Хирургия. Журнал имени Н.И. Пирогова
2019, №3, с. 98-103
https://doi.org/10.17116/hirurgia201903198

Pirogov Journal of Surgery
2019, №3, pp. 98-103
https://doi.org/10.17116/hirurgia201903198

Консервативное лечение хронической ишемии нижних конечностей в практике амбулаторного хирурга

© Член-корр. РАН А.В. ШАБУНИН[1], д.м.н. Д.В. МАТВЕЕВ[1], д.м.н. М.Р. КУЗНЕЦОВ[2], А.Д. МАТВЕЕВ[1]

[1]ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного медицинского образования» Минздрава России, Москва, Россия;
[2]ФГБОУ ВО «Российский национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Заболевания периферических артерий остаются одной из важнейших проблем хирургии. Большинство больных с хронической ишемией нижних конечностей являются пациентами амбулаторных хирургов общего профиля по причине недостаточной обеспеченности населения ангиохирургической помощью. Приводятся сведения о существующих методах корректировки факторов риска, лечебной физической культуры, а также о наиболее используемых в мире препаратах для лечения перемежающейся хромоты. Проанализированы данные об эффективности препаратов различных групп, их влияние на субъективные (дистанция безболевой ходьбы, максимально проходимая дистанция и т.п.) и объективные (лодыжечно-плечевой индекс) показатели, а также осложнения при их применении.

Ключевые слова: хроническая ишемия нижних конечностей, перемежающаяся хромота, консервативное лечение, факторы риска, ЛФК, пентоксифиллин, цилостазол, аспирин, клопидогрел, нафтидрофурил, простагландины, пропионил-L-карнитин, актовегин, сулодексид, VEGF165, неоваскулген.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Шабунин Алексей Васильевич — член-корр. РАН; https://orcid.org/0000-0002-0522-0681
Матвеев Дмитрий Валентинович — д.м.н.; https://orcid.org/0000-0003-2990-2035
Кузнецов Максим Робертович — д.м.н.; https://orcid.org/0000-0001-6926-6809
Матвеев Алексей Дмитриевич — e-mail: admatveev56@gmail.com; https://orcid.org/0000-0002-0430-2263
Автор, ответственный за переписку: **Матвеев Алексей Дмитриевич** — ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного медицинского образования» Минздрава России, Москва, Россия; e-mail: admatveev56@gmail.com

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Шабунин А.В., Матвеев Д.В., Кузнецов М.Р., Матвеев А.Д. Консервативное лечение хронической ишемии нижних конечностей в практике амбулаторного хирурга. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2019;3(1):98-103.
https://doi.org/10.17116/hirurgia201903198

Conservative treatment of chronic lower limb ischemia in ambulatory practice

A.V. SHABUNIN[1], D.V. MATVEEV[1], M.R. KUZNETSOV[2], A.D. MATVEEV[1]

[1]Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow, Russia;
[2]Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

ABSTRACT

Peripheral artery disease is still one of the most important surgical problems. General surgeons treat the majority of patients with chronic lower limb ischemia due to the lack of specialized surgical care. Current methods for risk factors adjustment, exercise therapy and the most common drugs for intermittent claudication management are reviewed in the article. The effect of these medicines on subjective (pain-free walking distance, maximal walking distance, etc.) and objective (ankle-brachial index) parameters and the incidence of complications are analyzed.

Keywords: chronic lower limb ischemia, intermittent claudication, conservative treatment, risk factors, exercise therapy, pentoxifylline, cilostazol, aspirin, clopidogrel, naftidrofuryl, prostaglandins, propionyl-L-carnitine, actovegin, sulodexide, VEGF165, neovasculgen.

INFORMATION OF AUTHORS:

Shabunin AV — https://orcid.org/0000-0002-0522-0681
Matveev DV — https://orcid.org/0000-0003-2990-2035
Kuznetsov MR — https://orcid.org/0000-0001-6926-6809
Matveev AD — https://orcid.org/0000-0002-0430-2263
Corresponding author: **Matveev AD** — Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow, Russia; e-mail: admatveev56@gmail.com; phone: 79152627300

TO CITE THIS ARTICLE:

Shabunin A.V., Matveev D.V., Kuznetsov M.R., Matveev A.D. Conservative treatment of chronic lower limb ischemia in ambulatory practice. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova*. 2019;3(1):98-103. (In Russ.).
https://doi.org/10.17116/hirurgia201903198

Хронические облитерирующие заболевания артерий нижних конечностей (ХОЗАНК) — одна из самых часто встречаемых сердечно-сосудистых заболеваний в популяции. Распространенность перемежающейся хромоты (ПХ) в зависимости от возраста варьирует от 0,9 до 7,0% с увеличением в старших возрастных группах: 1—5% у лиц моложе 50 лет, 10—14% среди людей в возрасте 50—70 лет (J. Dormandy и соавт., 1989; M. Criqui и соавт., 1992). Хирургические методы лечения ХОЗАНК продолжают стремительно развиваться, причем доля рентгенэндоваскулярных вмешательств постоянно растет. В России из-за недостаточного обеспечения населения специализированной ангиохирургической помощью получает ее лишь небольшая часть больных с хронической ишемией нижних конечностей (ХИНК). Большинство этих больных являются пациентами общих, и в первую очередь амбулаторных, хирургов. Первичное обращение за медицинской помощью происходит при появлении клиники ПХ, что соответствует IIA—IIB степени ишемии по классификации Покровского—Фонтейна и снижает качество жизни пациентов.

