

Сучасні рекомендації щодо діагностики та лікування захворювань артерій нижніх кінцівок у практиці сімейного лікаря (огляд літератури)

О.Б. Волошина

Одеський національний медичний університет МОЗ України

Метою огляду є аналіз сучасних світових досягнень у діагностиці та лікуванні захворювань артерій нижніх кінцівок (ЗАНК) у клінічній практиці. На підставі аналізу даних літератури зроблено огляд плацебо-контрольованих рандомізованих клінічних досліджень, результати яких увійшли до сучасних Європейських та Американських рекомендацій з діагностики та лікування ЗАНК. Зважаючи на те, що наявність ЗАНК суттєво підвищує ризик серцево-судинних ускладнень, сучасні міжнародні керівництва рекомендують саме сімейним лікарям первинної ланки здійснювати скринінг на наявність патології НК, вимірюючи гомілково-плечовий індекс (рівень рекомендацій AI).

Результати багатьох плацебо-контрольованих рандомізованих клінічних досліджень свідчать, що цілостазол набагато ефективніше за пентоксифілін та інші препарати зменшує клінічні прояви порушень артеріального кровообігу у НК, збільшує максимальну та безболісну дистанцію ходьби і покращує якість життя у хворих на ЗАНК. На підставі цього в останній рекомендації 2016 року експерти АНА/ACC (Американської Асоціації серця/Американського Коледжу Кардіологів) серед усіх препаратів для консервативного лікування ЗАНК включили тільки цілостазол для лікування патології периферійних артерій (рівень рекомендацій AI).

Ключові слова: захворювання артерій нижніх кінцівок, діагностика, лікування, цілостазол, сімейна медицина.

Частота захворювань артерій нижніх кінцівок (ЗАНК) становить біля 3% у пацієнтів до 40 років і понад 6% у хворих похилого віку [1].

За даними популяційного дослідження, що проводилось у Швеції, поширеність ураження артерій нижніх кінцівок у людей віком 60–90 років становила 18%, а переміжної кульгавості – 7% [7]. В одній третині пацієнтів клінічні симптоми були відсутні. Поширеність критичної ішемії кінцівок була значно нижче – 0,4% [7]. Розрахункова щорічна частота розвитку критичної ішемії кінцівок варіюється від 500 до 1000 випадків на 1 млн населення; вона вища у пацієнтів з цукровим діабетом (ЦД).

Клінічні прояви атеросклерозу периферійних артерій як у вітчизняній, так і у закордонній літературі найчастіше позначають, як: хвороба периферійних артерій (Peripheral Arterial Disease) [1–3], хвороба артерій нижніх кінцівок (Low Extremities Arterial Disease) [2], переміжна кульгавість (intermittent claudication) [4], облітеруючий атеросклероз артерій (arteriosclerosis obliterans) [5], хвороби периферійних судин peripheral artery diseases: upper and lower extremity arteries [2], ішемія кінцівок та ін. Проте, незважаючи на наявність великої кількості синонімів, для позначення цієї патології в X-МКХ ураження периферійних артерій позначається як атеросклероз артерій кінцівок з шифром I 70.2. Оскільки в останньому керівництві Європейської асоціації кардіологів захворювання, що пов'язане

з ураженням артерій, позначається як захворювання артерій нижніх кінцівок (Low Extremities Arterial Disease) [2], надалі у даному огляді це захворювання буде позначено як ЗАНК.

Клінічні прояви патології артерій нижніх кінцівок – це втома, дискомфорт, біль або судоми у м'язах нижніх кінцівок у відповідь на фізичні навантаження, які зникають протягом 10 хв відпочинку [44].

Наявність ЗАНК суттєво підвищує ризик серцево-судинних ускладнень [4]. Зокрема N. Diehm та співавтори [4] опублікували результати контрольованого проспективного обсерваційного дослідження, що стосувалось 6880 пацієнтів віком понад 65 років, які спостерігалися протягом 3 років 344 лікарями первинної ланки. Були проаналізовані показники смертності та комбінованої кінцевої точки смерті і важких судинних подій. Автори встановили, що пацієнти з гомілково-плечовим індексом (ГПІ) нижче за 0,9, тобто хворі на ЗАНК мали суттєво підвищений ризик передчасної смерті і серйозних серцево-судинних подій. Автори рекомендують здійснювати ранній скринінг ЗАНК, визначати ГПІ і застосовувати адекватні заходи вторинної профілактики для пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями (ССЗ) саме первинній ланці сімейних лікарів. Це пояснюється наявністю поліорганного атеросклерозу і великою частотою супутніх ССЗ. Встановлено, що у пацієнтів з переміжною кульгавістю, у 90% була діагностована ІХС за даними ангіографії коронарних артерій [6].

Фактори ризику захворювань периферійних артерій подібні до ішемічної хвороби серця (ІХС) та атеросклерозу в цілому. До традиційних факторів ризику належать: куріння, дисліпідемія, ЦД і артеріальна гіпертензія (АГ) [7]. У декількох епідеміологічних дослідженнях встановлена важлива роль куріння в розвитку ЗАНК, при цьому виявлено прямий зв'язок з інтенсивністю куріння [13].

Куріння вважають більш потужним фактором ризику ЗАНК порівняно із значущістю цього фактора ризику при коронарному атеросклерозі. Зокрема, I.O. Ingolfsson та співавтори [14] встановили, що припинення куріння асоціюється зі швидким зниженням частоти розвитку переміжної кульгавості, яка через один рік подібна до такої, як і у тих, хто не палить.

ЦД – це фактор ризику, який має особливе значення у розвитку атеросклерозу артерій нижніх кінцівок. Ступінь ризику залежить від тривалості і тяжкості ЦД [15].

У більшості епідеміологічних досліджень встановлено, що високі рівні загального холестерину (ЗХС) і низькі рівні холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ) були незалежними факторами ризику ЗАНК. В американському дослідженні Physicians Health Study ураження периферійних артерій атеросклерозом найтісніше асоціювалося з коефіцієнтом «ЗХ/ХС ЛПВЩ» [16].

Наявність АГ збільшує відносний ризик ЗАНК у 2,8 разу [17]. У Роттердамському дослідженні зазначено, що низький

ГПІ (менше за 0,90), асоціювався з підвищеним систолічним та діастолічним артеріальним тиском (АТ) [18].

Експерти ESC (Європейського Товариства Кардіологів – ЄТК) підкреслюють, що анамнез – це ключовий компонент дослідження при патології артеріальних судин [2]. Рекомендують під час збору анамнезу виявляти симптоми ураження різних судин, враховувати сімейний анамнез серцево-судинних захворювань, наявність стенокардії, АГ, ЦД, симптомів, що виникають при ходьбі (наприклад, стомлюваність, судоми або біль у сідницях, стегнах, гомілкях або стопах), особливо якщо вони швидко проходять у спокої, а також будь-який біль у гомілкях або стопах, який змінюється в положенні стоячи або лежачи. Особливу увагу слід звертати на будь-які минулі або стійкі неврологічні симптоми. Експерти зауважують, що у багатьох пацієнтів, навіть з важким стенозом, симптоми можуть бути відсутніми або атипичними [2].

