

В.Ю. БОГАЧЕВ, Б.В. БОЛДИН, С.В. РОДИОНОВ, П.Ю. ТУРКИН

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России

КОНСЕРВАТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКИХ ОБЛИТЕРИРУЮЩИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ АРТЕРИЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

Общая распространенность атеросклероза периферических артерий варьирует в пределах 3–10%, возрастая до 15–20% среди больных старше 70 лет. Хронические облитерирующие заболевания артерий нижних конечностей (ХОЗАНК) в силу высокой и постоянно увеличивающейся распространенности представляют собой важную как медицинскую, так и социально-экономическую проблему, которую невозможно решить лишь широким внедрением и применением разнообразных инновационных хирургических технологий. Дело в том, что даже самые современные и наукоемкие оперативные вмешательства не оказывают принципиального влияния на основы патогенеза ХОЗАНК. Более того, не вызывает сомнений, что успех артериальной реконструкции и его пролонгация во многом определяются адекватным консервативным лечением, принципы которого и обсуждаются в данной публикации.

Ключевые слова: атеросклероз периферических артерий, хронические облитерирующие заболевания артерий нижних конечностей (ХОЗАНК), консервативная терапия.

V.YU. BOGACHEV, B.V. BOLDIN, S.V. RODIONOV, P.YU. TURKIN

N.I.Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia, Moscow

CONSERVATIVE TREATMENT OF CHRONIC OBLITERATING DISEASES OF LOWER LIMB ARTERIES

The incidence of peripheral arteries atherosclerosis varies in the general population between 3 to 10%, increasing to 15 to 20% in patients older than 70 years. Due to the high and constantly increasing prevalence, chronic obliterating diseases of lower limbs arteries (CODLLA) constitute an important medical and socioeconomic problem that cannot be solved only through wide introduction and application of various innovative surgical technologies. The fact is that even the most modern and knowledge-intensive surgical interventions do not exert a fundamental influence on the principles of the CODLLA pathogenesis. Moreover, there is no doubt that the success of arterial reconstruction and its prolongation are largely determined by adequate conservative treatment, the principles of which are discussed in this article.

Keywords: atherosclerosis of peripheral arteries, chronic obliterating diseases of lower limbs arteries (CODLLA), conservative therapy.

Первоочередной задачей консервативной терапии служит коррекция известных факторов риска ХОЗАНК, таких как курение, сахарный диабет, артериальная гипертензия, гиперлипидемия, эндотелиальная дисфункция, повышенная вязкость крови и гиперкоагуляционные состояния, а также гипергомоцистеинемия.

Одна из важнейших рекомендаций, значение которой трудно переоценить, – это отказ от курения. С этой целью рекомендуют использовать как групповой психологический тренинг, так и никотин-замещающие препараты в сочетании с легкими антидепрессантами.

Не менее актуальной служит программа по коррекции массы тела в случае ее превышения. Всем пациентам с ХОЗАНК необходимо поддерживать липопротеины низкой плотности (ЛПНП) на уровне ниже чем 1,8 ммоль/л, а при исходных значениях между 1,8–3,5 ммоль/л снизить его на 50% и более. С этой целью, наряду с обязательными диетическими ограничениями, рекомендована липидснижающая терапия фибратами и статинами. Последним следует отдавать предпочтение при симптомных формах ХОЗАНК (табл. 1).

ТАБЛИЦА. Рекомендации по коррекции факторов риска у пациентов с ХОЗАНК [1, 2]

Рекомендации пациентам с ХОЗАНК	Класс	Уровень
Полный отказ от курения	I	B
Здоровое питание и физическая активность	I	C
Прием статинов	I	A
Поддержание уровня ЛПНП ниже 1,8 ммоль/л или снижение его не менее чем на 50% при исходных значениях между 1,8–3,5 ммоль/л	I	C
Строгий гликемический контроль при наличии сопутствующего сахарного диабета	I	C
Антиагрегантная (антитромботическая) терапия при симптомных формах заболевания	I	C
При сопутствующей артериальной гипертензии контроль АД на уровне менее 140/90 мм рт.ст.	1	A
При сопутствующей артериальной гипертензии препаратами первого выбора следует рассматривать ингибиторы АПФ или блокаторы рецепторов ангиотензина	IIa	B

Повышенный уровень гомоцистеина в плазме служит независимым фактором риска развития ХОЗАНК. При этом прием витаминов группы В и фолатов хотя и позволяет снизить уровень гомоцистеина крови, но не дает гарантии надежного предотвращения сердечно-сосудистых событий.