Следует также отметить высокую частоту (45—65 случаев на 100 тыс. населения, по данным Catalano, 1993) развития критической ишемии нижних конечностей (КИНК). Причиной этого является недостаточно высокая эффективность проводимой консервативной терапии и профилактики прогрессирования хронической артериальной недостаточности. В результате в течение 1-го года после установления диагноза КИНК большая ампутация конечности проводится в 25—30% случаев (Покровский, 2013). В течение 5 лет после выполнения первичной ампутации летальный исход наступает в 70% случаев (Рифель, 2009).

С учетом этих данных следует признать необходимость совершенствования консервативного элемента лечения пациентов с ХИНК. В частности, требуется внедрение современных методов лечения, развитие профилактики прогрессирования основного заболевания в условиях практики амбулаторного хирурга.

Современные методы нехирургического лечения хронической ишемии нижних конечностей

Коррекция факторов риска. Лечебная физическая культура

Основой консервативного лечения заболеваний периферических артерий являются мероприятия, направленные на коррекцию факторов риска (табакокурение, артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет, гиперлипидемия, гиперогомоцистеинемия), и лечебная физическая культура (ЛФК). По данным 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and treatment of Peripheral Arterial Diseases, In Collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS), основу лечения перемежающейся хромоты (ПХ) должен составлять отказ от курения совместно с ежедневными занятиями ЛФК (наилучший эффект показывает дозированная ходьба) [1].

До 80% пациентов с ХИНК — курильщики [2]. Отказ от курения может помочь предотвратить прогрессирование заболевания. Курение после шунтирующей операции увеличивает риск послеоперационного тромбоза шунта как минимум в 3 раза [3].

Помимо табакокурения, важную роль играет уровень холестерина в крови пациента. Все пациенты с заболеваниями периферических артерий должны получать статины независимо от уровня липопротеидов в крови. Это заключение основывается на Heart Protection Study (20 536 пациентов, из них у 6748 ХОЗАНК), в котором показано, что риск нарушений коронарного кровообращения в группе принимающих статины (симвастатин 40 мг) снижается на 22% по сравнению с группой плацебо [4]. Статины обязательно должны включаться в терапию ПХ (уровень доказательности IA). Помимо того, что липидоснижающая терапия достоверно уменьшает риск развития кардиальных осложнений, в нескольких метаанализах показано положительное влияние приема статинов на показатели дистанции безболевой ходьбы (ДБХ) и максимально проходимой дистанции (МПД) [5, 6].

У пациентов с заболеваниями периферических артерий также необходимо корригировать артериальную гипертонию. Целевыми цифрами АД являются 140/90 мм рт.ст., а при наличии у пациента сахарного диабета и хронической болезни почек или при возрасте менее 60 лет — 140/85 мм рт.ст. [1, 7]. Среди гипотензивных препаратов предпочтение следует отдавать блокаторам, рецепторам ангиотензина II и ингибиторам ангиотензинпревращающего фермента ввиду периферического вазодилатирующего эффекта данных препаратов. β-Блокаторы не входят в препараты первой линии для лечения АГ, они используются для профилактики инфаркта миокарда (ИМ), фибрилляции предсердий.

Одним из наиболее значимых факторов риска являются нарушения углеводного обмена в организме, а именно сахарный диабет. Пациенты с ХОЗАНК и сахарным диабетом нуждаются в обоснованном и комплексном лечении. В течение многих лет целевыми значениями гликированного гемоглобина считали 7% и ниже, однако в последнее время все больше склоняются к тому, что необходим индивидуальный подход к каждому пациенту [8].

Не последнюю роль в прогрессировании ишемии играет ожирение. Отмечается, что у пациентов с ХОЗАНК нормализация массы тела может потенциально увеличить ДБХ [9].

ЛФК является одним из наиболее эффективных методов лечения ПХ. По данным ESVS, дозированная ЛФК в обязательном порядке должна быть рекомендована пациентам с ХИНК (уровень доказательности IA). Проводились исследования, в которых ЛФК сравнивали с другими формами лечения. При сравнении с антитромбоцитарной терапией максимально проходимое время в группе ЛФК через 6 мес увеличилось на 86%, в то время как в группе приема антитромбоцитарных препаратов только на 38%. Различий показателей лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ) и пикового кровотока голени не обнаружено [10].

