S.S. Oral antiplatelet therapy in cerebrovascular disease, coronary artery disease, and peripheral arterial disease. *JAMA*. 2004 Oct 20; 292(15): 1867-74.
45. *New Engl Med J*, 1989; 321: 129-135.
46. Food and Drug Administration. Internal analgesic, antipyretic, and antirheumatic drug products for over-the-counter human use: final rule for professional labeling of aspirin, buffered aspirin, and aspirin in combination with antacid drug products. *Fed Regist* 1998; 63: 205: 56802-56819.
47. Sachdev G.P., Ohlrogge K.D., Johnson C.L. Review of the Fifth American College of Chest Physicians Consensus Conference on Antithrombotic Therapy: outpatient management for adults. *Am J Health Syst Pharm* 1999; 56: 1505-1514.
48. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Antithrombotic Trialists' Collaboration patients myocardial infarction, and stroke in high risk of antiplatelet therapy for prevention of death, Collaborative meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2002; 324: 71-86.
49. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy. I. Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ* 1994; 308: 81-106.
50. Balsano F., Vioi F. ADEP Group. Effect of picotamide on the clinical progression of peripheral vascular disease. A double-blind placebocontrolled study. *Circulation* 1993; 87: 1563-1569.
51. Hankey G.J., Sudlow C.L., Dunbabin D.W. Thienopyridine derivatives (ticlopidine, clopidogrel) versus aspirin for preventing stroke and other serious vascular events in high vascular risk patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 2: CD001246.
52. Bennett C.L., Weinberg P.D., Rozenberg-Ben-Dror K., Yarnold P.R., Kwaan H.C., Green D. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with ticlopidine: a review of 60 cases. *Ann Intern Med* 1998; 128: 541-4.
53. Bergqvist D., Almgren B., Dickinson J.P. Reduction of requirement for leg vascular surgery during long-term treatment of claudicant patients with ticlopidine: results from the Swedish Ticlopidine Multicenter Study (STIMS). *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1995; 10: 69-76.
54. Girolami B., Bernardi E., Prins M.H. et al. Treatment of intermittent claudication with physical training, smoking cessation, pentoxifylline, or nafronyl: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 1999; 159: 337-45.
55. Hood S.C., Moher D., Barber G.G. Management of intermittent claudication with pentoxifylline: meta-analysis of randomized controlled trials. *CMAJ* 1996; 155: 1053-1059.
56. Ernst E. Pentoxifylline for intermittent claudication: a critical review. *Angiology* 1994; 45: 339-45.
57. Radack K., Wyderski R.J. Conservative management of intermittent claudication. *Ann Intern Med* 1990; 113: 135-146.
58. www.fda.gov
59. <http://medi.ru/doc/071131.htm>
60. www.shwarzfarma.com
61. Money S.R., Herd J.A., Isaacsohn J.L., Davidson M., Cutler B., Heckman J. et al. Effect of cilostazol on walking distances in patients with intermittent claudication caused by peripheral vascular disease. *J Vasc Surg* 1998; 27: 267-275.

62. Dawson D.L., Cutler B.S., Meissner M.H., Strandness D.E. Cilostazol has beneficial effects in treatment of intermittent claudication. *Circulation* 1998;98:678-686.
63. Lindgarde F., Jelnes R., Bjorkman H., Adielson G., Kjellstrom T., Palmquist I. et al. Conservative drug treatment in patients with moderately severe chronic occlusive peripheral arterial disease. *Circulation* 1989;80:1549-1556.
64. Spence J.D., Arnold J.M.O., Munoz C.E., Viswanatha A., Huff M., Deroose G. et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition with cilazapril does not improve blood flow, walking time, or plasma lipids in patients with intermittent claudication. *J Vasc Med Biol* 1993;4:23-28.
65. Dawson D.L., Cutler B.S., Hiatt W.R. et al. A comparison of cilostazol and pentoxifylline for treating intermittent claudication. *Am J Med* 2000; 109:523-530.
66. Hood S.C., Moher D., Barber G.G. Management of intermittent claudication with pentoxifylline: meta-analysis of randomized controlled trials. *CMAJ* 1996;155:1053-1059.
67. Moody AP, Al-Khaffaf H.S., Leher P., Harris P.L., Charlesworth D. An evaluation of patients with severe intermittent claudication and the effect of treatment with Naftidrofuryl. *J Cardiovasc Pharmacol* 1984; 23:Suppl 3:S44-S47.
68. Kriessmann A., Neiss A. Demonstration of the clinical effectiveness of naftidrofuryl in intermittent claudication. *VASA* 1988;24:27-32.
