

Й. Норданстіг, К.А. Берендт, І. Баумгартнер, Дж. Белч, М. Бек та співавт.

Консервативна терапія захворювань периферичних артерій нижніх кінцівок

Європейське товариство судинної хірургії (ESVS) 2024

Представляємо до вашої уваги реферативний огляд Рекомендацій Європейського товариства судинної хірургії (ESVS) 2024 року щодо лікування захворювань периферичних артерій нижніх кінцівок.

Ключові слова: захворювання периферичних артерій нижніх кінцівок, переміжна кульгавість, атеросклероз, фармакотерапія, консервативна терапія.

ESVS спеціалізується на розробці клінічних рекомендацій для менеджменту пацієнтів із захворюваннями судин. Представлені рекомендації є першою настановою, що фокусується на діагностиці та лікуванні пацієнтів з атеросклеротичним захворюванням периферичних артерій нижніх кінцівок, яке включає такі клінічні стадії: безсимптомний перебіг захворювання периферичних артерій нижніх кінцівок (ступінь 0 за Резерфордом/стадія I за Фонтейном) та переміжна кульгавість (ступінь I-III за Резерфордом/стадія IIa та IIb за Фонтейном).

Основною метою розробки цих настанов було допомогти клініцистам у виборі оптимальної тактики ведення пацієнтів із захворюванням периферичних артерій нижніх кінцівок. Рекомендації було розроблено міждисциплінарною групою спеціалістів у галузі судинної хірургії, що мало сприяти дотриманню високих стандартів медичної допомоги на основі наявних доказів найвищої якості.

Для оцінки рівня доказовості та класу кожної рекомендації використовувалася система Європейського товариства кардіологів (ESC):

Рівні доказовості:

- рівень А – дані, отримані з кількох рандомізованих досліджень або метааналізів рандомізованих досліджень;
- рівень В – дані, отримані з одного рандомізованого дослідження або великих нерандомізованих досліджень;
- рівень С – консенсусна думка експертів і/або невеликі дослідження, ретроспективні дослідження, реєстри;

Клас рекомендацій:

- I – докази і/або загальна згода щодо того, що дане лікування чи процедура є корисними та ефективними (рекомендовано);
- IIa – суперечливі докази і/або розбіжності в думках щодо корисності чи ефективності даного лікування або процедури: вагомість доказів/думок на користь корисності чи ефективності (слід враховувати);
- IIb – суперечливі докази і/або розбіжності в думках щодо корисності чи ефективності даного лікування або процедури: корисність чи ефективність менш точно підтверджується доказами/думкою (можна розглянути);
- III – докази або загальна згода щодо того, що те чи інше лікування або процедура не є корисними чи ефективними, а в деяких випадках можуть бути шкідливими (не рекомендовано).

Актуальність проблеми, визначення, класифікація, клінічні прояви

Результати дослідження P. Song et al. (2015) показали, що за 5 років поширеність захворювань периферичних артерій нижніх кінцівок зросла на 17%. Така тенденція спостерігається в країнах із низьким і середнім рівнем доходу (відносно збільшення на 22,6% проти 4,5% у країнах із високим доходом), що може бути пов'язано з епідеміологією вживання тютюну, демографічними змінами та доступом до наданої медичної допомоги.

За захворювання периферичних артерій нижніх кінцівок, які призводять до стенозу або оклюзії артерій, приблизно в 95% випадків зумовлені атеросклерозом. Інші 5% переважно спричинені васкулітами, спадковими захворюваннями,

перенесеними емболією або місцевим тромбозом, аневризмами артерій нижніх кінцівок, травмою та іншими станами, не охопленими цими рекомендаціями (Gordon T. et al., 1972; Hirsch A.T. et al., 2006; Frank U. et al., 2019).

Захворювання периферичних артерій нижніх кінцівок можна визначити як обструктивне атеросклеротичне ураження артерій від дистального відділу аорти до стопи з відповідними скаргами, клінічними ознаками та відхиленнями при візуалізації, яке призводить до порушення кровообігу в одній або обох нижніх кінцівках. Цей діагноз зазвичай встановлюється на підставі вимірювання кістково-плечового індексу (КПІ), який виходить за межі нормального діапазону

(0,91-1,39), що підтверджує наявність стенозу або оклюзії артерій нижніх кінцівок і водночас виявляє пацієнтів із високим ризиком майбутніх серцево-судинних подій (Xu D. et al., 2013; Hardman R.L. et al., 2014; Criqui M.H. et al., 2015; Sartipy F. et al., 2019).

