

**М.Р. КУЗНЕЦОВ**, д.м.н., профессор, **Л.А. МАГНИТСКИЙ**

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

## Возможности амбулаторного лечения хронической ишемии нижних конечностей

В статье разбираются основные принципы консервативного лечения хронической артериальной недостаточности нижних конечностей. Отмечается роль в комплексном лечении дозированной физической нагрузки, подробно разбираются основные фармакологические средства, наиболее часто используемые при консервативном лечении, их механизм действия. Отводится роль антиагрегантным препаратам, периферическим вазодилаторам (пентоксифиллин, нафтидрофурил, цилостазол), сулодексиду. Отдельно обсуждается роль актовегина, обладающего плейотропным действием.

*Ключевые слова:* заболевания периферических артерий (ЗПА), атеросклероз, хроническая артериальная ишемия, консервативное лечение, антиагрегантная терапия, пентоксифиллин, нафтидрофурил, цилостазол, сулодексид, актовегин

**M.R. KUZNETSOV**, MD, Prof., **L.A. MAGNITSKY**

Pirogov Russian Scientific and Research Medical University, Moscow

### POSSIBILITIES OF OUTPATIENT THERAPY OF LOWER LIMBS CHRONIC ISCHEMIA

The article describes main principles of conservative treatment of chronic arterial insufficiency of the lower extremities. The role in treatment of metered physical load is underlined, we analyze the main pharmacological agents most often used for conservative treatment, their mechanism of action. Antiplatelet drugs, peripheral vasodilators (pentoxifylline, naftidrofuryl, cilostazol), sulodexide are considered. The of Actovegin, having a pleiotropic effect, is separately discussed.

*Keywords:* peripheral arteries diseases (PAD), atherosclerosis, chronic arterial ischemia, conservative therapy, antiplatelet therapy, pentoxifyllin, cilostazol, sulodexide, actovegin

Заболевания сердечно-сосудистой системы занимают лидирующее положение в мире в отношении смертности и инвалидизации населения [1]. При этом обычно в первую очередь упоминают ишемическую болезнь сердца, поражение сосудов головного мозга, гипертоническую болезнь. Совершенно недостаточное внимание уделяется заболеваниям периферических артерий, несмотря на частоту их развития: у взрослых людей они обнаруживаются почти в 10% случаев, при этом наиболее часто в развитых странах [1, 2]. В частности, в Северной Америке и Европе периферическим атеросклерозом страдает

почти 27 млн человек, при этом только в США более 8 млн, около 10% пациентов старше 55 лет и более 20% — старше 80 лет [3]. Это приводит к 750 000 амбулаторных визитов и 63 000 госпитализаций пациентов ежегодно [4]. По мнению многих авторов, частота субклинических форм данной патологии гораздо выше — не менее чем в 3—4 раза [1, 4]. Склонность к постоянному прогрессированию заболевания, высокий процент инвалидизации и летальности (через 5 лет после появления клинической симптоматики примерно 1/3 больных умирает) делают проблему социально значимой [1, 2, 4].

Уровень материальных затрат, направленных на осуществление лечебного процесса у ангиологических больных, как для государства, так и для каждого отдельного пациента весьма значителен и не всегда оправдан, что требует пересмотра стратегии лечения, которая в настоящее время далеко не всегда является оптимальной. Одной из причин того является запоздалое начало лечения, что в результате прогрессирующего атеросклеротического процесса приводит к более тяжелым степеням артериальной недостаточности [1, 5]. В таких случаях лечение становится существенно дороже и менее эффективно. Связано это как с не-

своевременным обращением пациентов в лечебные учреждения, так и неправильной диагностикой заболевания, а также несоблюдением врачами принципов лечения данных больных [1, 2].