Для встановлення діагнозу ЗАНК важливе значення може мати анкета – опитувальник Единбурга (Edinburgh Claudication Questionnaire) – стандартизований метод оцінювання симптомів для діагностики переміжної кульгавості, який має 80–90% чутливості і 95% – специфічності [2, 39]. В анкеті враховується наявність та локалізація болю у ногах, його інтенсивність, залежність від ходьби тощо.

Об'єктивне обстеження пацієнтів включає вимірювання артеріального тиску на обох руках з оцінкою різниці АТ, аускультацию і пальпацію артерій шиї, черевної порожнини на різних рівнях, стегнових, підколінних артеріях, артеріях тилу стопи і на задніх тібіальних артеріях. Слід також звертати увагу на додаткові ознаки ураження артерій нижніх кінцівок, зокрема, випадання волосся на гомілкях, зміна кольору і цілісності шкіри, наявність виразок [2, 19].

Прогностичне значення можуть мати і інші клінічні прояви, такі, як шум над проекцією стегнової артерії, різниця пульсу на судинах нижніх кінцівок або різниця АТ на двох руках або гомілкях. Усі ці симптоми можуть відображати субклінічне ураження артерій [20].

Сучасні міжнародні консенсуси експертів з проблеми діагностики ЗАНК [2, 21, 24] рекомендують обов'язково визначати і моніторувати ГПІ. Рекомендовано в офісі лікаря, насамперед сімейного лікаря, вимірювати систолічний артеріальний тиск (САТ) на плечових і гомілкових артеріях. При цьому ГПІ визначають, поділивши рівень САТ на гомілці на рівень САТ на плечі з відповідної сторони [24].

Більше того, сучасні міжнародні керівництва рекомендують у первинній ланці здійснювати скринінг на наявність патології НКЮ вимірюючи ГПІ [2, 4]. Встановлено, що пацієнти з ГПІ нижче за 0,9, мали суттєво підвищений ризик передчасної смерті і серйозних серцево-судинних подій [4]. Автори рекомендують здійснювати ранній скринінг ЗАНК, визначати ГПІ і застосовувати адекватні заходи вторинної профілактики для пацієнтів з високим ризиком ССЗ саме у первинній ланці сімейними лікарями [22–24].

При субклінічних проявах ЗАНК у хворих, які мають нормальне або прикордонне значення ГПІ у спокої, експерти рекомендують вимірювання ГПІ після фізичного навантаження. Пацієнта просять ходити (краще на біговій доріжці зі швидкістю її руху у 3,2 км/год при 10–20° схилі) до появи болю у кінцівках або кульгавості під час ходьби. Зниження ГПІ після фізичного навантаження може виявитися особливо корисним, коли ГПІ є нормальним, але є клінічні підозри на ЗАНК [25].

У деяких пацієнтів зниження ГПІ може бути пов'язане з жорсткістю (кальцинозом) артерій, що часто спостерігається за наявності ЦД, хронічної ниркової недостатності, а також у людей літнього віку. Незважаючи на це, експерти вважають, що зменшення ГПІ у більшості пацієнтів пов'язане саме з наявністю ЗАНК [26, 27, 29–32].

Дуплексне сканування артерій (ДСА) на сьогодні широко доступне в багатьох країнах світу, а також і в Україні для скринінгу і діагностики уражень судин. За наявності симптомів, змін ГПІ, виміряних в офісі лікаря, доцільно призначити й дуплексне сканування артерій (ДСА) верхніх і нижніх кінцівок з подальшим розрахунком ГПІ. ДСА дозволяє вивити не тільки локалізацію ураження судин, але й визначити ступінь тяжкості цих уражень [33].

Комп'ютерна томографічна ангиографія та магнітно-резонансна томографія – додаткові інформативні методи обстеження при ЗАНК, які дозволяють скоротити час обстеження, покращити візуалізацію судин і органів, підвищити точність обстеження порівняно до ДСА [34, 35].

Лабораторне обстеження головним чином спрямоване на виявлення основних факторів ризику ССЗ, зокрема, порушень обміну ліпідів, і корегування їхнього рівня згідно з Керівництвом ЄТК і Європейського товариства атеросклерозу з лікування дисліпідемій 2016 року [37].

Проте порівняно з хворими на ІХС, пацієнти із захворюваннями периферійних артерій найчастіше отримують недостатньо адекватне лікування [36]. Зокрема, проведений нещодавно мета-аналіз результатів 18 досліджень за участю більше за 10 000 пацієнтів, рівень холестерину у яких коливався від нормальних до підвищених значень, засвідчив, що проведення гіполіпідемічної терапії у пацієнтів з атеросклерозом артерій нижніх кінцівок призводить до зниження частоти розвитку ССЗ на 20%, що супроводжувалось зниженням смертності від усіх причин на 14% [38].

Загальні рекомендації ЄТК [39] з лікування дисліпідемій при ЗАНК включають зміну способу життя, відмову від куріння, щоденну ходьбу (30 хв/день), нормалізацію маси тіла ($IMT \leq 25 \text{ кг/м}^2$). Застосування гіполіпідемічної терапії суттєво зменшує ризик серцево-судинних ускладнень при ЗАНК; зокрема дослідження свідчать, що статини знижують ризик смертності від серцево-судинних подій та інсульту у пацієнтів із ЗАНК з ІХС та без її наявності. У клінічному дослідженні, яке тривало 5 років, взяли участь 6748 хворих на ЗАНК. Було встановлено, що при застосуванні симвастатину спостерігається значне зниження (на 19%) основних серцево-судинних подій незалежно від віку, статі або вихідного рівня ліпідів у сироватці крові [43].

Експерти констатують, що при лікуванні хворих на ЗАНК остаточне рішення щодо доцільності того або іншого плану лікування повинно прийматися після проведення міждисциплінарного обговорення, у тому числі і (залежно від певного осередку ураження) за участю фахівців за межами серцево-судинної та сімейної медицини, насамперед судинних хірургів, а також невропатологів, нефрологів або ендокринологів [1, 2].

Метою консервативного лікування у хворих на ЗАНК є зменшення симптомів, збільшення дистанції безболісної ходьби та покращання якості життя [1, 2].

Комплексне лікування хворих на ЗАНК має відбуватись на тлі нормалізації способу життя з використанням певних рекомендацій з харчування (протиатеросклеротична дієта), відмови від куріння та фізичних навантажень, зокрема, дозованої ходьби [1, 2, 41–43].

Як свідчать дані мета-аналізу, які стосувалися 1200 пацієнтів із стабільним болям у ногах, використання фізичних тренувань, застосування дозованої ходьби сприяли достовірному збільшенню дистанції безболісної ходьби на 50–200%. Покращення зазначали після тренувань протягом 2 років [40]. Проте у літературі наявні також дослідження щодо ефективності і менш коротких регулярних і інтенсивних тренувань в умовах медичного контролю [41].