Медикаментозное лечение

Основой консервативной терапии сердечно-сосудистых заболеваний в целом и заболеваний периферических артерий в частности является прием антиагрегантов. Показано, что прием аспирина достоверно снижает риск ИМ, инсульта или смерти (уровень доказательности IA) (Antitrombotic Trialists' Collaboration, n=135 000). В группе пациентов с ХОЗАНК прием аспирина в различных дозировках снижал риск вышеуказанных событий на

22%. Согласно ESVS, пациенты с симптомным течением заболеваний периферических артерий должны получать антиагреганты (клопидогрел или аспирин) в течение длительного времени (уровень доказательности IA) [1]. Пока нельзя говорить о преимуществе двойной дезагрегантной терапии над монотерапией аспирином в качестве профилактики развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ХИНК ввиду недостатка информации [11]. В группе пациентов, получавших двойную дезагрегантную терапию, отмечено уменьшение частоты ИМ по сравнению с группой пациентов, получавших исключительно аспирин, однако также констатировано увеличение количества «больших», в том числе фатальных, кровотечений.

После вмешательств на сосудах нижних конечностей пациентам рекомендуется прием аспирина (уровень доказательности IA) [1]. По данным некоторых исследователей [1], вместо аспирина в качестве антиагреганта в терапии пациентов с ХИНК следует использовать клопидогрел, в частности в случаях непереносимости ацетилсалициловой кислоты (уровень доказательности IIB). По результатам исследования ECLID (n=13 885), в котором сравнивалась эффективность приема клопидогрела и тикагрелора в отношении развития сердечно-сосудистых осложнений и кровотечений, достоверных различий в исследуемых группах не получено [12]. Антагонисты GPIIb/IIIa-рецепторов (наиболее часто используется интегрилин) не показали значительной пользы у больных с атеросклерозом артерий нижних конечностей [13].

Одним из основных препаратов, купирующих ПХ, является пентоксифиллин. Это вазодилатирующий препарат с дополнительным антиагрегантным эффектом, в основном влияет на микроциркулярное русло. Антиагрегантный эффект вторичен, поэтому возможно назначение пентоксифиллина в комбинации с другими антиагрегантами, антитромбоцитарными препаратами [14]. Пентоксифиллин является препаратом первой линии не только на территории РФ, но и во многих странах мира: в США на протяжении многих лет пентоксифиллин был единственным препаратом для лечения заболеваний периферических артерий, одобренным FDA. Значительное количество исследований подтверждают положительное влияние пентоксифиллина на ДБХ и МПД [15].

Проведено множество исследований, где сравнивалась эффективность различных препаратов и методов лечения с терапией пентоксифиллином: при сравнении с ЛФК через 13 нед максимально проходимое время увеличилось в группе пентоксифиллина на 88% против 62% в группе ЛФК [16]. Илопрост показал результаты хуже пентоксифиллина [17], а при сравнении алпростадила с пентоксифиллином различия показателей МПД и ДБХ были незначительными [18]. При сравнении эффективности буфомедила, пентоксифиллина и нифедипина по результатам 90-дневного исследования сделан вывод, что наилучшим эффектом при лечении ПХ обладает нифедипин, затем пентоксифиллин и наименьшим — бифомедил [19]. При приеме пентоксифиллина у пациентов развивались диспептические явления, головная боль, фарингит, боль в конечностях. Но при этом в группах, принимающих плацебо, также отмечалось появление тех же жалоб, поэтому утверждать о прямой связи пентоксифиллина и указанных осложнений не следует.

В мировой практике одним из основных препаратов для лечения ПХ является цилостазол (торговое название «Плетал») — ингибитор фосфодиэстеразы-3, имеющий антитромбоцитарный и антиагрегантный эффект [20]. Помимо этого, цилостазол оказывает вазодилатирующее действие, положительно влияет на концентрацию триглицеридов и липидов высокой плотности [21]. Противопоказанием к приему цилостазола в первую очередь является наличие у пациента хронической сердечной недостаточности, печеночной и почечной недостаточности [21, 22]. Рекомендованная доза цилостазола при ПХ составляет 100 мг 2 раза в сутки, тем не менее проведено множество исследований с разными дозировками препарата. При приеме рекомендованной дозы цилостазола многие исследования показали неоспоримый положительный эффект на клинические проявления ХИНК [23—28]: среднее увеличение МПД по сравнению с плацебо-группой составило 43,11 м (от 18,27 до 67,9 м). Влияние на ЛПТ нельзя считать значительным: Dawson (2000) указал на среднее увеличение ЛПИ в группе цилостазола на 0,04, в то время как в плацебо-группе ЛПИ в среднем упал на 0,01.

В то же время существуют исследования, указывающие на отрицательное действие цилостазола: Otsuka Study 21-86-103 показало уменьшение МПД на 6,9 м при приеме цилостазола и увеличение на 30 м в группе плацебо (статистическое отклонение геометрической средней составило 0,83 в пользу плацебо). Отрицательные результаты показало и Otsuka Study 21-87-101. Напротив, Strandness (2002) и соавт. сравнили прием цилостазола 50 мг с плацебо и показали выраженный положительный эффект (увеличение ДБХ в группе цилостазола в среднем на 32 м по сравнению с группой плацебо) [23]. Прием цилостазола в дозе 150 мг 2 раза в сутки также оказывает положительный эффект (МПД в группе цилостазола увеличилась на 51,8 м по сравнению с группой плацебо) [28].