Наиболее опасна «критическая ишемия» нижних конечностей (КИНК), под которой понимают возникновение постоянных болей в покое, требующих обезболивания, а также наличие трофической язвы или гангрены пальцев или стопы, возникшие на фоне хронической артериальной недостаточности [1, 6]. Адекватность выполняемой лечебной программы в тех случаях, когда прогрессирование заболевания еще не привело к развитию критической ишемии, позволяет сократить и прямые расходы на лечение, и косвенные, а главное получить лучший клинический эффект [4]. Сохраняется также трудоспособность больных, что дает возможность использовать их творческий потенциал. Немаловажным моментом является то, что атеросклероз периферических артерий нельзя рассматривать лишь с позиций хронической артериальной недостаточности нижних конечностей, поскольку он является одним из клинических проявлений системного атеросклероза [5, 7]. В частности, имеется достоверная прямая связь между величиной лодыжечно-плечевого индекса (даже при субклинических формах) и манифестацией развития кардио- и цереброваскулярных заболеваний — низкий индекс может предвещать развитие в ближайшем будущем инфаркта миокарда или острого нарушения мозгового кровообращения [6]. Лечение пациентов с периферическим атеросклерозом складывается из мероприятий, направленных на стабилизацию атеросклеротического процесса и восстановление (часто речь идет только об улучшении) артериального кровоснабжения конечности. При IV

степени ишемии в дополнение к этим мерам применяют некрэктомии, дистальные (с сохранением опорной функции стопы) и проксимальные ампутации конечности [1, 2, 6].

Для торможения атерогенеза основные лечебные воздействия должны быть направлены на устранение факторов риска развития атеросклероза, а именно коррекцию артериальной гипертензии, нарушений липидного и углеводного обмена, устранение никотиновой зависимости. Только при соблюдении этих принципов можно рассчитывать на эффективность проводимой сосудистой терапии. Тактика лечения хронических облитерирующих заболеваний артерий нижних конечностей (ХОЗАНК) во многом зависит от тяжести ишемии. В России принята классификация степени хронической ишемии нижних конечностей по А.В. Покровскому [1], при этом каждой степени соответствуют свои клинические особенности. В частности, при I (субклинической) форме еще нет ярких признаков заболевания, в связи с чем оно не всегда своевременно диагностируется и лечится. Наиболее классическим вариантом хронической артериальной недостаточности нижних конечностей (ХАНК) можно считать стадию перемежающейся хромоты (ПХ), когда, как правило, собственно и начинается лечение в связи с первыми обращениями пациента к врачу [6]. Несмотря на то что на этой стадии заболевания уже могут появляться показания для хирургических и эндоваскулярных вмешательств (особенно при IIБ степени ишемии), выполнить их всем пациентам с достаточным клиническим эффектом не всегда представляется возможным по разным причинам (техническая невозможность первичной или повторной реконструкции, сопутствующие заболевания и т. д.). Кроме этого, даже идеально проведенное

восстановление проходимости артериального русла полностью не гарантирует больному пожизненное или хотя бы в достаточной степени длительное купирование клинических проявлений и сохранение конечности [2, 4, 5].

В связи с этим практически всем больным с облитерирующими заболеваниями периферических артерий как частного проявления атеросклероза, вне зависимости от степени ишемии, показано проведение консервативной терапии, как изолированной, так и в сочетании с хирургическими методами лечения.

У пациентов с заболеванием периферических артерий физические тренировки позволяют уменьшить симптомы и увеличить переносимость физической нагрузки. По данным метаанализа исследований, у 1 200 пациентов со стабильной перемежающейся хромотой [7] физические тренировки по сравнению со стандартной терапией или плацебо приводят к значительному увеличению как минимальной дистанции ходьбы (МДХ) на 50—200%, так и максимально пройденной дистанции (МПД). Достигнутый эффект сохранялся до 2 лет. Наиболее убедительные доказательства пользы физических нагрузок были получены в исследованиях, которые предполагали регулярные кратковременные и интенсивные тренировки под контролем медицинского работника [8]. О высокой эффективности дозированных физических нагрузок также говорят и другие авторы [9, 10].