Відмова від куріння є обов'язковою рекомендацією для пацієнтів із ЗАНК при кожному візиті до сімейного лікаря (рівень доказовості А1) [44]. Куріння є фактором ризику про-

гресування ЗАНК, при цьому немає значення – це звичайні сигарети або електронні [41, 42]. Дослідженнями доведено зменшення ризику серцево-судинних подій та прогресування ЗАНК у разі відмови від куріння [42, 44, 45]. Європейські рекомендації щодо профілактики ССЗ у клінічній практиці (2012 р.) на підставі мета-аналізу багатьох плацебо-контрольованих рандомізованих клінічних досліджень [45], зважаючи на те, що куріння є сильним та незалежним фактором ризику, як виникнення так і прогресування атеросклерозу різних локалізацій, рекомендують усім пацієнтам відмовитись від куріння (клас рекомендацій I B).

Серед антитромбоцитарних препаратів при лікуванні ЗАНК використовують ацетилсаліцилову кислоту (АСК), клопідогрель та цилостазол. Низькі дози аспірину (75–150 мг в день) були не менше ефективні, ніж вищі добові дози [44, 45]. Ефективність клопідогрелю порівняно з аспірином було вивчено у рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні CAPRIEU 6452 пацієнтів з ризиком ішемічного події [46]. У цьому дослідженні, де спостереження за пацієнтами тривало 1,9 року, річна сумарна частота судинної смерті, нефатальні інфаркти міокарду і інсульт у групі клопідогрелю та аспірину становили 3,7% і 4,9% відповідно, у групі подвійної антитромбоцитарної терапії – на 23,8% менше.

У мультицентровому дослідженні CHARISMA [47] (Cascob P.P. та співавтори, 2009) проаналізовано результати застосування подвійної антитромбоцитарної терапії (АСК + клопідогрел) порівняно до АСК + плацебо у 3096 пацієнтів, хворих на ЗАНК з ГПІ менше за 0,85, не встановлено переваг подвійної антитромбоцитарної терапії. Навпаки, у групі АСК встановлено менше випадків інфаркту міокарда порівняно з групою подвійної терапії (2,3% порівняно з 3,7%; $p=0,029$). Кількість госпіталізацій з приводу гострої ішемії судин кінцівок була аналогічною – 16,5% у групі монотерапії АСК порівняно з 20,1% ($p=0,011$) у групі з додаванням клопідогрелю [47].

Але доцільність застосування АСК у хворих із ЗАНК та ЦД останнім часом викликає сумніви. Зокрема, у клінічному дослідженні з подвійним плацебо-контролем POPADAD [48], в якому взяли участь 1276 хворих на ЦД 2-го типу, які мали ССЗ та ГПІ менше за 0,9, результати порівняння застосування АСК у поєднанні з антиоксидантною терапією або без неї порівняно до плацебо не виявили достовірної різниці між групами АСК та плацебо за кількістю серцево-судинних подій, інсульту, смерті та впливу на ГПІ.

Експерти Американської Асоціації Серця та Американської Колегії Кардіологів (АНА/АСС) в останньому керівництві щодо лікування ЗАНК зазначають, що якщо у хворих на ЗАНК є також і АГ, то таким пацієнтам необхідно обов'язково приймати антигіпертензивну терапію для зменшення ризику інфаркту міокарда, інсульту, серцевої недостатності та кардіоваскулярної смерті (рівень доказовості AI) [44]. При цьому експерти, посилаючись на останні дослідження, зауважують, що жодний з класів антигіпертензивних препаратів не має переваг у лікуванні АГ, поєднаній із ЗАНК і не зменшує симптоми патології периферійних судин [49]. Однак застосування будь-яких антигіпертензивних препаратів, навіть бета-блокаторів, не погіршує симптоми ЗАНК [50–52].

З другого боку, як свідчать дані літератури, застосування інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту або антагоністів рецепторів ангіотензину II може бути більш ефективним у зниженні ризику серцево-судинних подій у хворих на ЗАНК [49, 53–55].

Під час роботи з хворими з порушеннями артеріального кровообігу у нижніх кінцівках, в яких діагностований ЦД, сімейний лікар має координувати свою роботу з іншими спеціалістами, зокрема фахівцями серцево-судинної медицини, насамперед судинним хірургом, а також невропатологом, нефрологом або ендокринологом [1, 2, 44]. Це пов'язано перш

за все з тим, що ЦД є вагомим фактором ризику виникнення і прогресування ЗАНК [56]. Більше того, наявність ЦД є суттєвим фактором ризику виникнення серцево-судинних ускладнень у хворих з проявами ЗАНК, які включають прогресування ЗАНК, ампутації та смерть [57]. Контроль глікемії може сприяти зменшенню ризику ускладнень ЗАНК [58].

Основними фармакотерапевтичними засобами лікування ЗАНК є периферійні вазодилататори. Нещодавно експерти ЄТК [2] рекомендували цилостазол і нафтидрофурил. Проте в останніх рекомендаціях АНА/АСС 2016 року серед усіх препаратів для лікування ЗАНК залишено тільки один цилостазол [44].

Експерти АНА/АСС (2016 р.) наголошують, що цилостазол є ефективним препаратом у зменненні прояв ЗАНК та збільшенні дистанції безболісної ходьби (клас рекомендацій AI) [44].

Згідно до Кокранівського огляду, який охоплює 15 плацебо-контрольованих рандомізованих клінічних досліджень, в яких взяли участь 3718 пацієнтів, цилостазол зменшує прояви ЗАНК, але не впливає на серцево-судинну смертність [59]. При цьому цилостазол діє ефективніше, ніж плацебо та пентоксифілін [60]. У Кокранівському огляді на підставі аналізу 24 рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень за участі 3377 пацієнтів зроблено висновок про відсутність статистично вагомої різниці між групами пентоксифіліну та плацебо [61]. Саме тому пентоксифілін з 2016 року не рекомендований АНА/АСС для лікування ЗАНК [44].

Цилостазол (cilostazol) з успіхом застосовується у багатьох країнах світу [44], а з 2014 року – під назвою Плестазол у таблетках по 50 і 100 мг [62].

Цилостазол є селективним інгібітором фосфодіестерази третього типу у тромбоцитах, гладеньких м'язах судин, ендотеліальних клітинах [63].

У механізмі дії цилостазолу мають провідне значення два напрямки – пригнічення агрегації тромбоцитів і зменшення ризику тромбозу та вазодилатація за рахунок збільшення продукції окису азоту [63, 64]. Але цим не обмежуються позитивні ефекти цилостазолу. Деякі експериментальні роботи свідчать, що цилостазол має здатність гальмувати проліферацію гладком'язових клітин, підвищувати у крові рівень ліпопротеїдів високої щільності і зменшувати рівень тригліцеридів, а також сприяти ангіогенезу, збільшувати продукцію окису азоту та гальмувати запальні процеси [65].

У дослідженні Ногі [66] в експерименті на мишах, які були випадковим чином розподілені на дві групи і лікувалися цилостазолом або без нього, оцінювали щільність капілярів та інтенсивність фосфорилування ендотеліальної синтази оксиду азоту (eNOS). У мишей, які отримували цилостазол, спостерігали прискорену неоваскуляризацію після ішемічної хірургії передньої кінцівки на 14-й день післяопераційного періоду на основі лазерних доплерівських вимірів кровотоку (група лікування цилостазолом, $0,54 \pm 0,13$ проти $0,38 \pm 0,11$ контрольної групи; $p < 0,05$).

