

DOI: 10.31082/1728-452X-2018-194-8-8-13

САПЕЛКИН С.В.^{1,2}, КУЗНЕЦОВ М.Р.²¹Институт хирургии им. А.В. Вишневского Минздрава РФ,²Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ, Москва, Россия

КОНСЕРВАТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ АРТЕРИЙ: ВОЗМОЖНОСТИ И СУЩЕСТВУЮЩИЕ ПРОБЛЕМЫ

В статье в соответствии с требованиями доказательной медицины приводится обзор современных тенденций консервативной терапии у больных с заболеваниями периферических артерий и хронической артериальной ишемией, представленных в последних российских и зарубежных согласительных документах. Показана важность доведения основных положений согласительных документов до практического здравоохранения с целью разработки более эффективных схем лечения. Некоторые разделы рекомендаций, в том числе касающиеся и продолжительности лечения, требуют конкретизации с формулированием более четких практических выводов.

Ключевые слова: атеросклероз, заболевания периферических артерий, хроническая артериальная ишемия, консервативное лечение, пентоксифиллин.

Современная стратегия лечения больных с заболеваниями периферических артерий (ЗПА) предполагает все более широкое использование эндоваскулярных методов в соответствии с классификацией Трансатлантического консенсуса TASC [1]. Технические возможности позволяют постоянно расширять спектр проводимых вмешательств и добиваться успеха реваскуляризации там, где еще 10 лет назад речь шла только о попытке проведения тяжелых открытых вмешательств с большими периоперационными рисками и большим процентом неудач. Логическим подтверждением данного тезиса стало официальное создание в России новой специальности – «рентгеноэндоваскулярная хирургия». Дальнейшие шаги по постепенному и логически верному симбиозу рентгеноэндоваскулярной и сердечно-сосудистой хирургии являются определяющим вектором развития данных специальностей у нас в стране на ближайшее десятилетие.

Но мы не должны забывать, что наши технические возможности не безграничны, да и клиническое мышление должно в ряде случаев ставить перед нами абсолютно другие задачи. Тщательный анализ характера поражения артерий и общеклинического состояния пациента должен превалировать над стремлением добиться максимальной реваскуляризации, а клиническая симптоматика – над техническими возможностями.

Однако даже с учетом такого прогрессивного развития и открывающихся широких перспектив мы все равно можем утверждать, что при любом атеросклеротическом процессе, в том числе и при ЗПА, коррекция основных факторов риска остается и будет оставаться самым важным

направлением лечебно-профилактической стратегии. Любые самые современные инновационные средства априори будут уступать по своей эффективности адекватной программе активизации. Полный отказ от курения и дозированная ходьба и сегодня остаются не только самой простой, но и самой действенной лечебной рекомендацией. Начало любого лечения при ЗПА должно начинаться именно с этих пунктов. Курение, наличие сахарного диабета (помимо возраста) возглавляют и таблицу по значимости факторов риска в возникновении ЗПА с отношением шансов (ОШ) 3,8–4,0 (рисунок).

У больных с ЗПА физические тренировки позволяют уменьшить симптомы и увеличить переносимость физической нагрузки. По данным мета-анализа исследований, у 1 200 пациентов со стабильной перемежающейся хромотой физические тренировки по сравнению со стандартной

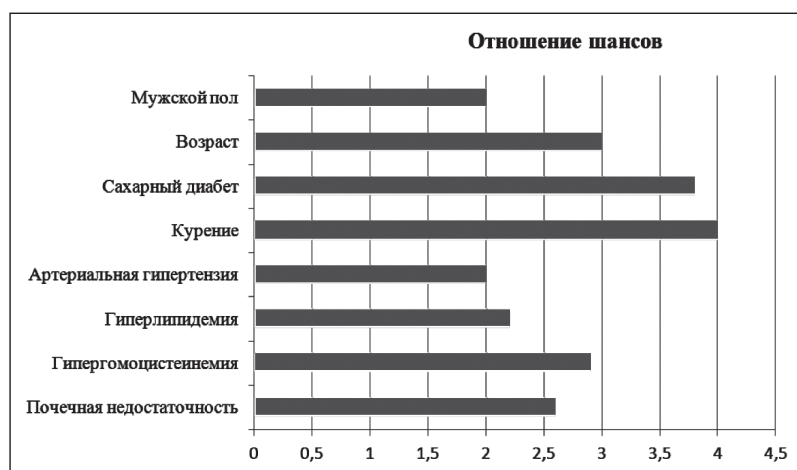


Рисунок. Отношение шансов для основных факторов риска, ассоциированных с развитием заболеваний периферических артерий (цит. по данным Трансатлантического консенсуса TASC II, 2007; [1]).