69. Adhoute G., Andreassian B., Boecalon H., Cloarec M., di Maria G., Lefebvre O. et al. Treatment of stage II chronic arterial disease of the lower limbs with the serotonergic antagonist naftidrofuryl: results after 6 months of a controlled, multicenter study. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990;16: Suppl 3:S75-S80.
70. Triebstein G., Bohme H., Heidrich H., Kliken N., Muller-Weifel H., Unkel B. et al. Naftidrofuryl in chronic arterial disease: results of a controlled multicenter study. *Angiology* 1994;35:11:701-708.
71. Adhoute G., Bacourt F., Barral M., Cardon J.M., Chevalier J.M., Cuny A. et al. Naftidrofuryl in chronic arterial disease: results of a six month controlled multicenter study using Naftidrofuryl tablets 200 mg. *Angiology* March 1986;37:3:160-169.
72. Triebstein G., Balzer K., Bisler H. Buflomedil in arterial occlusive disease: results of a controlled multicenter study. *Angiology* 1984;35:500-505.
73. Diamantopoulos E., Grammoustianos G.S., Stavreas N.P. Controlled trial of Buflomedil in diabetic peripheral occlusive disease. *International Symposium on Ischemic Disease and the Microcirculation*. Frankfurt, Zuckschwerdt 1989;80-84.
74. Balsano F., Coccheri S., Libretti A., Nenci G.G., Catalano M., Fortunato G. et al. Ticlopidine in the treatment of intermittent claudication: A 21-month double-blind trial. *J Lab Clin Med* 1989;114:84-91.
75. Bagger J.P., Helligsoe P., Randsbaek F. Effect of verapamil in intermittent claudication. *Circulation* 1997;95:411-414.
76. Ernst E., Kollar L., Matrai A. A double-blind trial of Dextran-haemodilution versus placebo in claudicants. *J Int Med* 1990;227:19-24.
77. Kiff R.S., Quick C.R.G. Does inositol nicotinate (Hexopal) influence intermittent claudication? a controlled trial. *Br J Clin Pract* 1988;42:4:141-145.
78. Barber J.H., Reuter C.A., Jageneau A.H.M., Loots W. Intermittent claudication: a controlled study in parallel time of the short-term and long-term effects of cinnarizine. *Pharmatherapeutica* 1980;2:6:400-407.
79. Donald J.F. A multicentre general practice study of Cinnarizine in the treatment of peripheral vascular disease. *J Int Med Res* 1979;7:502-506.
80. Staessen A.J. Treatment of peripheral circulatory disturbances with Cinnarizine: a multi-centre, double-blind, placebo-controlled evaluation. *Proc R Soc Med* 1977;70:Suppl 8:S17-S20.
81. Brevetti G., Perna S., Sabba C., Martone V.D., Condorelli M. Propionyl-L-carnitine in intermittent claudication: double-blind, placebo-controlled, dose titration, multicenter study. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:1411-1416.
82. Brevetti G., Diehm C., Lambert D. European multicenter study on Propionyl-L-carnitine in intermittent claudication. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:1618-1624.
83. Lievre M., Azoulay S., Lion L., Mornd S., Girre J.P., Boissel J.P. A dose-effect study of beraprost sodium in intermittent claudication. *J Cardiovasc Pharmacol* 1996;27:788-793.
84. Diehm C., Balzer K., Bisler H., Bulling B., Camci M., Creutzig A. et al. Efficacy of a new prostaglandin E1 regimen in outpatients with severe intermittent claudication: results of a multicenter placebo-controlled double-blind trial. *J Vasc Surg* 1997;25:537-544.
85. Belch J.J.F., Bell P.R.F., Creissen D. et al. Randomised, placebo-controlled, double-blind study evaluating the efficacy and safety of AS-013, a prostaglandin E1 prodrug, in patients with intermittent claudication. *Circulation* 1997;95:2298-2302.
86. Urban P., Gershlick A.H., Rupprecht H.-J., Bertrand M.E. Efficacy of ticlopidine and clopidogrel on the rate of cardiac events after stent implantation: evidence from CLASSICS. *Circulation* 1999;100: Suppl 1:1-379.
87. Steinhubl S.R., Berger P.B., Mann J.T. III, Fry E.T.A., DeLago A., Wilmer C., Topol E.J. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention. *JAMA* 2002;288:2411-2420.
88. Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001;345:494-502.
89. Mehta S.R., Yusuf S., Peters R.J.G., Bertrand M.E., Lewis B.S., Natarajan M.K., Malmberg K., Rupprecht H.J., Zhao F., Chrolavicius S., Copland I., Fox K.A.A. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet* 2001;358:527-33.
90. Berger P.B. Results of the Ticlid or Plavix Post-Stents (TOPPS) trial: do they justify the switch from ticlopidine to clopidogrel after coronary stent placement? *Curr Control Trials Cardiovasc Med* 2000;1:83-87.