Щільність капілярів в ішемізованій задній кінцівці також була значно більшою у мишей, які отримували цилостазол, ніж у мишей контрольної групи (у групі, що пройшли лікування цилостазолом – $1,63 \pm 0,10$ проти $1,15 \pm 0,12$ контрольної групи; $p < 0,01$). Автори констатували, що цилостазол може сприяти неоваскуляризації у відповідь на ішемію тканин за допомогою eNOS-залежного механізму і може бути корисним для лікування ішемічних хвороб кінцівок.

В експериментальних дослідженнях на кролях встановлено, що цилостазол індукує вазодилатацію через активацію Ca^{2+} та K^{+} каналів у гладких м'язах клітин аорти [67].

Цилостазол довів свою клінічну ефективність у багатьох рандомізованих плацебо-контрольованих клінічних дослідженнях [44, 45].

Цилостазол дозозалежно збільшує дистанцію безболісної ходьби і зменшує клінічні прояви порушення кровообігу у нижніх кінцівках. Зокрема, у багатоцентровому рандомізованому подвійному плацебо-контрольованому дослідженні, у якому взяли участь 663 хворих на ЗАНК, встановлено, що через 6 міс застосування цилостазолу у дозі 200 мг на добу спостерігалось збільшення дистанції ходьби на 51%, а в групі, в якій пацієнти приймали плацебо 100 мг на добу – на 38% більше, ніж плацебо [68]. Дистанція безболісної ходьби збільшилась навіть більше – на 59% та 48% відповідно ($p < 0,001$).

Клінічна ефективність цилостазолу підтверджена також об'єктивними тестами з фізичним навантаженням. Зокрема, J.G. Regensteiner et al співавтори [69] проаналізували результати 6 плацебо-контрольованих рандомізованих клінічних досліджень, в яких взяли участь 749 пацієнтів з проявами переміжної кульгавості, в яких вивчали вплив цилостазолу порівняно з плацебо. Автори зробили висновок, що через 12–24 міс лікування з використанням цилостазолу за даними безперервного тредміл-тесту максимальна дистанція ходьби збільшилась на 76%, а в групі плацебо – лише на 20%. За даними ступінчастого тредміл-тесту у 895 хворих на ЗАНК максимальна дистанція ходьби під впливом цилостазолу збільшилась на 40%, а в групі плацебо – вдвічі менше (на 20%; $p < 0,05$). Автори також зробили висновок, що цилостазол у добовій дозі 200 мг достовірно збільшував дистанцію як максимальної ходьби, так і безболісної. Клінічні ефекти застосування цилостазолу починали проявлятися у більшості хворих через 4 тиж від початку лікування, а результати його тривалого використання за даними цього мета-аналізу свідчать про доцільність проведення 12–24 тижневого курсу лікування у хворих на ЗАНК.

Цилостазол набагато ефективніший за пентоксифілін та інші препарати, він зменшує клінічні прояви порушення артеріального кровообігу у нижніх кінцівках і покращує якість життя у хворих на ЗАНК. Зокрема, у плацебо-контрольованому клінічному дослідженні, в якому було обстежено 922 пацієнтів з клінічними проявами ЗАНК, встановлено, що через 24 міс від початку застосування цилостазолу спостерігалось збільшення максимальної дистанції ходьби у середньому до 107 м (збільшення на 54% від вихідного рівня; $p < 0,001$), при застосуванні пентоксифіліну – вдвічі менше – до 64 м (збільшення на 30%; $p < 0,05$), а в групі плацебо навіть краще, ніж в групі пентоксифіліну – на 72 м (збільшення на 34%; $p < 0,05$) [60]. Виявлялось також, що застосування цилостазолу має і економічні переваги порівняно до пентоксифіліну, про що свідчать дослідження вчених США J.A. Тjon [70] та Великої Британії [71].

Властивості цилостазолу як препарату з антитромбоцитарними ефектами, доведено як в експериментальних, так і в багатьох рандомізованих плацебо-контрольованих дослідженнях. Зокрема, у рандомізованому перехресному дослідженні з подвійним плацебо-контролем було порівняно інгібіцію агрегації тромбоцитів при застосуванні АСК, цилостазолу та тиклопідину *in vivo* [72]. Виявлено, що цилостазол та тиклопідин суттєво інгібують агрегацію тромбоцитів, індуковану АДФ.

Тестуванням декількох діапазонів Дункана для порівняння ефектів агрегації тромбоцитів цими трьома препаратами доведено, що: цилостазол ефективніший за АСК; тиклопідин при інгібуванні АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів і більш ефективний, ніж тиклопідин та АСК, та більший, ніж тиклопідин при інгібуванні індукованої арахідоною кислотою агрегації тромбоцитів. Автори вважають, що цилостазол перевершує АСК і тиклопідин в інгібуванні агрегації тромбоцитів *ex vivo*.

Застосування цилостазолу при вазоспастичній стенокардії виявилось ефективнішим, ніж монотерапія амлодипіном [73]. У період з жовтня 2011 року по липень 2012 року 50 пацієнтам з підтвердженими ВСА і стенокардією ≥ 1 на тиждень, незважаючи на терапію амлодипіном (5 мг/добу), було випадково при-

значено вживання або цилостазолу (до 200 мг/добу), або плацебо протягом 4 тиж. Усім пацієнтам давали щоденники, щоб записати частоту та тяжкість болю у грудях (0–10 класів). Первинною кінцевою точкою було відносне зменшення щотижня частоти болю в грудях. Базова характеристика була подібною між двома групами. Серед 49 пацієнтів із оцінкою (25 у групі цилостазолу та 24 у групі плацебо) первинна кінцева точка була значно більшою у групі цилостазолу порівняно з групою плацебо ($-66,5 \pm 88,6\%$ проти $-17,6 \pm 140,1\%$ відповідно; $p = 0,009$). Вторинні кінцеві точки, включаючи зміну частоти болю в грудях ($-3,7 \pm 0,5$ порівняно з $-1,9 \pm 0,6$, відповідно; $p = 0,029$), зміна шкали тяжкості болю в грудях ($-2,8 \pm 0,4$ проти $-1,1 \pm 0,4$ відповідно; $p = 0,003$), а частка пацієнтів без больових синдромів у грудях (76,0% проти 33,3%, відповідно; $p = 0,003$) також сприяла переважно цилостазолу. Головний біль був найбільш поширеним побічним ефектом в обох групах (40,0% проти 20,8% відповідно; $p = 0,217$). Автори зробили висновок, що цилостазол є ефективним у терапії для пацієнтів з вазоспастичною стенокардією, яка не контролюється традиційною терапією амлодипіном. При цьому цилостазол не має серйозних побічних ефектів.

Застосування цилостазолу зменшує потребу у повторних хірургічних втручаннях. Так, S.N. Friedland та співавтори [74] проаналізували 12 рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень, результати яких увійшли до Кокранівської бібліотеки, EMBASE, MEDLINE і містять результати застосування антитромботичних засобів з цилостазолом або без нього у пацієнтів, яким було здійснено стентування коронарних артерій. Автори зробили висновок, що застосування цилостазолу на тлі подвійної антитромбоцитарної терапії протягом 12 міс зменшує частоту рестенозів і потребу у повторних хірургічних втручаннях у цього контингенту пацієнтів без достовірного збільшення побічних ефектів терапії.