Адрес для корреспонденции: Сапелкин С.В. Тел.: 8 (499) 236-20-13. E-mail: sapelkin@ixv.ru

Correspondence to: Sapelkin S.V. Tel.: 8 (499) 236-20-13. E-mail: sapelkin@ixv.ru

Таблица 1 – Основные положения по консервативной терапии при перемежающейся хромоте (из рекомендаций SVS, 2015 г.)

Пункт	Рекомендация	Степень значимости	Уровень доказательности
4.1	Отказ от курения	1	A
4.2	Статины при симптоматических ЗПА	1	A
4.3	Оптимизация контроля за диабетом (HbA1c < 7,0%). Данная цель должна быть достигнута вне гипогликемического состояния	1	B
4.4	Бета-адреноблокаторы по показаниям (артериальная гипертензия, сердечная недостаточность). Данных об ухудшении симптоматики артериальной ишемии при этом нет	1	B
4.5	Аспирин при перемежающейся хромоте на фоне атеросклеротического поражения сосудов (75–325 мг)	1	A
4.6	Эффективной альтернативой аспирину при проведении антиагрегантной терапии является клопидогрель в дозе 75 мг в сутки	1	D
4.7	При атеросклеротическом генезе ЗПА нет необходимости применения варфарина в качестве самостоятельного средства с целью снижения риска сердечно-сосудистых осложнений или артериальных окклюзий	1	C
4.8	При перемежающейся хромоте нет необходимости назначения витамина B12 и фолиевой кислоты	2	C
4.9	При отсутствии поражения миокарда для увеличения дистанции безболевой ходьбы рекомендован 3-месячный курс цилостазола (100 мг 2 раза в сутки)	2	A
4.10	При непереносимости или при противопоказаниях к цилостазолу рекомендован прием пентоксифиллина (400 мг 3 раза в сутки)	2	B
4.11	Ингибитор ангиотензина рамиприл (10 мг в сутки) способствует ослаблению ишемического болевого синдрома	2	B

Примечание: ЗПА – заболевания периферических артерий.

терапией или плацебо приводят к значительному увеличению как минимальной дистанции ходьбы на 50–200%, так и максимально пройденной дистанции [2]. Достигнутый эффект сохраняется до 2 лет. Наиболее убедительные доказательства пользы физических нагрузок были получены в исследованиях, которые предполагали регулярные кратковременные и интенсивные тренировки под контролем медицинского работника [3].

Фармакотерапия, так же как и интервенционная медицина (основа реваскуляризации при ЗПА), сделала за последние десятилетия определенный качественный скачок. Это связано, в первую очередь, не столько с разработкой новых лекарственных препаратов, сколько с активным внедрением и в эту сферу принципов доказательной медицины и расстановкой на основе тщательного анализа имеющихся клинических данных основных приоритетов в фармакотерапии. Огромную роль в этом сыграли национальные согласительные документы (консенсусы), являющиеся для врачей-практиков определенной квинтэссенцией объединенных знаний на тот или иной период.

Многие аспекты лечения ЗПА нуждаются в дополнительном изучении. При изучении источников литературы чувствуется недостаток высококачественных исследований, что не позволяет дать ответы на многие вопросы. С учетом мультифокальности процесса тактика ведения больных с атеросклерозом периферических артерий ино-

гда выбирается на основании экстраполяции результатов исследований у больных ИБС.

Основные позиции по консервативной терапии при лечении пациентов с ЗПА изложены в зарубежных и отечественных согласительных документах. Рекомендации Общества сосудистых хирургов (SVS) США 2015 г. [4] в какой-то мере являются определенным ориентиром и базой для создания многих российских рекомендаций (табл. 1). При этом FDA для лечения больных с ЗПА одобрил два препарата – пентоксифиллин и цилостазол [5–7].