Планируя конкретную лечебную программу для больных с ХОЗАНК, следует разделять пациентов с синдромом перемежающейся хромоты (СПХ) и больных с критической ишемией нижних конечностей (КИНК).

Консервативная терапия у пациентов с СПХ (повторяющаяся ишемия нижних конечностей во время ходьбы, сопровождающаяся судорогами и резкими болями в мышцах) имеет ряд особенностей. Так, лечение следует начинать с постепенно возрастающих нагрузок, дополняемых лекарственной терапией, направленной на увеличение толерантности к ишемии. При этом обязательными являются модификация факторов риска и дезагрегантная терапия, снижающая риск возникновения сердечно-сосудистых событий. Отсутствие эффекта от физических упражнений в сочетании с фармакотерапией служит основанием для принятия решения о реваскуляризации конечности.

Существует множество доказательств клинической эффективности физических упражнений для повышения толерантности к физической нагрузке и увеличения дистанции безболевого ходьбы (ДБХ). Предиктором хорошего прогноза является достижение сильной боли во время ходьбы при регулярных тренировках в течение 6 и более месяцев. Рекомендованы трехразовые тренировки в течение недели, длительность которых постепенно повышается от 30 до 60 минут.

Дополнительно все больные с СПХ должны изменить образ жизни, а также постоянно получать лекарственные препараты для предотвращения сердечно-сосудистых событий (инфаркт миокарда, инсульт и смерть), связанных с атеросклерозом.

Фармакотерапия СПХ может включать в себя разные препараты или их комбинации.

Цилостазол – ингибитор фосфодиэстеразы III с сосудорасширяющим, метаболическим и дезагрегантным эффектом. Согласно результатам метаанализа и ряда рандомизированных плацебо-контролируемых исследований (РКИ) цилостазол достоверно увеличивает ДБХ и повышает качество жизни пациентов с СПХ. Побочные эффекты включают головную боль, диарею и сердцебиение. По серьезным нежелательным побочным реакциям цилостазол не отличается от плацебо.

Нафтидрофурил применяется для лечения больных с СПХ уже более 20 лет. Он является антагонистом 5-гидрокситриптамина 2 типа, улучшающим мышечный метаболизм и уменьшающим эритроцитарную и тромбоцитарную агрегацию. В метаанализе пяти исследований нафтидрофурил увеличивал ДБХ на 26% по сравнению с плацебо. Побочные эффекты были минимальными и не отличались от плацебо, а самой распространенной жалобой были умеренные гастроинтестинальные расстройства.

L-карнитин и *пропионил-карнитин* воздействуют на кислородный метаболизм скелетных мышц, что приводит к возрастанию толерантности к физической нагрузке. Некоторые исследования демонстрируют лучший результат при использовании пропионил-карнитина (кислая форма карнитина).

Статины у больных с ХЗПА позволяют корректировать метаболические нарушения и улучшать функцию

эндотелия. Существует несколько РКИ с многообещающими результатами воздействия длительного приема статинов на увеличение ДБХ.

Пентоксифиллин снижает уровень фибриногена, улучшает деформируемость эритроцитов и лейкоцитов и, следовательно, уменьшает вязкость крови. Длительное применение адекватных терапевтических доз (не менее 1200 мг в сутки) ретардированных форм пентоксифиллина (Вазонит) увеличивает ДБХ и улучшает показатели качества жизни. Эффективность и безопасность пентоксифиллина при лечении пациентов с перемежающей хромотой была изучена в плацебо-контролируемом исследовании в параллельных группах, включавших 128 пациентов. Пентоксифиллин назначали в дозах от 600 до 1200 мг в день. Через 24 недели после включения в исследование пентоксифиллин оказался достоверно эффективнее плацебо: средние значения дистанции безболевого ходьбы и максимально проходимой дистанции у пациентов, получавших препарат, составили 179 и 247 м, соответственно, а в группе плацебо – 158 и 229 м ($p = 0,016$ и $0,035$, соответственно, для различий между группами) [3]. В перекрестном плацебо-контролируемом исследовании изучались эффекты пентоксифиллина у 24 пациентов (по 12 в каждой группе) с нарушением кровообращения в сосудах нижних конечностей на уровне стадии II по Фонтейну. Каждая группа участвовала в одном из двух периодов терапии: пентоксифиллином (1200 мг в день) или плацебо в течение 8 недель с перерывом на 2 недели «отмывочной» фазы, после которой терапия в группах менялась. Первичной конечной точкой была ДБХ, а скорость ходьбы задавалась метрономом – 120 шагов в минуту. В обеих группах, принимавших пентоксифиллин, отмечено достоверное увеличение на 60% ($p < 0,01$) дистанции, проходимой без боли. В группах плацебо достоверных различий не выявлено [4].