Цилостазол достовірно зменшує ризик повторного інсульту [75]. У дослідженні, в якому взяли участь 1052 пацієнтів з ішемічним інсультом в анамнезі (526 осіб отримували цилостазол, 526 – плацебо), було доведено, що лікування цилостазолом значно зменшувало відносний ризик (41,7%; довірчий інтервал [КІ], 9,2% до 62,5%) при рецидиві інфаркту мозку у порівнянні з плацебо ($p = 0,0150$). Жодних клінічно значущих побічних реакцій цилостазолу не виявлено. Довготривале введення цилостазолу було ефективним та безпечним при вторинній профілактиці інфаркту мозку.

Цилостазол добре сполучається з гіполіпемічними препаратами, зокрема зі статинами. Так, S. Manickavasagam та співавтори (2007) на тваринах з експериментальним атеросклерозом моделювали інфаркт міокарду, а потім здійснювали лікування аторвастатином або комбінацією цилостазолу з аторвастатином. Встановлено, що у групі, в якій тваринам додатково застосовували цилостазол, збільшувалась продукція окису азоту і зменшувались розміри зони ішемії [76].

Призначення цилостазолу хворим на АГ, поєднану з ЦД, супроводжувалось зниженням вмісту С-реактивного білка на 24%, а маломолекулярного діальдегіду – на 18% (в обох випадках $p < 0,001$) вже через 1 міс від початку лікування досліджень, що свідчило про зменшення прояв оксидативного стресу [65].

Під час призначення цилостазолу необхідно враховувати такі побічні ефекти, як головний біль, діарею, серцебиття, тому що це може зумовити відмову від його вживання [77]. В одному з досліджень, яке тривало протягом двох років, 77 пацієнтам призначали цилостазол як початкове лікування для терапії переміжної кульгавості. Через 3 міс 69 (90%) пацієнтів продовжували лікування. Із загальної групи 58% пацієнтів (73% пацієнтів) повідомили про зменшення симптомів кульгавості, 4% пацієнтів – про припинення куріння та 7% – про регулярні фізичні вправи [77]. Проте загальна кількість побічних явищ у цілому співставна з іншими пери-

Cilostazol

Лікування симптомів захворювань периферичних артерій

Лікування переміжної*
кульгавості

Профілактика рестенозів**
при стентуванні

Профілактика рецидивів***
перенесеного інсульту



КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД

Якість без компромісів!

www.vitamin.com.ua

* TASC II (2 римск.) Norgren L., Hiatt W.R., Dormandy J.A. et al. On behalf of the TASC II Working group. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II) // J Vasc Surg. – 2007. – Suppl. 1. – P.5-67

**CREST: Schleinitz MD, Olkin L., Heidenreich PA Cilostazol, clopidogrel or ticlopidine to prevent sub-acute stent thrombosis: a meta-analysis of randomized trials. Am Heart J 2004; 148: 990-997.

***CSPS 2: Shinohara Yu., Katayama Ya. et al. Cilostazol for prevention of secondary stroke (CSPS 2): an aspirin-controlled, double-blind, randomized non-inferiority trial. The Lancet Neurology, Vol 8, Issue 10, Page 959-968.

ферійними вазодилаторами, наприклад, з пентоксифіліном. Зокрема наведено, що кількість побічних явищ при застосуванні пентоксифіліну така сама (26%), як і при застосуванні цилостазолу (27%), а при застосуванні плацебо – 16%, при цьому ефективність пентоксифіліну дорівнювала ефекту плацебо [78].

Аналіз чотирьох досліджень свідчить, що не було суттєвої відмінності щодо частоти інфаркту міокарда, інсульту чи смерті у групах ЦС та плацебо [79]. Проте у двох дослідженнях констатовано, що число кардіоваскулярних подій та смертності у групі пацієнтів, які отримували цилостазол у добовій дозі 200 мг, було на 7% нижче, а в групі із застосуванням цилостазолу у дозі 100 мг – на 6% нижче, ніж у групі плацебо. Відносно частими, але не серйозними побічними ефектами при вживанні цилостазолу за рахунок судиннорозширювального ефекту можуть бути головний біль та розлади моторики травного тракту.

Довгострокове рандомізоване плацебо-контрольоване дослідження щодо безпечності цилостазолу було проведене на 1439 пацієнтах у США [80]. Як первинна кінцева точка розглядалась смертність, яка виявилась значно нижчою ніж очікувалось і це дозволило вже через 3 роки припинити дослідження: у групі цилостазолу зареєстровано 49 смертей (12 з них – кардіоваскулярного походження), а в групі плацебо – 52 смерті (13 з них – кардіоваскулярного походження). Загалом кількість кардіоваскулярних подій (інфаркти міокарда, інсульту) у цьому дослідженні була суттєво меншою у пацієнтів, які застосовували цилостазол: 135 осіб у групі проти 153 – у групі плацебо.

Високу безпечність лікування ЦС зазначили також N.J. Leerer та співавтори [81]. Дослідниками було здійснено аналіз лікування 1,8 млн пацієнтів клінічної електронної бази Стенфорду, з яких вибрали групу 232 хворих, які вживали цилостазол з метою лікування ЗАНК і порівняли їх із групою 1160 хворих, яких лікували без цього препарату. Спостереження за обома групами протягом 4,2 року не виявило

взаємозв'язку між застосуванням цилостазолу та великими кардіоваскулярними ускладненнями.

Цилостазол (cilostazol) з успіхом застосовується у багатьох країнах світу [44], а з 2014 року під назвою «Плестазол» випускається ПАТ «Київський вітамінний завод» у таблетках – по 50 і 100 мг [62]. Наявність таблеток з різним вмістом цилостазолу дозволяє поступово титрувати дози, зменшуючи вірогідність появи побічних явищ та збільшуючи прихильність пацієнтів до лікування. Відомі вчені з Національного інституту хірургії і трансплантології ім. А.А. Шалімова НАМН України продемонстрували ефективність препарату Плестазол у хворих на ЗАНК, які перенесли реконструктивні операції [82].

Отже, аналіз сучасних рекомендацій щодо діагностики та лікування патології периферійних артерій дозволяє зробити такі висновки:

1. Наявність ЗАНК суттєво підвищує ризик серцево-судинних ускладнень (клас рекомендацій AI).
2. Сучасні міжнародні керівництва рекомендують саме сімейним лікарям первинної ланки здійснювати скринінг на наявність патології НК, вимірюючи ГПП (клас рекомендацій AI).
3. Під час лікування хворих з порушеннями артеріального кровообігу у нижніх кінцівках, які мають цукровий діабет, сімейний лікар повинен координувати свою роботу з іншими спеціалістами, зокрема фахівцями серцево-судинної медицини, насамперед судинним хірургом, а також невропатологом, нефрологом або ендокринологом.
4. Цилостазол набагато ефективніше за пентоксифілін та інші препарати зменшує клінічні прояви порушення артеріального кровообігу у нижніх кінцівках, збільшує максимальну та безболісну дистанцію ходьби і покращує якість життя у хворих на ЗАНК
5. Грунтуючись на результатах великої кількості плацебо-контрольованих рандомізованих клінічних досліджень експерти АНА/ACC (2016) включили для лікування ЗАНК тільки цилостазол (клас рекомендацій AI).