Цилостазол – ингибитор фосфодиэстеразы 3 типа, повышающий концентрацию цАМФ, является основным препаратом в США для лечения больных с ЗПА. На сегодняшний день данный препарат в России до сих пор не зарегистрирован и не применяется. Прямое сравнение пентоксифиллина с цилостазолом показало, что хотя последний в большей степени увеличивает дистанцию безболевой ходьбы (на 107 м, 54% vs на 64 м, 30%), но при этом частота нежелательных эффектов была при приеме цилостазола выше. С учетом накопленного практического опыта за рубежом высказывается мнение о целесообразности рекомендовать больным прием пентоксифиллина, а затем при его хорошей переносимости – цилостазола [8].

В рекомендациях SVS подчеркивается огромная роль антигипертензивной терапии, в частности, рамиприла. Ингибитор ангиотензина рамиприл не только может быть полезен у пациентов с ЗПА, но и является препаратом

первой линии у этой категории больных, хотя с осторожностью должен применяться у пациентов со стенозом почечных артерий. Основой этой рекомендации послужили результаты исследования HOPE, где применение данного препарата привело к уменьшению частоты сердечно-сосудистых осложнений и смертности даже в группе пациентов без гипертензии [9]. В последних проведенных плацебо-контролируемых рандомизированных исследованиях его назначение в дозе 10 мг на протяжении 24 недель ассоциировалось со значимым уменьшением болевого синдрома и более значимой динамикой увеличения дистанции безболевого ходьбы по сравнению с контрольной группой [10].

С другой стороны, в рекомендациях Королевского общества клиницистов Великобритании упоминается еще один значимый препарат – нафтидрофурил, не уступающий по лечебному эффекту двум вышеупомянутым средствам. Данный препарат не имеет одобрения FDA, хотя в российской литературе есть работы по его практическому использованию [11].

Периферический вазодилататор буфломедил ингибирует агрегацию тромбоцитов, обладая также α_1 - и α_2 -адренолитическими свойствами. В плацебо-контролируемом исследовании лечение этим препаратом 2078 пациентов привело к значительному симптоматическому улучшению [12]. Однако при мета-анализе эффект препарата был умеренным; кроме того, не исключалась системная ошибка, связанная с публикацией только исследований с положительными результатами [13]. Учитывая возможность развития серьезных нежелательных явлений и недоказанную пользу, препарат был изъят с рынка некоторых европейских стран.

Наиболее значимым препаратом при лечении больных с различными сосудистыми заболеваниями и вторичными сосудистыми синдромами, развивающимися при многих других несосудистых патологиях, является пентоксифиллин. Его важную роль в практике подтверждает история применения на протяжении более 40 лет (оригинальный препарат Трентал-400) с расширением спектра клинических показаний. До недавнего времени пентоксифиллин был единственным препаратом в США, одобренным FDA для лечения ЗПА. У больных с перемежающейся хромотой наряду с увеличением дистанции ходьбы пентоксифиллин облегчает боль в покое, мышечные судороги и парестезии.

В России на сегодняшний день у пациентов с ЗПА пентоксифиллин является препаратом «первой линии» и основой любой комбинированной медикаментозной терапии (табл. 2). Основу подобной терапии составляет назначение антиагрегантов (как правило, производные ацетилсалициловой кислоты) и препаратов с клиническим эффектом увеличения дистанции безболевого ходьбы. У практикующих врачей существует боязнь назначения аспирина (или клопидогрела) совместно с пентоксифиллином, не подкрепляемая знаниями патофизиологических механизмов. Пентоксифиллин (Трентал-400) является вазодилатирующим средством с основной точкой приложения на микроциркуляторное русло (расширение периферических артериол и венул), а также обладает эндо-

телиипротекторным действием. Антиагрегантный эффект для него является дополнительным, значительно менее выраженным по сравнению с классическими антиагрегантами. Соответственно, комбинация пентоксифиллина с представителем любой из групп препаратов, влияющих на гемостаз, правомочна и безопасна [4, 14].