Если обсуждать фармакотерапию, то в настоящее время существует большое количество препаратов, используемых для консервативной терапии больных с ХОЗАНК, но в первую очередь следует остановиться на следующих, используемых в клинической практике наиболее часто.

Базовыми средствами, применяемыми при атеросклеротических стенозах и окклюзиях различной локализации, считаются антиагреганты — ацетилсалициловая кислота (Кардиомагнил, Тромбо-Асс, Аспирин Кардио и др.), клопидогрел (Плавикс, Зилт) и тиклопидин (Тиклид, Тикло) [4—6].

На фоне применения антиагрегантов, как правило, используют и другие вазоактивные препараты. Многие из них обладают тем или иным наиболее выраженным клиническим эффектом, но могут наблюдаться и множественные механизмы их действия.

Пентоксифиллин (Трентал, Агапурин, Вазонит) — производное метилксантина. Очень часто в России в отличие от западных стран его рассматривают в качестве одного из базовых лекарственных средств при лечении ХАНК [4, 6]. Препарат повышает уровень ц-АМФ, уменьшает вязкость крови и плазмы, повышает деформативность эритроцитов и лейкоцитов, ингибирует адгезию и активацию нейтрофилов и, по данным некоторых исследований, понижает концентрацию фибриногена в плазме крови. Метаанализ рандомизированных плацебо-контролируемых двойных слепых исследований показал, что пентоксифиллин вызывает минимальное, но статистически значимое увеличение дистанции безболевого ходьбы и максимальной проходимой дистанции на 21—29 и 43—48 м соответственно [6].

Цилостазол — ингибитор фосфодиэстеразы 3-го типа, повышающий концентрацию ц-АМФ. Данный препарат имеет свойства вазодилатора и ингибитора тромбоцитов, но точный механизм действия при ПХ неизвестен [6, 11, 12]. В 5 проспективных рандомизированных исследованиях с участием пациентов с ПХ показано, что цилостазол увеличивает минимальную проходимую дистанцию

на 40–60% по сравнению с плацебо после 12–24 недель лечения, при этом этот препарат показал большую эффективность по сравнению с пентоксифиллином [6, 13]. Однако в настоящее время цилостазол не зарегистрирован в РФ. Нафтидрофурил (недавно зарегистрированный в России как Дузофарм) применяется во всем мире в течение довольно длительного времени, за которое было проведено множество экспериментальных и клинических исследований, показавших его высокую эффективность в первую очередь у ангиологических больных. Механизм действия нафтидрофурила основан на блокаде 5-гидрокситриптамин рецепторов серотонина 2-го типа (5-HT<sub>2</sub>-серотониновых рецепторов). Согласно недавним Рекомендациям Национального института охраны здоровья и повышения качества медицинской помощи Британии, следует считать нафтидрофурил более эффективным, чем цилостазол и пентоксифиллин [14, 15].

Наиболее изученные препараты у больных с КИНК, в том числе у пациентов, которым невозможно выполнить реконструктивное сосудистое вмешательство, — простаноиды — препараты простагландина E1 (PGE1) и простаглицина I2 (PGI2). Парентеральное введение PGE1 или илоprostа от 7 до 28 дней может уменьшить боли в покое и способствовать заживлению трофических язв у больных с КИНК [4, 6].

Сулодексид — системный препарат группы гепариноидов — гликозаминогликан, сульфатный полисахаридный комплекс, экстрагированный из слизистой тонкой кишки свиньи, состоящий на 20% из гепариноподобной фракции с молекулярной массой 7000Д и на 20% из дерматансульфата с молекулярной массой 25000Д [6, 19]. Этот препарат препятствует адгезии тромбоцитов к сосудистой

стенке и умеренно снижает их агрегационную функцию; ингибирует в комплексе антитромбин III и через кофактор II гепарина — фактор Ха и тромбин [20]; стимулирует фибринолиз благодаря снижению активности в крови ингибитора тканевого активатора плазминогена и повышает высвобождение из эндотелия сосудов тканевого активатора плазминогена [21].