Современные рекомендации по диагностике и лечению заболеваний артерий нижних конечностей в практике семейного врача (обзор литературы)

Е.Б. Волошина

Целью этого обзора является анализ современных мировых достижений в диагностике и лечении заболеваний артерий нижних конечностей (ЗАНК) в клинической практике. На основании анализа данных литературы проведен обзор плацебо-контролируемых рандомизированных клинических исследований, результаты которых вошли в современные Европейские и Американские рекомендации по диагностике и лечению ЗАНК. Учитывая то, что наличие ЗАНК существенно повышает риск сердечно-сосудистых осложнений, современные международные руководства рекомендуют именно семейным врачам первичного звена осуществлять скрининг на наличие патологии нижних конечностей, измеряя лодыжечно-плечевой индекс (уровень рекомендаций AI).

Результаты многих плацебо-контролируемых рандомизированных клинических исследований свидетельствуют, что цилостазол гораздо эффективнее, чем пентоксифиллин и другие препараты уменьшает клинические проявления нарушения артериального кровообращения в нижних конечностях, увеличивает максимальную и безболезненную дистанцию ходьбы, улучшает качество жизни у больных с ЗАНК. На основании этого в последних рекомендациях 2016 года эксперты АНА/ACC (Американской Ассоциации сердца/Американского Колледжа Кардиологов) среди всех препаратов для консервативного лечения ЗАНК включили только цилостазол для лечения патологии периферических артерий (уровень рекомендаций AI).

Ключевые слова: заболевания артерий нижних конечностей, диагностика, лечение, цилостазол, семейная медицина.

Modern recommendations on diagnostics and treatment of lower extremity arteries diseases in the family doctors practice (review of the literature)

E.B. Voloshyna

The aim of this review is to analyze current world achievements in the diagnosis and treatment of the lower extremity arteries diseases of (LEAD) in clinical practice. Based on the analysis of literature data, an overview of placebo-controlled randomized clinical trials was performed, the results of which were included in the current European and American guidelines for the diagnosis and treatment of lower limb arteries (LEAD). Given the fact that the presence of LEAD significantly increases the risk of cardiovascular complications, modern international guidelines recommend that family doctors in the primary link carry out screening for the presence of LEAD by measuring the tibial - brachial index (AI recommendations class).

The results of many placebo-controlled randomized clinical studies indicate that cystaseol is much more effective than pentoxifylline and other drugs, it reduces the clinical manifestations of arterial blood flow disorders in the lower limbs, increases the maximum and painless walking distance and improves the quality of life of patients with LEAD, based on the recommendations of the latest 2016 The experts of the ANA / ACC (American Heart Association / American College of Cardiology) among all the drugs for the treatment of LEAD included only Cetazol for treatment of pathology of peripheral arteries (class of recommendations AI).

Key words: lower extremity arteries diseases, diagnosis, treatment, cilostazol, family medicine

Сведения об авторе

Волошина Елена Борисовна – Одесский национальный медицинский университет МЗ Украины, 65082, г. Одесса, пер. Валиховский, 2. E-mail: office@odmu.edu.ua