Ацетилсалициловая кислота (АСК) играет важнейшую роль в лечении и профилактике ХОЗАНК и их осложнений. Многочисленные РКИ свидетельствуют, что у больных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы регулярное применение АСК приводит к 25% снижению риска развития последующих сердечно-сосудистых явлений. В основном эти работы касаются пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и цереброваскулярной патологией. При этом низкие дозы АСК (75–160 мг в сутки), сохраняя свою эффективность в отношении профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений, безопаснее в плане желудочно-кишечных кровотечений, чем большие дозы. При этом использование кишечнорастворимой формы АСК (Тромбо АСС) уменьшает прямое раздражающее воздействие на слизистую оболочку желудка. При объединенном

анализе результатов применения АСК и других дезагрегантов (клопидогрела, тиклопидина и дипиридамола) у пациентов с ХОЗАНК было показано снижение риска ишемических событий на 23%. Таким образом, использование адекватной дезагрегантной терапии, безусловно, показано всем больным с ХОЗАНК.

Тиенопиридины (тиклопидин) – еще один класс препаратов, хорошо исследованных наравне с АСК у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Тиклопидин продемонстрировал свою эффективность в нескольких исследованиях у больных с ХОЗАНК. В результате было показано его влияние на снижение риска развития инфаркта миокарда, инсульта и летальных исходов. Вместе с тем широкое клиническое применение тиклопидина ограничено в связи с его побочными эффектами в виде нейтропении и тромбоцитопении.

Клопидогрел достоверно снижал риск инфаркта миокарда, инсульта и сердечно-сосудистой смерти у симптомных пациентов с ХОЗАНК. При схожим с АСК профилем безопасности клопидогрел оказался эффективнее аспирина на 24%. Лишь у единичных пациентов, принимавших клопидогрел, было обнаружено развитие тромбоцитопении.

Считается, что при лечении острого коронарного синдрома совместное применение АСК и клопидогрела является более эффективным, чем использование только АСК, несмотря на увеличение риска кровотечений. Вместе с тем одно из последних исследований использования комбинации АСК и клопидогрела против изолированного приема АСК у больных высокого риска с документированным сердечно-сосудистым заболеванием, включая ХОЗАНК, и у пациентов без патологии сердечно-сосудистой системы, но с множественными факторами риска не выявило преимуществ комбинированного лечения по сравнению с изолированным применением АСК в отношении развития инфаркта миокарда и сердечно-сосудистой смерти. Таким образом, такая комбинированная терапия пока не может быть рекомендована больным со стабильным течением ХОЗАНК. То есть если речь идет о применении клопидогрела, то его следует использовать в одиночку.

АСК и другие дезагреганты (клопидогрел) играют важную роль в длительном лечении больных с ХОЗАНК в плане уменьшения риска артериального тромбоза и других сердечно-сосудистых событий. Вместе с тем их эффективность в отношении непосредственно синдрома перемежающейся хромоты вызывает большие сомнения.

L-аргинин увеличивает содержание эндотелиального оксида азота, что улучшает функцию эндотелия. В одном исследовании пищевых добавок с L-аргинином было показано некоторое увеличение дистанции безболевого

ходьбы. И напротив, попытка использования L-аргинина для лечения инфаркта миокарда продемонстрировала увеличение летальности.

Ингибиторы ацилкоэнзима и ацилтрансферазы А-холестерина могут снизить попадание холестерина в бляшку, улучшая, таким образом, естественное течение атеросклероза. Между тем исследование препарата авасимиб у пациентов с СПХ не продемонстрировало четких доказательств его эффективности.