Большинство позиций отечественного согласительного документа созвучны с зарубежными рекомендациями. Это касается как применения различных биодобавок (L-карнитин, аргинин, Гинкго Билоба) с указанием их минимальной значимости, так и отрицательного отношения к назначению витамина E, гомоцистеинснижающих препаратов у больных с ЗПА. Подчеркнуто, что основным показанием для назначения препаратов группы простагландинов является критическая ишемия, а применение их у больных с перемежающейся хромотой не имеет преимуществ перед стандартными схемами консервативного лечения и является экономически затратным [15, 16].

Основные различия в подходах к консервативному лечению между отечественными и зарубежными рекомендациями наблюдаются в отношении к неоднородной группе препаратов, появившихся в лечебном арсенале в последнее десятилетие, так называемым генотерапевтическим средствам и ангиогенным факторам роста. Ряд российских исследователей утверждают в своих работах, что генно-инженерные технологии стимуляции ангиогенеза могут с успехом применяться в комплексном консервативном лечении у пациентов с ЗПА. При этом значимое клиническое улучшение подтверждено объективными критериями (показатели регионарной гемодинамики, перфузии, функционального резерва кровотока) [17, 18]. Зарубежные рекомендации пока не готовы включать данные группы препаратов в издаваемые согласительные документы с учетом отсутствия качественной доказательной базы, хотя в российских документах мы видим упоминание о возможности их применения при ишемии II–III степени. И все же мы считаем, что окончательные выводы по этому направлению фармакотерапии еще не сформулированы, а сами препараты нуждаются в более серьезном изучении (табл. 3).

НЕРЕШЕННЫЕ ВОПРОСЫ КОНСЕРВАТИВНОЙ ТЕРАПИИ

На ряд вопросов при консервативной терапии ЗПА у нас до сих пор еще нет четких ответов.

У больных с ишемией IIА–IIБ стадий ограничены данные о преимуществе эндоваскулярной реваскуляризации перед контролируемыми физическими тренировками; до конца не уточнена длительность двойной антитромбоцитарной терапии после стентирования артерий нижних конечностей.

Несмотря на то, что назначение статинов является определенным стандартом лечения больных с ЗПА, польза данного назначения была установлена в небольших исследованиях или при анализе подгрупп в крупных рандомизированных клинических исследованиях у больных ИБС. Соответственно, целевые уровни показателей липидного профиля у пациентов именно с ЗПА до конца не определены.

Таблица 2 – Основные позиции по консервативной терапии Российских национальных рекомендаций по ведению пациентов с заболеваниями артерий нижних конечностей (2013 г.)

Позиция, рекомендация	Расшифровка позиции, класс рекомендаций
Отказ от курения	I класс рекомендаций
Лечебная физкультура и реабилитация	IIВ класс рекомендаций
Пентоксифиллин	Основной препарат для увеличения ДБХ
Сулодексид	Эффективен в увеличении ДБХ
Простагландины	Основное показание для применения – критическая ишемия
Ангиогенные факторы роста	«Потенциально эффективны» при критической ишемии
Генотерапевтические препараты (плазмида с геном VEGF165)	Часть комплексной терапии при ишемии IIA–III ст.
Гомоцистеинснижающие препараты (фолиевая кислота, витамин B12)	Нет данных о пользе применения при ЗПА
Варфарин	Не рекомендован при ЗПА для снижения риска сердечно-сосудистых осложнений; достаточно значимый риск кровотечений
Биодобавки (L-карнитин, аргинин, Гинкго Билоба)	Минимальная клиническая значимость
Витамин E	Не рекомендован для назначения при перемежающейся хромоте
Примечание: ЗПА – заболевания периферических артерий; ДБХ – дистанция безболевого ходьбы.	

Таблица 3 – Обобщенная схема по возможностям консервативной терапии при ишемии нижних конечностей IIA–IIB стадий

Немедикаментозные воздействия (модификация образа жизни)	Медикаментозные средства			
	Препараты с достаточным уровнем доказательности	Вспомогательная терапия	Препараты без наличия доказательной базы	Биологически активные добавки (БАД)
Отказ от курения Дозированная ходьба Лечебная физкультура Интермиттирующая пневмокомпрессия	Цилостазол Пентоксифиллин Нафтидрофурил Сулодексид Буфломедил (в ряде стран запрещен)	Гиполипидемические препараты Антиагреганты Бета-адреноблокаторы	Ангиогенные факторы роста (накопление опыта) Генотерапевтические препараты (накопление опыта) Простагландины (рекомендованы при критической ишемии) Никотиновая кислота Спазмолитики Фолиевая кислота Инозитол (витамин B ₆)	Пропионил-L-карнитин Аргинин Гинкго Билоба

Данные об эффективности сочетания контролируемых физических тренировок и медикаментозной терапии отсутствуют (хотя тезис о превосходстве физических нагрузок сомнению не подвергается).