Як було зазначено вище, розрізняють такі клінічні стадії захворювання:

- безсимптомний перебіг захворювання периферичних артерій нижніх кінцівок (ступінь 0 за Резерфордом/стадія I за Фонтейном);
- переміжна кульгавість (ступінь I-III за Резерфордом/стадії Па та ІІв за Фонтейном) (таблиця).

Клінічні прояви захворювань периферичних артерій нижніх кінцівок дуже різноманітні.

Таблиця. Переглянута класифікація захворювань периферичних артерій за Фонтейном і Резерфордом

За Фонтейном		За Резерфордом			
Клас	Симптоми	Ступінь	Категорія	Симптоми	Об'єктивні критерії
I стадія	Немає	0	0	Немає	Нормальний тредміл-тест або тест на реактивну гіперемію
II стадія	Переміжна кульгавість IIA: на відстані ≥ 200 м; IIВ: на відстані < 200 м	I	1	Легка кульгавість	Завершує тредміл-тест; AP після фізичного навантаження > 50 мм рт. ст., але щонайменше на 20 мм рт. ст. нижчий, ніж значення у спокої
			2	Помірна кульгавість	Між категоріями 1 і 3
			3	Сильна кульгавість	Не може виконати стандартний тредміл-тест, а AP після тренування < 50 мм рт. ст.
III стадія	Біль у спокої, переважно у стопах	II	4	Ішемічний біль у спокої	AP у спокої < 40 мм рт. ст., плоский або ледь пульсуючий гомілковостопний чи метатарзальний PVR; TP < 30 мм рт. ст.
IV стадія	Виразка і/або гангрена кінцівки	III	5	Незначна втрата тканин – виразка, що не загоюється, вогнищева гангрена з дифузною ішемією стопи	AP у спокої < 60 мм рт. ст., плоский або ледь пульсуючий гомілковостопний чи метатарзальний PVR; TP < 40 мм рт. ст.
			6	Значна втрата тканин – поширюється вище трансметатарзального рівня, функціональну здатність стопи вже неможливо врятувати	Те саме, що для категорії 5

Примітки: AP – тиск на рівні щиколотки; PVR – запис об'єму пульсу; TP – тиск на великому пальці.

Найпоширенішим симптомом є біль у нижніх кінцівках, спричинений фізичним навантаженням, який полегшується під час відпочинку (переміжна кульгавість). Переміжна кульгавість була вперше описана й охарактеризована лондонським епідеміологом G. Rose (1962) як біль у литках під час фізичного навантаження, який не починається у спокої та не зникає під час ходьби, але зникає протягом 10-хвилинного відпочинку.

Однак ішемічний біль у нижніх кінцівках може маскуватися кількома іншими факторами та станами, що можуть призводити до недостатньої діагностики. Наприклад, такими, як недостатня фізична активність, малорухливий спосіб життя, периферична нейропатія, обмежувальне активність супутне захворювання або неправильне тлумачення нетипових проявів захворювання (Ciriqi M.H. et al., 1996; McDermott M.M. et al., 1999; Gardner A.W. et al., 2007). Пацієнти також можуть відчувати більш проксимальний біль, локалізований у стегнах, сідницях або (рідше) у стопах. При клінічному обстеженні пацієнта слід враховувати важливі аспекти анамнезу, такі як куріння, гіпертонічна хвороба, дисліпідемія та цукровий діабет (Santoro L. et al., 2018; Serhal A. et al., 2018).

У багатьох пацієнтів можуть не спостерігатися симптоми ішемічного болю в нижніх кінцівках (безсимптомний перебіг захворювання периферичних артерій). Наприклад, у фізично неактивних пацієнтів зі значними артеріальними ураженнями можуть не розвинути симптоми, доки не виникне потреба в посиленні кровотоку до м'язів ніг. Пацієнти з тяжкою застійною серцевою недостатністю, стенокардією, хронічною обструктивною хворобою легень і захворюваннями опорно-рухового апарату можуть не досягти порога відстані, що провокує симптоми (Tummala S. et al., 2018). Змінене сприйняття болю, яке спостерігається у пацієнтів із цукровим діабетом і периферичною нейропатією, також може маскувати симптоми захворювання периферичних артерій. Таким чином, у пацієнтів, які не повідомляють про будь-які симптоми, може розвинути біль у ногах під час об'єктивної оцінки, наприклад під час тесту шестихвилинної ходьби (McDermott M.M. et al., 2001).