Антагонисты 5-гидрокситриптамина – относительно новая группа фармакологических агентов для лечения ХОЗАНК. Кетансерин (селективный антагонист 5HT₂-рецепторов серотонина) снижает вязкость крови, а также оказывает вазодилатирующий и дезагрегантный эффекты. Контролируемые исследования не продемонстрировали его эффективности в отношении СПХ. Важно отметить, что применение препарата повышало риск смерти в подгруппе больных, получавших диуретики. АТ-1015 представляет собой селективный антагонист 5-гидрокситриптамина, испытанный при лечении СПХ. Препарат был не эффективен в стандартных дозировках, а при их повышении выдавал серьезные токсические реакции. В настоящее время АТ-1015 не рекомендован для лечения ХОЗАНК. Сарпогрелат в единичных РКИ продемонстрировал обнадеживающие результаты при лечении СПХ, а его применение было вполне безопасным. Вместе с тем неоднозначные результаты и отсутствие больших РКИ не позволяют широко использовать антагонисты 5-гидрокситриптамина в лечении ХОЗАНК.

Простагландины крайне редко используют при СПХ, несмотря на то что, по некоторым данным, внутривенное введение предшественника простагландина Е1 (ПГЕ1) приводит к увеличению дистанции безболевого ходьбы. В нескольких исследованиях был применен оральный берапрост, который при испытаниях в Европе продемонстрировал положительные результаты, а в США, напротив, оказался неэффективным. Имеющиеся в настоящее время доказательства не позволяют рекомендовать препараты этого класса для лечения синдрома перемежающейся хромоты, несмотря на отдельные сведения о том, что внутривенное введение ПГЕ1 оказывает положительное воздействие.

Буфломедил обладает альфа-1 и альфа-2-адренолитическим эффектом, приводящим к вазодилатации. Дополнительно тот препарат обладает дезагрегантными свойствами, улучшая деформируемость эритроцитов и слабо блокируя кальциевые каналы. Два сравнительно небольших исследования по результатам тредмил-теста показали погранично положительный эффект буфломедила.

Дефибротид – полидезоксирибонуклеотид с антитромботическими и гемореологическими свойствами. Несколько небольших исследований зафиксировали его клиническую эффективность, но для получения объективных результатов необходим значительно больший объем наблюдений.

Другие препараты, такие как *витамин Е, витамины В, омега-3 жирные кислоты, экстракт Гинкго двудольного*, при СПХ свою эффективность не подтвердили.

Из новых перспективных разработок следует отметить *эндотелиальный фактор роста сосудов (VEGF)* и *основной фактор роста фибробластов (bFGF)* – митогенные препараты, стимулирующие рост новых сосудов. В частности, при внутриартериальном введении bFGF больные отмечали увеличение толерантности к физической нагрузке. Новейшие разработки позволяют доставлять эти молекулы с помощью вирусных векторов, вводимых внутримышечно. К сожалению, первые исследования пока не показали эффективность применения VEGF.

Критическая ишемия нижних конечностей (КИНК) служит крайне негативным прогнозом как для сохранения пораженной конечности, так и для жизни пациента независимо от вида терапии. Это обусловлено тем, что атеросклероз носит генерализованный характер и кроме конечностей поражает жизненно важные органы и системы органов. Успешная реваскуляризация позволяет уменьшить болевой синдром и улучшить качество жизни на ограниченный период жизни, но эти цели достигаются далеко не всегда. Ампутация может помочь уменьшить боли, но у большинства ампутантов продолжительность жизни значительно сокращается. Медикаментозная терапия, модифицирующая факторы сердечно-сосудистого риска, рекомендуется всем больным, тогда как симптоматическое лечение заболевания сосудов конечности должно назначаться индивидуально.

При невозможности выполнения эндоваскулярной или открытой операции или их неудаче у больных с КИНК встает вопрос об использовании фармакотерапии. В этой ситуации первоочередная роль отводится средствам, способным улучшить дистальную микроциркуляцию.

Простагландины уменьшают активацию тромбоцитов и лейкоцитов и оказывают протективное воздействие на эндотелий, что может оказывать благоприятное влияние при лечении КИНК. Эти препараты вводятся парентерально в течение нескольких недель. Побочные эффекты включают приливы, головные боли и переходящую гипотензию. Опубликовано 9 сравнительных РКИ, в трех из которых было показано, что применение ПГЕ1 уменьшает размеры язвы без других клинических преимуществ. Несколько из 6 РКИ с аналогом простаглицлина (ПГИ2) илопростом тоже продемонстрировали

положительные результаты. Метаанализ этих исследований показал, что применение простагландинов значительно (55% vs. 35%) увеличивает выживаемость и повышает вероятность сохранения обеих конечностей в течение периода наблюдения. При этом илопрост оказался эффективным у 40% больных, которым реваскуляризация была невозможна.