Абсолютно необходимы дополнительные исследования эффективности генной терапии и использования стволовых клеток при лечении больных с ЗПА [19].

Не определена длительность консервативной терапии.

Рекомендации, направленные на коррекцию факторов риска, должны реализовываться в течение всей жизни, и здесь особых дискуссий у специалистов не возникает. Однако по поводу длительности курсов медикаментозной терапии до сих пор четких устоявшихся позиций не сформировано. Инфузионная терапия, как правило, бывает

ограничена сроками госпитализации или курсом лечения на базе стационара одного дня и условно составляет 1,5–2 недели. В определении продолжительности курса базовой фармакотерапии и возникают основные разночтения. Исследований с качественными доказательствами по этому вопросу не существует, это связано с трудностями оценки различных модальностей. Соответственно, практические врачи вынуждены принимать решения по своему усмотрению, и в зависимости от принадлежности их к той или иной школе рекомендации по срокам лечения могут варьировать достаточно сильно, от 2 недель до нескольких месяцев.

Анализируя результаты проведенных исследований с применением пентоксифиллина (а у этого препарата имеется наиболее качественное и объемное научное «до-

сье») можно увидеть, что хотя реализация положительного эффекта четко отмечается уже по завершении стандартного двухмесячного курса препарата, увеличение длительности приема не только не ведет к нарастанию нежелательных эффектов, но и позволяет закрепить полученный результат и даже немного его улучшить. И хотя эти доказательства не так очевидны и не сопряжены с позициями GCP (Good Clinical Practice – надлежащей клинической практики), все же они позволили специалистам в последних рекомендациях SVS высказаться и на этот счет. В данном согласительном документе зафиксировано, что минимальный курс фармакотерапии при лечении пациентов с ЗПА должен составлять не менее 3 месяцев [4].