Отдельно следует остановиться на препарате актовегин, представляющем собой высокоочищенный, лишенный белковой части ультрафильтрат крови телят, содержащий более 200 биологически активных компонентов и обладающий в связи с этим выраженным плейотропным (мультифокальным) механизмом действия, влияя как на протективные (защитные), так и на репаративные (восстановительные) процессы в различных органах и тканях, в том числе и в нижних конечностях [16—18]. Данный препарат увеличивает потребление кислорода и поступление глюкозы (основного энергетического субстрата) в клетки, благодаря чему усиливается энергетический метаболизм и при этом возрастает образование АТФ. Актовегин также препятствует образованию свободных радикалов и блокирует процессы апоптоза, тем самым защищая клетки от гибели в условиях гипоксии и ишемии [22].

В целом ряде проведенных экспериментальных работ продемонстрировано, что актовегин обладает плейотропным эффектом, связанным с нейропротективными и метаболическими свойствами препарата, реализующимися за счет инсулиноподобной, антигипоксической, антиоксидантной активности. Помимо этого, была также показана способность препарата улучшать микроциркуляцию в тканях, позитивно воздействуя на эндотелий сосудов [23].

Данные об эффективности препарата у пациентов с ХОЗАНК при стадиях заболевания по Фонтейну II и III были получены в ряде зарубежных рандомизированных плацебо-контролируемых либо с активным контролем исследований и показали позитивные результаты.

В исследовании Angelkort B с соавт. было включено 60 пациентов (30 пациентов в каждой группе) с облитерирующими заболеваниями периферических артерий, стадия IIb по Фонтейну. Все пациенты регулярно выполняли физические упражнения в виде гимнастики в течение 12 недель, и из них как минимум 4 недели до рандомизации. Пациенты получали в/в инфузии 250 мл 20% Актовегина ежедневно или плацебо (физиологический раствор) в течение 4 недель. В качестве первичной конечной точки была выбрана средняя дистанция безболевой ходьбы на беговой дорожке. В конце курса терапии этот показатель вырос на 27% (с 73 до 93 м) в группе Актовегина и снизился в группе плацебо на 12% (с 83 до 74 м). Разница между группами достигла статистической разницы ( $p < 0,001$ ). Схожие результаты были получены при оценке максимальной дистанции безболевой ходьбы (+25% против -10,4% в группах Актовегина и плацебо соответственно;  $p < 0,01$ ). В течение всего курса лечения нежелательных явлений, связанных с терапией, зафиксировано не было [24].

Horsch S с соавт. провели рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, в котором приняли участие 138 пациентов с атеросклерозом периферических артерий стадии IIb. Актовегин 250 мл 20% раствора или соответствующее плацебо вводились в виде ежедневных в/в инфузий в течение 3 недель. Эффективность оценивали посредством анализа ответивших на лече-

ние пациентов, где ответ определялся как увеличение дистанции безболевой ходьбы на 35% на беговой дорожке по сравнению с исходным значением. Отмечена статистически достоверно значимая разница в эффективности Актовегина в сравнении с плацебо: в группе Актовегина было 57% пациентов, ответивших на лечение, а в группе плацебо — 33% [25].

В другом плацебо-контролируемом исследовании Müller-Bühl U. и соавт. оценивали эффективность инфузий 250 мл 20% р-ра Актовегина в сравнении с плацебо (250 мл 0,9% физраствора) у 80 пациентов с атеросклерозом периферических артерий стадии II. Пациентам первой группы (40 пациентов) Актовегин вводили ежедневно в бедренную артерию ноги, ограничивающей дистанцию ходьбы. Во второй группе (40 пациентов) плацебо (физиологический раствор) вводилось в/в. Инфузии в обеих группах проводились по будням в течение 4 нед. С началом инфузионной терапии физические тренировки прекращались. В группе Актовегина лечение привело к увеличению дистанции безболевой ходьбы со 112 до 162 м (49%), максимальной дистанции ходьбы со 171 до 266 м (59%). В группе плацебо дистанция безболевой ходьбы возросла со 114 до 135 м (23%), а максимальной дистанции ходьбы со 176 до 201 м (17%). Разница в обоих случаях была статистически достоверной ( $p < 0,05$ ). Однако после прекращения лечения в ходе 8-недельного наблюдения за больными дистанция ходьбы у больных, получавших Актовегин, осталась прежней или незначительно уменьшилась, а в группе плацебо значительно снизилась [26].