Сосудорасширяющие препараты, эффективные при ХОЗАНК, не рекомендуют использовать в условиях КИНК из-за преимущественного увеличения кровотока в неишемизированной зоне и возникновения синдрома обкрадывания.

Дезагреганты (АСК, тиклопидин, клопидогрел), снижающие темпы прогрессирования ХОЗАНК, не оказывают существенного влияния на исходы КИНК. Вместе с тем применение дезагрегантов значительно снижает риск системных сердечно-сосудистых событий.

Различные антикоагулянты (нефракционированный и низкомолекулярный гепарин, антагонисты витамина К, новые оральные антикоагулянты), как и *дефибрирующие препараты*, не доказали своей эффективности при КИНК.

Вазоактивные препараты при КИНК оказались малоэффективными. Так, внутривенное введение нафтидрофурила не продемонстрировало значимых отличий от плацебо. Использование пентоксифиллина оказалось более оптимистичным. В частности, было показано, что использование ретардированной формы пентоксифиллина (Вазонит) в суточной дозе 1200 мг в дополнение к традиционной терапии способствовало заживлению ишемических язв и увеличению ДБХ. Активизация вялотекущей грануляции с увеличением площади эпителизации наблюдалась у 85,7% пациентов (в контрольной группе – 33,3%), снижение болевого синдрома и отека нижней конечности отмечалось у 92,8% больных (в контрольной группе – 44,4%). Максимальная ДБХ у пациентов, получавших пентоксифиллин, и в контрольной группе увеличилась на 94,7% и 36,5% соответственно. При этом только у двух пациентов в начале лечения отмечались побочные эффекты, которые не потребовали отмены препарата [5].

Результаты применения гипербарической оксигенации (ГБО) при КИНК носят противоречивый характер. С одной стороны, есть данные о значимом снижении риска высоких ампутаций у больных с диабетическими язвами на фоне ГБО. Что касается эффективности ГБО при других ХОЗАНК, то объективная информация отсутствует. Теоретически ГБО может быть полезна у больных с ишемическими язвами, когда реваскуляризация оказалась неэффективной или невозможной.

Спинальная нейростимуляция – современный и высокотехнологичный метод, который на основании шести РКИ значительно эффективнее консервативной терапии способствует сохранению конечностей у пациентов без возможности сосудистой реконструкции. Существенные ограничения привносит очень высокая стоимость оборудования и расходного материала.

Новые перспективы лечения КИНК связаны с внутримышечным введением гена rhVEGF165 с помощью плазмидной ДНК. Первые наблюдения выглядят впечатляюще. В нескольких исследованиях использовались вирусные векторы для увеличения эффективности трансфера генов. Кроме сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), в настоящее время изучают фактор роста фибробластов, ангиопротектин и другие факторы роста. Многообещающими были предварительные результаты внутримышечного введения аутологичных костномозговых мононуклеарных клеток для стимуляции роста сосудов. Большая часть этих исследований находится в первой или второй фазах, поэтому роль генной терапии в сосудистой практике пока остается неясной.

В заключение следует подчеркнуть, что комплексная персонафицированная консервативная терапия позволяет оказывать эффективную помощь больным с системным атеросклерозом и хроническими облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей. Большой спектр уже известных и только появляющихся фармакологических препаратов позволяет подобрать адекватную схему лечения каждому пациенту с учетом его ангиологического статуса и актуального коморбидного фона.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- 2018 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS). Eur J Vasc Endovasc Surg. 2018; 1-64. In press.
- Dormandy J, Nehler M, Harris K, Fowkes F on behalf of the TASC II Working Group Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). Eur J Vasc Endovasc Surg, 2007, 33(Suppl 1).
- Porter JM, Cutler BS, Lee BY 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.
- Di Perri T, Guerrini M. Placebo controlled double blind study with pentoxifylline of walking performance in patients with intermittent claudication. Angiology, 1983, 34: 40-45.
- Таричко Ю.В., Зудин А.М., Учкин И.Г., Талов Н.А., Хмырова А.В. Опыт применения пентоксифиллина пролонгированного действия в комплексном лечении трофических дефектов тканей при критической ишемии нижних конечностей. Фарматека, 2011, 10: 66-69./ Tarichko YuV, Zudin AM, Uchkin IG, Talov NA, Khmyrova AV. Experience in using sustained action pentoxifylline in the combination treatment of trophic tissue defects in critical lower limb ischemia. Farmateka, 2011, 10: 66-69.