При сравнении цилостазола и пентоксифиллина получены неоднозначные результаты: в одних предпочтение отдавалось цилостазолу [29], в других разницы между эффективностью препаратов не выявлено [30].

Среди побочных эффектов при приеме цилостазола наиболее часто встречались головная боль, диарея, нарушения стула, головокружение, тахикардия, появление боли в конечности. Убедительных данных о влиянии цилостазола на смертность не получено.

Многообещающие результаты показывает применение нафтидрофурила. Этот препарат блокирует 5-HT_2-рецепторы, тем самым улучшая кровообращение в зоне ишемии и увеличивая продукцию АТФ. Помимо этого, следует отметить его вазодилатирующий эффект. На данный момент этот препарат занимает 52% рынка Великобритании.

В исследованиях [31, 32] получены данные о значительном положительном эффекте нафтидрофурила: ДБХ и МПД по сравнению с их значениями в группе плацебо увеличились на 49 и 60% соответственно. Нафтидрофурил показал лучшие результаты по сравнению с цилостазолом и пентоксифиллином при оценке ДБХ и МПД [33].

Для лечения ХИНК также используют аналоги простациклина (в частности, илопрост, простагландин I2). Илопрост обладает антиагрегантным свойством, помимо этого активирует фибринолиз, подавляет адгезию и

активацию тромбоцитов, а также адгезию и миграцию лейкоцитов после повреждения эндотелия. Вазодилатирующий эффект препарата проявляется на уровне венул и артериол. Несмотря на то что наиболее часто простагландины применяются для лечения критической ишемии, существуют исследования о влиянии препарата на ПХ: через 6 мес после начала исследования отмечено увеличение МПД на 7,7, 8,8 и 11,2% при приеме соответственно 50, 100 и 150 нг 2 раза в сутки по сравнению с изначальными показателями. Интересно, что в группе плацебо отмечено увеличение МПД на 3,3% по сравнению с исходными значениями. Среди побочных эффектов илопроста чаще всего отмечали головную боль (44—67% в зависимости от дозировки), также встречались случаи диареи, боли в конечности, расширения подкожных сосудов [16].

Помимо простагландинов I2, для лечения ХИНК используются простагландины Е1. В основном эта группа препаратов находит свое применение в лечении КИНК.

Считается, что использование биологически активных добавок (в частности, пропионил-L-карнитин) может оказывать положительное действие в качестве компонента терапии сердечно-сосудистых заболеваний. Главный эффект — антиоксидантный. Пропионил-L-карнитин отвечает за транспортировку жирных кислот через мембрану митохондрии. В [34] показано влияние этой биологически активной добавки именно на заболевания периферических артерий. В исследовании оценивали показатели максимально проходимого времени, а также время безболевой ходьбы. Данных о значимых различиях в изменении исследуемых показателей между группами лечения и плацебо, а также о серьезных осложнениях, ассоциированных с приемом препарата, не получено.

Актовегин — биологический препарат, используется в лечении атеросклероза. Препарат представляет собой комбинацию более 200 биоактивных молекул [35, 36], что было показано при помощи газовой и жидкостной хроматографии.

Одной из наиболее важных особенностей актовегина является его инсулиноподобное действие, что подтверждает значительный положительный эффект препарата у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа [37].

Актовегин защищает клетки печени, миокарда, нейроны от гипоксии, что помогает улучшать метаболизм на уровне клеток при ишемических повреждениях тканей, помимо этого, препарат снижает скорость апоптоза [38]. При нарушениях кровообращения в нижних конечностях актовегин оказывает стимулирующее действие на заживление ран [39].

Актовегин положительно влияет на микроциркуляцию ишемизированных тканей нижних конечностей и увеличивает их оксигенацию, что стимулирует репаративные процессы в пораженных конечностях [40].

Сулодексид (относится к группе гепариноидов) снижает агрегацию и адгезию тромбоцитов, а также участвует в стимуляции фибринолиза благодаря повышению высвобождения активаторов плазминогена из эндотелия. Исследования подтверждают положительный эффект сулодексида на клинику ПХ: ДБХ увеличилась на 95%, МДХ — на 70%, уровень фибриногена снизился на 15%. При этом не отмечено никаких серьезных осложнений, ассоциированных с приемом препарата [41].

Генетическую терапию как метод стимуляции ангиогенеза можно считать перспективным направлением развития терапии ХИНК. В настоящее время для лечения используют несколько факторов роста: эндотелия, плаценты, фибробластов, гепатоцитов и т.д.

Существует несколько способов введения факторов: внутримышечный, внутриартериальный, подкожный [42].

В некоторых исследованиях, посвященных генной терапии, для оценки эффекта лечения использован уровень вероятности ампутации конечности в сравнении со стандартным лечением. Отмечено положительное влияние проводимого лечения на этот показатель (14% против 30%) [43]. По вероятности летального исхода достоверных различий между контрольной и изучаемой группой не получено — 12 и 14% соответственно в течение 1 года, 9 и 12% — в течение 2 лет. Частота развития серьезных осложнений в группах также оказалась приблизительно одинаковой.