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. TASC II Working Group. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). / L. oNrgren, W.R. Hiatt, J.A. Dormandy [et al.] // *J Vasc Surg* 2007; 45 (1suppl):S5–S67.
2. ESC Committee for Practice Guidelines. 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 Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) / M. Tendera, V. Aboyans, M.L. Bartelink [et al.] // *Eur Heart J* 2011;32:2851–2906.
3. Chronic critical limb ischemia: European experiences / N. Diehm, A. Silvestro, I. Baumgartner [et al.] // *J Cardiovasc Surg* 2009; 50:647–653.
4. Treatment of intermittent claudication with pentoxifylline and cilostazol / J.A.Tjon, L.E. Riemann E // *Am J Health Syst Pharm.* 2001 Mar 15; 58(6):485-93; quiz 494–6.
5. Platelet activation markers, microparticles and soluble adhesion molecules are elevated in patients with arteriosclerosis obliterans: therapeutic effects by cilostazol and potentiation by dipyridamole / S. Nomura, N. Inami, T. Iwasaka, Y. Liu // *Platelets.* 2004 May; 15(3):167–72.
6. ACC/ AHA 2005 Practice Guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic) / Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzler NR [et al.] // *Circulation* 2006;113: 463–654.
7. A populationbasedstudy of peripheral arterial disease prevalence with special focus on critical limb ischemia and sex differences / B. Sigvant, K. Wiberg-Hedman, D. Bergqvist [et al.] // *J Vasc Surg* 2007;45:1185–1191.
8. Peripheral arterial disease—epidemiological aspects / M.N. Criqui // *Vasc Med.* 2001; 6:3–7.
9. Novel risk factors for systemic atherosclerosis: a comparison of C-reactive protein, fibrinogen, homocysteine, lipoprotein(a), and standard cholesterol screening as predictors of peripheral arterial disease / P.M. Ridker, M.J. Stampfer, N. Rifai // *JAMA.* 2001; 285:2481–2485.
10. The prevalence of asymptomatic and unrecognized peripheral arterial occlusive disease / H.E. Stoffers, P.E. Rinkens, A.D. Kester [et al.] // *Int J Epidemiol.* 1996; 25:282–290.
11. Peripheral arterial disease in the elderly: the Rotterdam Study / W.T. Meijer, A.W. Hoes, D. Rutgers et al. // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1998;18:185-192.
12. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary: Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (Constituted by representatives of nine societies and by invitedexperts) / I.Graham, D. Atar, K. Borch-Johnsen // *Eur Heart J.* 2007;28:2375–2414.
13. Peripheral arterial disease—epidemiologicalaspects / M.N. Criqui // *Vasc Med.* 2001; 6:3–7.
14. A marked decline in the prevalence and incidence of intermittent claudication in Icelandic men1968–1986: a strong relationship to smoking and serum cholest-erol-the Reykjavik Study / I.O. Ingolfsson, G. Sigurdsson, H. Sigvaldason [et al.] // *J Clin Epidemiol.* 1994; 47:1237–1243.
15. Temporal trends in the incidence of intermittent claudication from 1950 to 1999 / J.M. Murabito, J.C. Evans, R.B. Sr D'Agostino [et al.] // *Am J Epidemiol.* 2005; 162:430–437.
16. Cardiovascular determinants of carotid artery disease. The Rotterdam Elderly Study / M.L. Bots, P.J. Bresslau, E. Briet [et al.] // *Hypertension.* 1992; 19:717–720.
17. Mathiesen E.B. Prevalence of and risk factors associated with carotid artery stenosis: the Tromso Study / E.B. Mathiesen, O. Joakimsen, K.N. Bonna // *Cerebrovasc. Dis.* 2001;12:44–51.
18. Distribution and correlates of sonographically detected carotid artery disease in the Cardiovascular Health Study. The CHS Collaborative Research Group / D.H. O'Leary, J.F. Polak, R.A. Kronmal [et al.] // *Stroke.* 1992; 23:1752–1760.
19. Настанова та клінічний протокол надання медичної допомоги «Артеріальна гіпертензія», затверджений Наказом МОЗ №384 від 24.05.2012. – К., 2012. – 108 с.
20. Prevalence of renovascular disease in the elderly: apopulation-basedstudy / K.J. Hansen, M.S. Edwards, T.E. Craven [et al.] // *J Vasc Surg.* 2002; 36:443–451.
21. Management of Patients With Peripheral Artery Disease (Compilation of 2005 and 2011 ACCF/AHA Guideline Recommendations): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines / J.L. Anderson, J.L. Halperin, N.M. Albert [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* 2013; 6:1555 – 1570.
22. Peripheral arterial disease and critical limb ischaemia: still poor outcomes and lack of guideline adherence / H.Reinecke, M. Unrath, E. Freisinger [et al.] // *Eur Heart J.* 2015; 36: 932 –938.
23. Chronic critical limb ischemia: European experiences / N. Diehm, A. Silvestro, I. Baumgartner [et al.] // *J Cardiovasc Surg.* 2009; 50:647 – 653.
24. The ankle–brachialindex and incident cardiovascular events in the MESA(Multi-EthnicStudy of Atherosclerosis) / M.H. Criqui, R.L. McClelland, M.M.McDermott [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* 2010; 56:1506–1512.
25. Limitation of the resting ankle–brachialindex in symptomatic patients with peripheral arterial disease / R. Stein, I. Hriljac, J.L. Halperin [et al.] // *Vasc Med.* 2006;11:29–33.
26. The association between elevated ankle systolic pressures and peripheral occlusive arterial disease in diabetic and nondiabetic subjects / V. Aboyans, E. Ho, J.O. Denenberg [et al.] // *J Vasc Surg.* 2008; 48:1197–1203.
27. A modified calculation of ankle–brachialpressure index is far more sensitive in the detection of peripheral arterial disease / F. Schroder, N. Diehm, S. Kareem [et al.] // *J Vasc Surg.* 2006; 44:531–536.
28. Further evolution of the ACC/AHA clinical practice guideline recommendation classification system: a report of the American College of Cardiology/ Halperin JL, Levine GN, Al-Khatib SM, et al. /American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2016;133:1426-1428.
29. AHA/ACC/HHS strategies to enhance application of clinical practice guidelines in patients with cardiovascular disease and comorbid conditions: from the American Heart Association, American College of Cardiology, and U.S. Department of Health and Human Services/ Arnett DK, Goodman RA, Halperin JL, et al./ *Circulation.* 2014;130:1662–1667.
30. Quality of the assessment of primary and secondary endpoints in claudication and critical leg ischemia trials / W.R. Hiatt, L. Cox, M. Greenwalt [et al.] // *Vasc Med.* 2005; 10:207–213.
31. Critical evaluation of stress testing in the diagnosis of peripheral vascular disease / K. Ouriel, A.E. McDonnell, C.E. Metz, C.R. Zarins // *Surgery.* 1982; 91:686 –693. JG
32. Exercise testing and exercise rehabilitation for patients with peripheral arterial disease: status in 1997 / A. Regensteiner, A. Gardner, W.R. Hiatt [et al.] // *Vasc Med.* 1997; 2:147–155.
33. Diagnosis of arterial disease of the lower extremities with duplex ultrasonography / M.J. Koelemay, D. den Hartog, M.N. Prins [et al.] // *Br J Surg.* 1996; 83:404–409.
34. Peripheral arterial disease: gadolinium-enhancedMR angiography versus color-guideddplexUS—meta-analysis / K. Visser, M.G. Hunink // *Radiology.* 2000; 216:67–77.
35. A systematic review of duplex ultrasound, magnetic resonance angiography and computed tomography angiography for the diagnosis and assessment of symptomatic, lower limb peripheral arterial disease / R. Collins, G. Cranny, J. Burch [et al.] // *Health T e c h n o l Assess.* 2007;11:iii–iv,xi–xiii,1–184.
36. Knowledge and attitudes regarding cardiovascular disease risk and prevention in patients with coronary or peripheral arterial disease / M.M. Mc Dermott, M.M. McDermott, A.L. Mandapat [et al.] // *Arch Intern Med.* 2003;163:2157–2162.
37. Lipid lowering for peripheral arterial disease of the lower limb / H.G. Maxwell, R.G. Jepson, J.F. Price, G.C. Leng // *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;4:CD000123.
38. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR) / A. L. Catapano, I. Graham, G. De Backer [et al.] // *Eur Heart J.* – 2016. – Vol. 37 (38). – P. 2999–3058.
39. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias / Z. Reiner, A. Catapano, G. De Backer [et al.] // *Eur Heart J.* 2011;32:1769–1818
40. Exercise for intermittent claudication / L. Watson, B. Ellis, G.C. Leng // *Cochrane Database Syst Rev.* 2008; 4:CD000990.
41. Influence of smoking on incidence and prevalence of peripheral arterial