В российских рекомендациях по лечению больных с сосудистой артериальной патологией (2013) сделаны акценты на активное участие врачей общей практики (терапевтов, кардиологов) в амбулаторном ведении больных с асимптомными ЗПА и пациентов со стабильной перемежающейся хромотой [15]. Врачи этих специальностей имеют уже, как правило, достаточный уровень подготовки по оценке состояния системы кровообращения, коррекции основных факторов риска атеросклеротического поражения сосудов, что при дополнительном получении минимальных знаний по ангиологии значительно упрощает их взаимодействие с сосудистыми хирургами. Как правило, эти врачи знакомы с клинической диагностикой и возможностями неинвазивных методик при оценке состояния сосудов (ультразвуковое исследование), что позволяет в какой-то мере решать проблему первичной постановки диагноза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на имеющиеся национальные рекомендации и согласительные документы, принятые в последние годы, некоторые разделы из них требуют переосмысления с формулировкой более четких практических выводов. Это касается в частности и раздела по консервативной терапии при ЗПА. При дальнейшей работе в этом направлении необходимо принять во внимание важность разработки и принятия максимально конкретных положений, учитывающих как современные международные реалии, так и особенности российской ангиологической практики, что чрезвычайно важно для всех нас.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Norgren I., Hiatt W.R., Dormendy J.A., et al. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Artery Disease (TASC II). *J. Vasc. Surg.* 2007; 45(Suppl S): S5–67.
2. Watson L., Ellis B., Leng G.C. Exercise for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2008; 4: CD000990.253.
3. Gardner A.W., Poehlman E.T. Exercise rehabilitation programs for the treatment of claudication pain. A meta-analysis. *JAMA.* 1995; 274: 975–980.
4. Society for Vascular Surgery practice guidelines for atherosclerotic occlusive disease of the lower extremities: Management of asymptomatic disease and claudication. *J. Vasc. Surg.* 2015; 61(3 Suppl): 54S–73S. doi: 10.1016/j.jvs.2014.12.007.
5. 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.
6. Porter J.M., Cutler B.S., Lee B.Y., et al. Pentoxifylline efficacy in the treatment of intermittent claudication: multicenter controlled double-blind trial with objective assessment of chronic occlusive arterial disease patients. *Am. Heart J.* 1982; 104: 66–72.
7. Robless P., Mikhailidis D.P., Stansby G.P. Cilostazol for peripheral arterial disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2008; 1: CD003748.
8. 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.
9. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *Lancet.* 2000; 355: 253–259.
10. Ahimastos A.A., Walker P.J., Askew C., et al. Effect of ramipril on walking times and quality of life among patients with peripheral artery disease and intermittent claudication: a randomized controlled trial. *JAMA* 2013; 309: 453–460.
11. Кузнецов М.Р., Косых И.В., Юмин С.М. и др. Применение нафтидрофурила в ангиологии. *Ангиология и сосудистая хирургия.* 2014; 4: 27–35.
12. Leizorovicz A., Becker F. Oral buflomedil in the prevention of cardiovascular events in patients with peripheral arterial obstructive disease: a randomized, placebo-controlled, 4-year study. *Circulation.* 2008; 117: 816–822.
13. De Backer T.L., Bogaert M., Vander Stichele R. Buflomedil for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2008; 1: CD000988.
14. Покровский А.В. (ред.). *Клиническая ангиология. Руководство для врачей.* В 2-х т. М.: Медицина; 2004.
15. Национальные рекомендации по ведению пациентов с заболеваниями артерий нижних конечностей. *Ангиология и сосудистая хирургия,* 2013; 2(приложение): 1–68.
16. Сапелкин С.В., Харазов А.Ф. Современные позиции в консервативной терапии пациентов с заболеваниями периферических артерий. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.* 2013; 4: 68–73.
17. Гавриленко А.В., Воронов Д.А. Результаты комплексного лечения больных с хронической ишемией нижних конечностей с использованием генных технологий стимуляции ангиогенеза (часть 1). *Ангиология и сосудистая хирургия.* 2015; 3: 7–14.
18. Гавриленко А.В., Воронов Д.А. Результаты комплексного лечения больных с хронической ишемией нижних конечностей с использованием генных технологий стимуляции ангиогенеза (часть 2). *Ангиология и сосудистая хирургия.* 2015; 4: 29–34.
19. Tendera M., Aboyans V., Bartelink M.-L., et al. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries: the Task Force on the Diagnosis and Treatm. *Eur. Heart. J.* 2011; 32(22): 2851–2906. doi:10.1093/eurheartj/ehr211.

SUMMARY

SAPELKIN S.V.^{1,2}, KUZNETSOV M.R.²¹*Institute of Surgery named after A.V. Vishnevsky under the RF Ministry of Public Health,*²*Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov under the RF Ministry of Public Health, Moscow, Russia***CONSERVATIVE TREATMENT OF PATIENTS WITH PERIPHERAL ARTERY DISEASES: POSSIBILITIES AND EXISTING PROBLEMS**

With due regard to the requirements of evidence-based medicine,

the article contains a review of present-day positions concerning conservative therapy in patients with peripheral artery diseases and chronic arterial ischaemia, represented in the latest Russian and foreign consensus documents, showing importance of bringing the basic provisions of the consensus documents to the notice of practical health-care providers with the aim of working out more effective therapeutic regimens. Some sections of the guidelines regarding the duration of treatment, among the number, require definite specification with the wording of more clear-cut practical conclusions.

Key words: *atherosclerosis, peripheral artery disease, chronic arterial ischaemia, conservative treatment, pentoxifylline.*

«Данная статья является разрешенным автором репринтом опубликованной ранее статьи в журнале «Ангиология и сосудистая хирургия», том 22, №4 в 2016 году. Высказанные в данной статье выводы, мнения или рекомендации отображают точку зрения автора статьи, и могут не совпадать с мнением ТОО «Санофи-авентис Казахстан» или данного издания «Международный профессиональный журнал «Медицина»». Данный репринт не должен рассматриваться как рекомендация к использованию каких-либо лекарственных препаратов или методов лечения. Санофи не несет ответственности за любые выводы, информацию, неточности или ошибки, допущенные в статье, а также за последствия возможного использования информации, содержащейся в статье».