В рандомизированном одиночном слепом исследовании с активным контролем изучалась эффективность Актовегина у 58 пациентов с облитерирующими заболеваниями периферических артерий III ста-

дии [27]. Назначались внутриартериальные инфузии 20% раствора Актовегина ( $n=28$ ) или 250 мг бенциклана (препарат с вазодилатирующими и гемореологическими свойствами), растворенного в 250 мл физиологического раствора ( $n = 30$ ). Инфузии проводились в бедренную артерию наиболее страдающей конечности 5 раз в неделю в течение 4 нед. Оценивались боли в покое, дистанция безболевой ходьбы и потребность в анальгетиках. По окончании терапии в группе Актовегина отмечено достоверно значимое улучшение по всем оцениваемым показателям по сравнению с группой контроля: частота ночных болей (в положении лежа) уменьшилась со 100% (в обеих группах) до 23,1 и 61,5% соответственно ( $p < 0,05$ ). В положении сидя частота болей в покое снизилась с 28,6 до 0,0% (Актовегин) и с 20,0 до 3,8% (контроль). Потребность в анальгетиках снизилась с 53,6 до 28,7% в группе Актовегина и с 63,3 до 42,3% в группе бенциклана ( $p < 0,05$ ). Увеличение дистанции безболевой ходьбы практически с нуля до 29,2 м отмечалось в группе Актовегина и до 25,8 м в контрольной группе.

Российскими авторами также были получены свидетельства положительного терапевтического действия препарата у пациентов с ХОЗАНК. Так, в исследовании И. Учкина и соавт. 80 пациентам мужского пола с ХОЗАНК стадии II B, разделенным поровну на две группы, назначали инфузионно Актовегин или инфузии декстранов, а также пентоксифиллина в дозе 100 мг/сут в течение 10 дней [28]. В обеих группах до и после лечения оценивали дистанцию безболевой ходьбы и состояние микроциркуляции. Выяснилось, что к концу терапии прирост дистанции безболевой ходьбы увеличился в обеих группах, не показав статистически достоверной разни-



цы между ними. Однако при оценке параметров микроциркуляции было отмечено, что улучшение микроциркуляции в нижних конечностях у пациентов второй группы было обусловлено улучшением реологических свойств крови, тогда как у пациентов первой группы положительная динамика достигнута за счет эндотелиопротективного эффекта и поступления крови преимущественно в капиллярное русло. На фоне терапии отмечено снижение миогенного тонуса прекапиллярных артериол и капиллярных сфинктеров, уменьшение артериоло-венулярного шунтирования кровотока с преимущест-

венным поступлением крови в капиллярное русло, увеличением оксид-синтазной функции эндотелия микрососудов, что приводит к увеличению максимального уровня тепловой вазодилатации и увеличению дистанции безболевого ходьбы. Также при использовании актовегина отмечена статистически значимая положительная динамика со стороны тонус-формирующих механизмов модуляции кровотока.

На практике при консервативном лечении ХАНК обычно используют комбинации из разных групп препаратов, назначаемых, как правило, курсами, при этом незыблемым яв-

ляется фоновое применение медикаментозных средств, блокирующих агрегацию тромбоцитов. Для выбора схемы лечения, несомненно, необходимо руководствоваться международными и российскими клиническими рекомендациями для лечения ХАНК, но тем не менее в определенной степени важно использовать и индивидуальный подход. Для этих целей каждый врач должен руководствоваться и своим клиническим опытом, и предпочтением пациентов, касающимся многих причин (вера в препарат, его переносимость, клинический эффект, стоимость лечения и др.).