В других исследованиях [44—49] эффективность генной терапии оценивали по субъективным критериям (ДБХ, МПД, время безболевой ходьбы, максимально проходимое время). Если Deev (2015) указывает на увеличение ДБХ в исследуемой группе по сравнению с контрольной (на 151, 231 и 251 м через 6, 12 и 24 мес соответственно), то метаанализ проведенных исследований значимых различий между группами не выявил.

Deev (2015) и соавт. оценили ЛПИ у пациентов, получавших факторы роста [46, 50—52]. Отмечено лишь незначительное увеличение ЛПИ в исследуемой группе по сравнению с группой плацебо (+0,04) [53].

Единственным разрешенным на территории Российской Федерации генно-терапевтическим препаратом является «Неоваскулген», активное вещество — плазмида с геном фактора роста эндотелия (VEGF165). Механизм действия — стимуляция роста коллатеральных сосудов, микроциркуляторного русла в ишемизированных тканях. Показанием к использованию неоваскулгена служит ХИНК II—III степени по классификации Фонтейна—Покровского. Препарат рекомендовано вводить внутримышечно в нижнюю или среднюю треть икроножной мышцы по задней ее поверхности [46]. Существуют исследования, показавшие, что использование неоваскулгена оказывает стойкий положительный эффект в виде увеличения ДБХ у большинства пациентов [46], в частности, в отдаленном периоде — в сроки не менее 5 лет [54].

Таким образом, различные препараты влияют на разные этапы патогенеза развития ПХ. Однако нет оснований говорить об исключительном преимуществе какого-либо из препаратов, так как в зависимости от исследований результаты значительно варьируют и накопленной информации пока недостаточно [6].

Исходя из данных мировой литературы, существует множество препаратов, действие которых направлено на лечение ПХ, соответствующей IIA—IIB степени ишемии по классификации Фонтейна—Покровского. Вопрос корректировки факторов риска уже нельзя считать столь острым: доказательные результаты проведенных исследований позволили разработать национальные рекомендации и гайдлайны, в которых направления такой корректировки довольно четко определены. Если же говорить о непосредственном лечении ПХ, то убедительные данные об эффективности, которые соответ-