- disease / E.M. Willigendael, J.A. Teijink, M/L. Bartelink [et al.] // J Vasc Surg. 2004;40:1158-65.
42. The contribution of tobacco use to high health care utilization and medical / S. Duval, K.H. Long, S.S. Roy [et al.] // J Am Coll Cardiol. 2015; 66:1566-74.
43. Heart Protection Study Collaborative Group. Randomized trial of the effects of cholesterol-lowering with simvastatin on peripheral vascular and other major vascular outcomes in 20,536 people with peripheral arterial disease and other high-risk conditions // J Vasc Surg. 2007;45:645-54.
44. 2016 AHA/ACC Guideline on the Management of Patients With Lower Extremity Peripheral Artery Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines/ M.D. Gerhard-Herman D, H.L. Gornik L, C. Barrett C [et al.] // J.Am.Col. Cardiol. 2017 Mar 21; 69(11):1465-1508.
45. The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts): European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012) / Joep Perk, Guy De Backer, Helmut Gohlke [et al.] // Eur Heart J. 2012;33:1635–1701.
46. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee // Lancet. 1996; 348: 1329–1339.
47. Patients with peripheral arterial disease in the CHARISMA trial / P.P. Cacoub, D.L. Bhatt, P.G. Steg PG [et al.] // Eur Heart J. 2009; 30:192–201.
48. The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial: factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease / J. Belch, A. MacCuish, L. Campbell [et al.] // BMJ. 2008; 337 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.a1840> (Published 16 October 2008)
49. Outcomes Among hypertensive patients with concomitant peripheral and coronary artery disease: findings from the INternational VErapamil-SR/Trandolapril STudy / A.A. Bavry, R.D. Anderson, Y. Gong [et al.] // Hypertension. 2010; 55:48-53.
50. Effect of nebivolol vs. hydrochlorothiazide on the walking capacity in hypertensive patients with intermittent claudication / C. Diehm, D. Pittrow, H. Lawall // J Hypertens. 2011; 29:1448-56.
51. Beta blockers for peripheral arterial disease / S.C. Paravastu, D.A. Mendonca, A. Da Silva // Cochrane Database Syst Rev. 2013; CD005508.
52. в-Blockers in patients with intermittent claudication and arterial hypertension: results from the nebivolol or metoprolol in arterial occlusive disease trial / C. Espinola-Klein, G. Weisser, A. Jagodzinski [et al.] // Hypertension. 2011; 58:148-54.
53. Characteristics and long-term follow-up of participants with peripheral arterial disease during ALLHAT / L.B. Piller, L.M. Simpson, S. Baraniuk [et al.] // J Gen Intern Med. 2014; 29:1475-83.
54. Outcomes in subgroups of hypertensive patients treated with regimens based on valsartan and amlodipine: an analysis of findings from the VALUE trial / A. Zanchetti, S. Julius, S. Kjeldsen [et al.] // J Hypertens. 2006; 24:2163- 8.
55. Impact of ramipril in patients with evidence of clinical or subclinical peripheral arterial disease / J. Ostergren, P. Sleight, G. Dagenais [et al.] // Eur Heart J. 2004;25:17-24.
56. Epidemiology of peripheral artery disease /M.H. Criqui, V. Abouans // Circ Res. 2015; 116:1509-26. 188.
- Resnick HE, Lindsay RS, McDermott MM, et al. Relationship of high and low ankle brachial index to allcause and cardiovascular disease mortality: the Strong Heart Study /Criqui MH, Aboyans V. // Circulation. 2004; 109:733-9.
57. Peripheral arterial disease in diabetic and nondiabetic patients: a comparison of severity and outcome / E.B. Jude, S.O. Oyibo, N. Chalmers [et al.] // Diabetes Care. 2001; 24:1433-7.
190. American Diabetes Association. Peripheral arterial disease in people with diabetes // Diabetes Care. 2003; 26:3333-41.
58. Association of elevated fasting glucose with lower patency and increased major adverse limb events among patients with diabetes undergoing infrapopliteal balloon angioplasty / S. Singh, E.J. Armstrong, W. Sherif, [et al.] // Vasc Med. 2014;19:307-14.
59. Cilostazol for intermittent claudication / R. Bedenis, M. Stewart, M. Cleanthis [et al.] // Cochrane Database Syst Rev. 2014; CD003748.
60. A comparison of cilostazol and pentoxifylline for treating intermittent claudication / D.L. Dawson, B.S. Cutler, W.R. Hiatt // Am J Med. 2000;109:523–30.
61. Pentoxifylline for intermittent claudication / K. Salhiyyah, E. Senanayake, M. Abdel-Hadi [et al.] // Cochrane Database Syst Rev. 2012; 1:CD005262.
62. Плектазол (Plestazol): Інструкція до медичного застосування; затверджено Наказом МОЗ України №67 від 23.01.2014 № UA/13438/01/01.
63. Effect of cilostazol on platelet aggregation and experimental thrombosis / H. Kimura, T. Tani, T. Kanbe, K. Watanabe //Arzneimittelforschung. 1985; 35:1144–9.
64. Activation of endothelial nitric oxide synthase by cilostazol via a cAMP/protein kinase A- and phosphatidylinositol 3-kinase/Akt-dependent mechanism / Hashimoto A., Miyakoda G., Hirose Y., Mori T. // Atherosclerosis. 2006 Dec; 189(2):350-7.
65. Cilostazol reduces inflammatory burden and oxidative stress in hypertensive type 2 diabetes mellitus patients / N.K. Agrawal, R. Maiti, D. Dash, B.L. Pandey // Pharmacol Res. 2007 Aug; 56(2):118-23.
66. Cilostazol Stimulates Revascularisation in Response to Ischaemia via an eNOS-Dependent Mechanism /A. Hori, R. Shibata, K. Morisaki [et al.] // Eur.J. of Vascular and Endovascular Surg, 2012, v.43, Issue 1, P.62-65.
67. Cilostazol induces vasodilation through the activation of Ca²⁺-activated K⁺ channels in aortic smooth muscle / Hongliang Li a , Da Hye Hong a , Youn Kyoung Son [et al.] // J.Vascular Pharm. 2015, V.70, 15-20.
68. A new pharmacological treatment for intermittent claudication: results of a randomized, multicenter trial / H.G. Beebe, D.L. Dawson, B.S. Cutler //Arch Intern Med. 1999 Sep 27; 159(17):2041-50.
69. Effect of cilostazol on treadmill walking, community-based walking ability, and health-related quality of life in patients with intermittent claudication due to peripheral arterial disease: meta-analysis of six randomized controlled trials / J.G. Regensteiner, J.E. Ware Jr, W.J. McCar, [et al.] // J Am Geriatr Soc. 2002 Dec; 50(12):1939-46.
70. Treatment of intermittent claudication with pentoxifylline and cilostazo / J.A. Tjon, L.E. Riemann // Am J Health Syst Pharm. 2001 Mar 15; 58(6):485-93; quiz 494-6.
71. Cost effectiveness of cilostazol compared with naftidrofuryl and pentoxifylline in the treatment of intermittent claudication in the UK / J.F.Guest, A.M. Davie, J.P. Clegg // Curr Med Res Opin. 2005 Jun; 21(6):817-26.
72. Comparison of the inhibitory effects of cilostazol, acetylsalicylic acid and ticlopidine on platelet functions ex vivo. Randomized, double-blind cross-over study / Y. Ikeda, M. Kikuchi, H. Murakami [et al.] // Arzneimittelforschung. 1987 May; 37(5):563-6.
73. A randomised, multicentre, double blind, placebo controlled trial to evaluate the efficacy and safety of cilostazol in patients with vasospastic angina / E.S. Shin, J.H. Lee, S.Y. Yoo [et al.] // Heart doi:10.1136/heartjnl-2014-305986.
74. Meta-analysis of randomized controlled trials on effect of cilostazol on restenosis rates and outcomes after percutaneous coronary intervention / S.N. Friedland, M.J. Eisenberg, A. Shimony // Am J Cardiol. 2012 May 15; 109(10):1397-404.
75. Cilostazol stroke prevention study: A placebo-controlled double-blind trial for secondary prevention of cerebral infarction / F. Gotoh, H. Tohgi, S. Hirai [et al.] // Stroke Cerebrovasc Dis. 2000 Jul-Aug;9(4):147-57. doi: 10.1053/jscd.2000.7216.
76. Thecardioprotective effect of a statin and cilostazol combination: relationship toAkt and endothelial nitric oxide synthase activation / S. Manickavasagam, Y. Ye, Y. Lin [et al.] // Cardiovasc Drugs Ther. 2007; 21:321e30.
77. Lee C. Effect of cilostazol prescribed in a pragmatic treatment program for intermittent claudication / C. Lee, P.R. Nelson // Vasc Endovascular Surg. 2014; 48:224-9.
78. Systematic review of the efficacy of cilostazol, naftidrofuryl oxalate and pentoxifylline for the treatment of intermittent claudication / J.W. Stevens, E. Simpson, S. Harnan [et al.] // Br J Surg. – 2012. – Vol.99, N12. – P.1630-1638.
79. Pratt C.M. Analysis of the cilostazol safety database / C.M. Pratt // Am J Cardiol. 2001; 87:28D–33D.
80. Hiatt WR. The US experience with cilostazol in treating intermittent claudication / W.R. Hiatt // Atheroscler Suppl. 2006; 6:21–31.
81. Practice-based evidence: profiling the safety of cilostazol by text-mining of clinical note/Leeper N.J., Bauer-Mehren A., Iyer S.V et al // PLoS One. 2013 May 23; 8(5):e63499.

Статья поступила в редакцию 22.09.17