#### ИСТОЧНИКИ

1. Покровский А.В. Клиническая ангиология в двух томах. М.: Медицина, 2004.
2. Затевахин И.И., Говорунов Г.В., Сухарев И.И. Реконструктивная хирургия поздних реокклюзий аорты и периферических артерий. М.: 1993.
3. McDermott MM. Functional impairment in peripheral artery disease and how to improve it in 2013. *Curr Cardiol Rep*, 2013 Apr, 15(4):347. doi: 10.1007/s11886-013-0347-5.
4. Кошкин В.М., Кузнецов М.Р., Калашов П.Б. Лечение больных хроническими облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей в условиях амбулаторной практики. Усовершенствованные медицинские технологии (Под ред. В.С. Савельева). М., 2005, 26 с.
5. Кузнецов М.Р., Кошкин В.М., Каралкин А.В. Ранние реокклюзии у больных облитерирующим атеросклерозом. Ярославль: Нюанс. Медицина, 2007, 176 с.
6. Национальные рекомендации по ведению пациентов с заболеваниями артерий нижних конечностей. Под рук. акад. Покровского А.В. М., 2013. 74 с.
7. Watson L, Ellis B, Leng GC. Exercise for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev*, 2008, 4: CD000990.253
8. Gardner AW, Poehlman ET. Exercise rehabilitation programs for the treatment of claudication pain. A meta-analysis. *JAMA*, 1995, 274: 975–980.
9. Сапелкин С.В., Кузнецов М.Р. Консервативное лечение больных с заболеваниями периферических артерий: возможности и существующие проблемы. *Ангиология и сосудистая хирургия*, 2016, 4: 169-175.
10. Кошкин В.М., Наставшева О.Д., Калашов П.Б. Эффективность тренировочной ходьбы при облитерирующем атеросклерозе артерий нижних конечностей. *Ангиология и сосудистая хирургия*, 2017, 2: 25-30.
11. Gaddi AV, Cicero AF. Treatment of peripheral obstructive artery disease: a battle that could be wonned also with drugs? *Minerva Cardioangiol*, 2005 Dec, 53(6): 605-10.
12. Bedenis R, Stewart M, Cleanthis M, Robless P, Mikhailidis DP, Stansby G. Cilostazol for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014 Oct 31, 10: CD003748. doi: 10.1002/14651858.CD003748.pub4.
13. Roset PN. Systematic review of the efficacy of cilostazol, naftidrofuryl oxalate and pentoxifylline for the treatment of intermittent claudication (*Br J Surg* 2012; 99: 1630-1638). *Br J Surg*, 2013 Dec, 100(13): 1838. doi: 10.1002/bjs.9357.
14. National Institute for Health and Clinical Excellence. Cilostazol, naftidrofuryl oxalate, pentoxifylline and inositol nicotinate for the treatment of intermittent claudication in people with peripheral arterial disease. 2011. 69 p.
15. Кузнецов М.Р., Косых И.В., Юмин С.М., Куницын Н.В. с соавт. Применение нафтидрофурила в ангиологии. *Ангиология и сосудистая хирургия*, 2014, 4: 27-35.
16. Остроумова О.Д., Боброва Л.С. *Атмосфера. Нервные болезни*, 2006, 3: 28.
17. Шилов А.М., Князева Л.В. Плейотропные эффекты Актовегина и его кардиопротективное действие у больных с ишемической болезнью сердца. *Лечебное дело*, 2012, 4: 64-73.
18. Machicao F, Muresanu D.F., Hundsberger H et al. Плейотропный нейтропротективный и метаболический эффекты Актовегина. *Нейромышечные болезни*, 2012, 4: 3-10.
19. Hoppensteadt DA, Fareed J. Pharmacological profile of sulodexide. *Int Angiol*, 2014 Jun, 33(3): 229-35.
20. Lasierra-Cirujeda J, Coronel P, Aza M, Gimeno M. Use of sulodexide in patients with peripheral vascular disease. *J Blood Med*, 2010, 1: 105-15. doi: 10.2147/JBM.S10558. Epub 2010 Jun 15.
21. Gaddi A, Galetti C, Illuminati B, Nascetti S. Meta-analysis of some results of clinical trials on sulodexide therapy in peripheral occlusive arterial disease. *J Int Med Res*, 1996 Sep-Oct, 24(5): 389-406.
22. Machicao F, Muresanu DF, Hundsberger H, Pfläyer M, Guekht A. Pleiotropic neuroprotective and metabolic effects of Actovegin's mode of action. *J Neurol Sci*, 2012, 322(1): 222-227.