ствовали бы критериям доказательной медицины, к настоящему времени получены лишь для препаратов группы дезагрегантов. Но и там исследования сравнительной эффективности различных препаратов и схем лечения продолжаются до сих пор, поэтому очевидна необходимость дальнейшего изучения, что позволит оптимизировать консервативное, а именно медикаментозное, лечение пациентов с ХИНК, в частности в практике амбулаторного хирурга.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Aboyans V, Ricco JB, Marie-Louise EL, Bjorck M, Brodmann M, Cohnert T, Collet JP, Czerny M, De Carlo M, Debus S, Espinola-Klein C, Kahan T, Kownator S , Mazzolai LA, Ross Naylor, Roffi M, Rother J, Sprynger M, Tendera M, Tepe G, Venermo M, Vlachopoulos C, Desormais I. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *European Heart Journal*. 2018 March;39(9):763-816. https://doi.org/10.1016/j.rec.2017.12.014
2. Fatmata B, Steve S. Bhimji. Peripheral Arterial Disease Upstate Medical University Last Update: February 7, 2017. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430745/
3. Willigendael EM, Teijink JA, Bartelink ML, Peters RJ, Büller HR, Prins MH. Smoking and the patency of lower extremity bypass grafts: a metaanalysis. *J Vasc Surg*. 2005;42:67-74. https://doi.org/10.1016/j.jvs.2005.03.024
4. Aiello FA, Khan AA, Meltzer AJ, Gallagher KA, McKinsey JF, Schneider DB. Statin therapy is associated with superior clinical outcomes after endovascular treatment of critical limb ischemia. *J Vasc Surg*. 2012;55:371-379. https://doi.org/10.1016/j.jvs.2011.08.044
5. Aung PP, Maxwell HG, Jepson RG, Price JF, Leng GC. Lipid-lowering for peripheral arterial disease of the lower limb. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;4. https://doi.org/10.1002/14651858.CD000123.pub2
6. Momsen AH, Jensen MB, Norager CB, Madsen MR, Vestersgaard-Andersen T, Lindholt JS. Drug therapy for improving walking distance in intermittent claudication: a systematic review and metaanalysis of robust randomised controlled studies. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2009;38:463-474. https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2009.06.002
7. Anthenelli RM, Benowitz NL, West R, St Aubin L, McRae T, Lawrence D, et al. Neuropsychiatric safety and efficacy of varenicline, bupropion, and nicotine patch in smokers with and without psychiatric disorders (EAGLES): a double-blind, randomised, placebo-controlled clinical trial. *Lancet*. 2016;387:2507-2520. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30272-0
8. Gerhard-Herman MD, Gornik HL, Barrett C, Barshes NR, Porriere MA, Drachman DE, et al. 2016 AHA/ACC guideline on the management of patients with lower extremity peripheral artery disease. *Circulation*. 2017;135:e726-e779. https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000471
9. Dias RM, Forjaz CL, de M, Cucato GG, Costa LAR, Câmara LC, Wolosker N, et al. Obesity decreases time to claudication and delays post-exercise hemodynamic recovery in elderly peripheral arterial disease patients. *Gerontology*. 2009;55:21-26. https://doi.org/10.1159/000155219
10. Mannarino E, Pasqualini L, Innocente S, Scricciolo V, Rignanese A, Ciuffetti G. Physical training and antiplatelet treatment in stage II peripheral arterial occlusive disease: alone or combined? *Angiology*. 1991;42(7):513-521. https://doi.org/10.1177/000331979104200701
11. Cohen EA, Creager MA, Easton JD, Hamm CW, Hankey GJ, Johnston SC, Mak KH, Mas JL, Montalescot G, Pearson TA, Steg PG, Steinhubl SR, Weber MA, Fabry-Ribaudo L, Hu T, Topol EJ, Fox KA. Patients with prior myocardial infarction, stroke, or symptomatic peripheral arterial disease in the CHARISMAtrial. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(19):1982-1988. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.03.025
12. Hiatt WR, Fowkes FG, Heizer G, Berger JS, Baumgartner I, Held P, Katona BG, Mahaffey KW, Norgren L, Jones WS, Blomster J, Millegard M, Reist C, Patel MR. Ticagrelor versus clopidogrel in symptomatic peripheral artery disease. *N Engl J Med*. 2017;376:32-40. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611688
13. Whayne TF. A review of the role of anticoagulation in the treatment of peripheral arterial disease. *Int J Angiol*. 2012 Dec;21(4):187-194. https://doi.org/10.1055/s-0032-1330232
14. Society for Vascular Surgery practice guidelines for atherosclerotic occlusive disease of the lower extremities: Management of asymptomatic disease and claudication. *J Vasc Surg*. 2015 Mar;61(3 Suppl):54S-73S. https://doi.org/10.1016/j.jvs.2014.12.007119
15. Salhiyyah K, Forster R, Senanayake E, Abdel-Hadi M, Booth A, Michaels JA. Pentoxifylline for intermittent claudication (review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Sep 29;9:CD005262. https://doi.org/10.1002/14651858.CD005262.pub3
16. Stewart AH, Lamont PM. Exercise training for claudication. *Surgeon*. 2007 Oct;5(5):291-299. https://doi.org/10.1016/S1479-666X(07)80028-X
17. Creager MA, Pande RL and Hiatt WA. A randomized trial of iloprost in patients with intermittent claudication. *Vascular Surgery*. 2008. https://doi.org/10.1177/1358863x07084910
18. Schellong S, Baron Von Bilderling P, Grus JD, Lawall H, Grieger F, Ney U, et al. Intravenous alprostadil treatment compared to oral pentoxifylline treatment in outpatients with intermittent claudication: results of a clinical study. *Vasa Journal of Vascular Diseases*. 2012;41:78. https://doi.org/10.1024/0301-1526/a000639
19. Chacon-Quevedo A, Eguaras MG, Calleja F, Garcia MA, Roman M, Casares J, et al. Comparative evaluation of pentoxifylline, buflomedil, and nifedipine in the treatmentof intermittent claudication of the lower limbs. *Angiology*. 1994;45(7):647-653. https://doi.org/10.1177/000331979404500708
20. Sallustio F, Rotondo F, Di Legge S, Stanzione P. Cilostazol in the management of atherosclerosis. *Current Vascular Pharmacology*. 2010;8(3):363-372. https://doi.org/10.2174/157016110791112331
21. Chapman TM, Goa KL. Cilostazol: a review of its use in intermittent claudication. *American Journal of Cardiovascular Drugs*. 2003;3(2):117-138. https://doi.org/10.2165/00129784-200303020-00006
22. Dawson DL. Comparative effects of cilostazol and other therapies for intermittent claudication. *American Journal of Cardiology*. 2001;87(12A):19D-27D. https://doi.org/10.1016/S0002-9149(01)01673-3
23. Strandness DEJr, Dalman RL, Panian S, Rendell MS, Comp PC, Zhang P, et al. Effect of cilostazol in patients with intermittent claudication: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Vascular and Endovascular Surgery*. 2002;36(2):83-91. https://doi.org/10.1177/153857440203600202
24. Dawson DL, Cutler BS, Meissner MH, Strandness DE Jr. Cilostazol has beneficial effects in treatment of intermittent claudication: results from a multicenter, randomized, prospective, double-blind trial. *Circulation*. 1998;98(7):678-686. https://doi.org/10.1161/01.CIR.98.7.678

25. Dawson DL, Cutler BS, Hiatt WR, Hobson RW. 2nd, Martin JD, Bortey EB, et al. A comparison of cilastazol and pentoxifylline for treating intermittent claudication. *American Journal of Medicine*. 2000;109(7):523-530. https://doi.org/10.1016/S0002-9343(00)00569-6