23. Fedorovich AA. Non-invasive evaluation of vasomotor and metabolic functions of microvascular endothelium in human skin. *Microvasc Res*, 2012, 84: 86-93.
24. Angelkort B, Blume J, de la Haye R, et al. Stoffwechselaktiver Kklberblutextrakt bei austrainierten Patienten mit AVK im Stadium II — Eine Placebo-kontrollierte Doppelblindstudie. *Vasa*, 1988, Suppl 23: 141-143.
25. Horsch S, Claeys L, Diehm C, et al. [Assessment of the clinical effectiveness of actihaemyl in Fontaine stage IIb intermittent claudication]. *Vasa Suppl*, 1992, 37: 64-65.
26. МЯller-ВЯhl U, RЯhlmann KU, Meister K, et al. Gehstreckenwachs durch intraarteriell verabreichtes HKmodialysat. *Therapiewoche*, 1991, 4: 188-196.
27. Angelkort B, Ruhlmann KU, de la Haye R, et al. Influence of deproteinized hemodialysate on rest pain and walking distance in the presence of peripheral chronic arterial occlusive disease. *Angiology*, 1992, 43: 47-58.
28. Учкин И.Г., Зудин А.М., Багдасарян А.Г., Федорович А.А. Влияние фармакотерапии хронических облитерирующих заболеваний артерий нижних конечностей на состоянии микроциркуляторного русла. *Ангиология и сосудистая хирургия*, 2014, 20(2): 27-36.



**www.remedium-journal.ru**

ОФИЦИАЛЬНЫЙ САЙТ ЖУРНАЛА

РЕМЕДИУМ

ВЕСТНИК И НАУЧНО-МЕДИЦИНСКОЕ ИЗДАНИЕ

2017-04-2017-04-20

Новости

17.04.2017

18.04.2017

19.04.2017

20.04.2017

21.04.2017

22.04.2017

23.04.2017

24.04.2017

25.04.2017

26.04.2017

27.04.2017

28.04.2017

29.04.2017

30.04.2017

01.05.2017

02.05.2017

03.05.2017

04.05.2017

05.05.2017

06.05.2017

07.05.2017

08.05.2017

09.05.2017

10.05.2017

11.05.2017

12.05.2017

13.05.2017

14.05.2017

15.05.2017

16.05.2017

17.05.2017

18.05.2017

19.05.2017

20.05.2017

21.05.2017

22.05.2017

23.05.2017

24.05.2017

25.05.2017

26.05.2017

27.05.2017

28.05.2017

29.05.2017

30.05.2017

31.05.2017

01.06.2017

02.06.2017

03.06.2017

04.06.2017

05.06.2017

06.06.2017

07.06.2017

08.06.2017

09.06.2017

10.06.2017

11.06.2017

12.06.2017

13.06.2017

14.06.2017

15.06.2017

16.06.2017

17.06.2017

18.06.2017

19.06.2017

20.06.2017

21.06.2017

22.06.2017

23.06.2017

24.06.2017

25.06.2017

26.06.2017

27.06.2017

28.06.2017

29.06.2017

30.06.2017

01.07.2017

02.07.2017

03.07.2017

04.07.2017

05.07.2017

06.07.2017

07.07.2017

08.07.2017

09.07.2017

10.07.2017

11.07.2017

12.07.2017

13.07.2017

14.07.2017

15.07.2017

16.07.2017

17.07.2017

18.07.2017

19.07.2017

20.07.2017

21.07.2017

22.07.2017

23.07.2017

24.07.2017

25.07.2017

26.07.2017

27.07.2017

28.07.2017

29.07.2017

30.07.2017

31.07.2017

01.08.2017

02.08.2017

03.08.2017

04.08.2017

05.08.2017

06.08.2017

07.08.2017

08.08.2017

09.08.2017

10.08.2017

11.08.2017

12.08.2017

13.08.2017

14.08.2017

15.08.2017

16.08.2017

17.08.2017

18.08.2017

19.08.2017

20.08.2017

21.08.2017

22.08.2017

23.08.2017

24.08.2017

25.08.2017

26.08.2017

27.08.2017

28.08.2017

29.08.2017

30.08.2017

31.08.2017

01.09.2017

02.09.2017

03.09.2017

04.09.2017

05.09.2017

06.09.2017

07.09.2017

08.09.2017

09.09.2017

10.09.2017

11.09.2017

12.09.2017

13.09.2017

14.09.2017

15.09.2017

16.09.2017

17.09.2017

18.09.2017

19.09.2017

20.09.2017

21.09.2017

22.09.2017

23.09.2017

24.09.2017

25.09.2017

26.09.2017

27.09.2017

28.09.2017

29.09.2017

30.09.2017

01.10.2017

02.10.2017

03.10.2017

04.10.2017

05.10.2017

06.10.2017

07.10.2017

08.10.2017

09.10.2017

10.10.2017

11.10.2017

12.10.2017

13.10.2017

14.10.2017

15.10.2017

16.10.2017

17.10.2017

18.10.2017

19.10.2017

20.10.2017

21.10.2017

22.10.2017

23.10.2017

24.10.2017

25.10.2017

26.10.2017

27.10.2017

28.10.2017

29.10.2017

30.10.2017

31.10.2017

01.11.2017

02.11.2017

03.11.2017

04.11.2017

05.11.2017

06.11.2017

07.11.2017

08.11.2017

09.11.2017

10.11.2017

11.11.2017

12.11.2017

13.11.2017

14.11.2017

15.11.2017

16.11.2017

17.11.2017

18.11.2017

19.11.2017

20.11.2017

21.11.2017

22.11.2017

23.11.2017

24.11.2017

25.11.2017

26.11.2017

27.11.2017

28.11.2017

29.11.2017

30.11.2017

01.12.2017

02.12.2017

03.12.2017

04.12.2017

05.12.2017

06.12.2017

07.12.2017

08.12.2017

09.12.2017

10.12.2017

11.12.2017

12.12.2017

13.12.2017

14.12.2017

15.12.2017

16.12.2017

17.12.2017

18.12.2017

19.12.2017

20.12.2017

21.12.2017

22.12.2017

23.12.2017

24.12.2017

25.12.2017

26.12.2017

27.12.2017

28.12.2017

29.12.2017

30.12.2017

31.12.2017

- УДОБНЫЙ АРХИВ НОМЕРОВ ЗА ВСЕ ГОДЫ ВЫПУСКА ЖУРНАЛА (С 2002 ГОДА)
- АКТУАЛЬНЫЕ НОВОСТИ ФАРМРЫНКА
- ВОЗМОЖНОСТЬ ПОДПИСАТЬСЯ НА ЭЛЕКТРОННУЮ ВЕРСИЮ СВЕЖЕГО НОМЕРА (ДОСТУП ИЗ ЛИЧНОГО КАБИНЕТА)

Заполнив форму заказа на подписку на сайте, вы получите скидку **10%** на любой подписной комплект

105082,  
Москва, ул. Бакунинская, 71, стр. 10.  
Тел.: 8 495 780 3425  
Факс: 8 495 780 3436  
remedium@remedium.ru