26. Elam MB, Heckman J, Crouse JR, Hunninghake DB, Herd JA, Davidson M, et al. Effect of the novel antiplatelet agent cilostazol on plasma lipoproteins in patients with intermittent claudication. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 1998;18(12):1942-1947. https://doi.org/10.1161/01.ATV.18.12.1942

27. Money SR, Herd JA, Isaacsohn JL, Davidson M, Cutler B, Heckman J, et al. Effect of cilostazol on walking distances in patients with intermittent claudication caused by peripheralvascular disease. *Journal of Vascular Surgery*. 1998;27(2):267-274. https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2009.06.002

28. Otsuka 21-95-201. A randomised double-blind study of the safety and efficacy of two different doses of cilostazol versus placebo in patients with intermittent claudication secondary to peripheral vascular disease. Accessed May 2014. www.accessdata.fda.gov/drugsatfda˙docs/nda/99/20863.cfm

29. Dawson DL, Cutler BS, Hiatt WR, Hobson RW. 2nd, Martin JD, Bortey EB, Forbes WP, Strandness DEJr. A comparison of cilostazol and pentoxifylline for treating intermittent claudication. *Am J Med*. 2000 Nov;109(7):523-530. https://doi.org/10.1016/S0002-9343(00)00569-6

30. Lee TM, Su SF, Hwang JJ, Tseng CD, Chen MF, Lee YT, et al. Differential lipogenic effects of cilostazol and pentoxifylline in patients with intermittent claudication: potential role for interleukin-6. *Atherosclerosis* 2001;158(2):471-476. https://doi.org/10.1016/S0021-9150(01)00457-9

31. Kieffer E, Bahnini A, Mouren X, Gamand S. A new study demonstrates the efficacy of naftidrofuryl in the treatment of intermittent claudication. Findings of the Naftidrofuryl. Clinical Ischemia Study (NCIS). *Int Angiol*. 2001;20:58-65.

32. Adhoute G, Bacourt F, Barral M, Cardon JM, Chevalier JM, Cuny A, et al. Naftidrofuryl in chronic arterial disease. Results of a six month controlled multicenter study using Naftidrofuryl tablets 200 mg. *Angiology*. 1986;37:160-167. https://doi.org/10.1177/000331978603700304

33. Stevens JW, Simpson E, Harnan S, Squires H, Meng Y, Thomas S, Michaels J and Stansby G. Systematic review of the efficacy of cilostazol, naftidrofuryl oxalate and pentoxifylline for the treatment of intermittent claudication. *Br J Surg*. 2012 Dec;99(12):1630-8. https://doi.org/10.1002/bjs.8895

34. Luo T, Li J, Li L, Yang B, Liu C, Zheng Q, Jin B, Chen Z, Li K, Zhang X, Zhang J. A study on the efficacy and safety assessment of propionyl-L-carnitine tablets in treatment of intermittent claudication. *Thromb Res*. 2013 Oct;132(4):427-432. https://doi.org/10.1016/j.thromres.2013.08.005

35. 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.
Shilov AM, Knyazeva LV. Pleiotropic Effects and Cardioprotective Action of Actovegin in Patients with Coronary Heart Disease. *The Journal of General Medicine*. 2012;4:64-73. (In Russ.).
https://cyberleninka.ru/article/n/pleyotropnye-effekty-aktovegina-i-ego-kardioprotektivnoe-deystvie-u-bolnyh-s-ishemicheskoy-boleznyu-serdtsa

36. Machicao F, Muresanu DF, Hundsberger H, et al. Pleiotropic neuroprotective and metabolic effects of Actovegin's mode of action. *J Neurol Sci*. 2012 Nov 15;322(1-2):222-227. https://doi.org/10.1016/j.jns.2012.07.069

37. Buchmayer F, Pleiner J, Elmlinger MW, et al. Актовегин: биологический препарат с полувековой историей. *Фарматека*. 2012;6:20-27.
Buchmayer F, Pleiner J, Elmlinger MW, et al. Actovegin: a biological drug for more than 5 decades. *Pharmateka*. 2012;6:20-27. (In Russ.).
https://doi.org/10.1007/s10354-011-0865-y

38. Остроумова О.Д., Боброва Л.С. Возможности Актовегина в улучшении когнитивных функций у пациентов с сосудистыми заболеваниями головного мозга. Атмосфера. *Нервные болезни*. 2006;3:28-32.
Ostroumova OD, Bobrova LS. Actovegin capabilities in increasing cognitive functions aong patients with vascular deceases of brain. Atmoshpere. *Neural deseases*. 2006;3:28-32. (In Russ.).
https://cyberleninka.ru/article/n/vozmozhnosti-aktovegina-v-uluchshenii-kognitivnyh-funktsiy-u-patsientov-s-sosudistymi-zabolevaniyami-golovnogo-mozga

39. Giarola P. Effects of blood extract on plasma lipids, blood coagulation, fibrinolysis, and platelet aggregation in experimental hypercholesterolemia of rabbits. *Arzneim-Forsch*. 1974;24:925-928.

40. Фомин А.А., Першаков Д.Р. Актовегин в лечении критической ишемии нижних конечностей. *Хирургия*. 2015;8:54-57.
Fomin AA, Pershakov DR. Actovegin in treatment of critical limb ischemia. *Khirurgiia*. 2015;8:54-57. (In Russ.).
https://doi.org/10.17116/hirurgia2015854-57

41. Gaddi A, et al. Metaanalysis of some results of clinical trials on sulodexide therapy in peripheral occlusive arterial disease. *The journal of international medical research*. 1996;24:389-406. https://doi.org/10.1177/030006059602400501

42. Ouma GO, Jonas RA, Usman MH, Mohler ER III. Targets and delivery methods for therapeutic angiogenesis in peripheral artery disease. *Vascular Meditsine*. 2012;17(3):174-192. https://doi.org/10.1177/1358863X12438270

43. Kitsis RN, Mann DL. Apoptosis and the heart: a decade of progress. *J Mol Cell Cardiol*. 2005;38:1-2. https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2004.11.008

44. Lederman RJ, Tenaglia AN, Anderson RD, Hermiller JB, Rocha-Singh K, Mendelsohn FO, et al. Design of the therapeutic angiogenesis with recombinant fibroblast growth factor-2 for intermittent claudication (TRAFFIC) trial. *American Journal of Cardiology*. 2001;88(2):192-195. https://doi.org/10.1016/S0002-9149(01)01622-8

45. Rajagopalan S, Mohler III E, Lederman RJ, Saucedo J, Mendelsohn FO, Olin J, et al. Regional angiogenesis with vascular endothelial growth factor (VEGF) in peripheral arterial disease: design of the RAVE trial. *American Heart Journal*. 2003;145(6):1114-1118. https://doi.org/10.1016/S0002-8703(03)00102-9

46. Deev R, Bozo I, Mzhavanadze N, Voronov D, Gavrilenko A, Chervyakov Y, et al. pCMV-vegf165 intramuscular gene transfer is an effective method of treatment for patients with chronic lower limb ischemia. *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics*. 2015;20(5):473-482. https://doi.org/10.1177/1074248415574336

47. Lazarous DF, Unger EF, Epstein SE, Stine A, Arevalo JL, Chew EY, et al. Basic fibroblast growth factor in patients with intermittent claudication: results of a phase I trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2000;36(4):1239-1244. https://doi.org/10.1016/S0735-1097(00)00882-2

48. Cooper LTJr, Hiatt WR, Creager MA, Regensteiner JG, Casscells, Isner W, et al. Proteinuria in a placebo-controlled study of basic fibroblast growth factor for intermittent claudication. *Vascular Meditsine*. 2001;6(4):235-239. https://doi.org/10.1177/1358836x0100600406

49. Lederman RJ, Mendelsohn FO, Anderson RD, Saucedo JF, Tenaglia AN, Hermiller JB, et al. Therapeutic angiogenesis with recombinant fibroblast growth factor-2 for intermittent claudication (the TRAFFIC study): a randomised trial. *Lancet*. 2002;359(9323):2053-2058. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)08937-7

50. Kibbe MR, Hirsch AT, Mendelsohn FO, Davies MG, Pham H, Saucedo J, et al. Safety and efficacy of plasmid DNA expressing two isoforms of hepatocyte growth factor in patients with critical limb ischemia. *Gene Therapy*. 2016;23:306-312, 399 (corrigendum). https://doi.org/10.1038/gt.2016.9

51. Matyas L, Schulte KL, Dormandy JA, Norgren L, Sowade O, Grotzbach G, et al. Arteriogenic gene therapy in patients with unreconstructable critical limb ischemia: a randomized, placebo-controlled clinical trial of adenovirus 5-delivered fibroblast growth factor-4. *Human Gene Therapy*. 2005;16(10):1202-1211. https://doi.org/10.1089/hum.2005.16.1202

52. Muona K, Mäkinen K, Hedman M, Manninen H, Yla S. 10-year safety follow-up in patients with local VEGF gene transfer to ischemic lower limb. *Herttuala Gene Therapy*. 2012;19:392-395. https://doi.org/10.1038/gt.2011.109

53. Gorenoi V, Brehm MU, Koch A, Hagen A Growth factors for angiogenesis in peripheral arterial disease (review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Jun 8;6:CD011741. https://doi.org/10.1002/14651858.CD011741.pub2

54. Червяков Ю.В., Староверов И.Н., Власенко О.Н., Бозо И.Я., Исаев А.А., Деев Р.В. Пятилетние результаты лечения больных хронической ишемией нижних конечностей с использованием генной терапии. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2016;22(4):38-43. Chervyakov YuV, Staroverov IN, Vlasenko ON, Bozo IYa, Isaev AA, Deev RV. Five-year results of treating patients with chronic lower limb ischaemia by means of gene engineering. *Angiol Sosud Khir.* 2016;22(4):38-43. (In Russ.).

Поступила 25.05.2018
Received 25.05.2018
Принята в печать 10.07.2018
Accepted 10.07.2018