Інструментальна діагностика захворювань периферичних артерій нижніх кінцівок

У клінічно безсимптомних пацієнтів без підвищеного серцево-судинного ризику

не рекомендовано проводити скринінг на захворювання периферичних артерій нижніх кінцівок із вимірюванням КПП через відсутність прямих доказів ефективності скринінгу в загальній популяції (*клас III, рівень B*).

У клінічно безсимптомних пацієнтів із підвищеним серцево-судинним ризиком можна розглянути цілеспрямований скринінг захворювань периферичних артерій із вимірюванням КПП на основі найнижчого зареєстрованого АТ на щиколотці для підтримки стратегії вторинної профілактики (*клас IIb, рівень B*).

До пацієнтів із підвищеним серцево-судинним ризиком відносяться:

- особи віком ≥ 65 років;
- особи віком від 50 до 64 років із факторами ризику розвитку атеросклерозу:
 - цукровий діабет;
 - куріння;
 - гіперліпідемія;
 - гіпертонія;
 - хронічна хвороба нирок;
 - обтяжений сімейний анамнез захворювань периферичних артерій;
- особи віком < 50 років із цукровим діабетом та іншим фактором ризику атеросклерозу або з відомим атеросклеротичним захворюванням в іншому судинному руслі.

Значення КПП рекомендоване як відповідний тест для встановлення діагнозу захворювання периферичних артерій нижніх кінцівок (*клас I, рівень B*).

Рекомендовано граничне значення КПП $\leq 0,9$ використовувати для діагностики захворювання периферичних артерій нижніх кінцівок, а значення $\geq 1,4$ вважати безрезультатним (*клас I, рівень C*).

Коли КПП використовується для оцінки тяжкості захворювання периферичних артерій нижніх кінцівок у пацієнтів із симптомами або під час спостереження після ревазуляризації, рекомендовано розраховувати його шляхом ділення найвищого систолічного АТ на рівні щиколотки на найвищий систолічний АТ на рівні плеча (*клас I, рівень C*).

Коли КПП використовується як маркер ризику серцево-судинних захворювань, рекомендовано розраховувати його шляхом ділення найнижчого зареєстрованого систолічного АТ на рівні щиколотки на найвищий систолічний АТ на рівні плеча через вищу чутливість для виявлення захворювання периферичних артерій (*клас I, рівень B*).

Менеджмент пацієнтів із захворюваннями периферичних артерій нижніх кінцівок

Усім пацієнтам із захворюваннями периферичних артерій нижніх кінцівок рекомендована модифікація факторів ризику, зокрема:

- відмова від куріння;
- раціональне харчування;
- нормалізація маси тіла;
- збільшення фізичної активності;
- антитромботична терапія (у пацієнтів із симптоматичним перебігом захворювання);
- нормалізація рівня глюкози (глікований гемоглобін <7%);
- нормалізація АТ (120-129/80 мм рт. ст. (вік <70 років) або 130-139/80 мм рт. ст. (вік ≥70 років);
- нормалізація рівня ліпідів (рівень холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) <1,4 ммоль/л (<55 мг/дл) або зниження на ≥50% від вихідного рівня).

Рекомендації ESVS щодо найбільш оптимальних стратегій ведення пацієнтів із захворюваннями периферичних артерій представлені на рис. 1.

Специфічні аспекти менеджменту пацієнтів із переміжною кульгавістю Загальні рекомендації

У пацієнтів із переміжною кульгавістю рекомендований комплексний поетапний підхід, який передбачає модифікацію факторів ризику, найкраще медикаментозне лікування та лікувальну фізкультуру як перший крок і реваскуляризацію як другий крок лікування у пацієнтів, які дотримуються комплаєнсу, але мають інвалідизуючі симптоми з боку кінцівок, що зберігаються (*клас I, рівень B*).

Пацієнтам із переміжною кульгавістю рекомендована програма фізичних вправ під наглядом спеціаліста як терапія першої лінії для покращення максимальної безболісної дистанції ходьби та якості життя (*клас I, рівень A*).

У пацієнтів із переміжною кульгавістю слід розглянути структуровану домашню програму вправ зі стратегіями поведінкового втручання, щоб покращити максимальну безболісну дистанцію ходьби, у разі якщо програма фізичних вправ під наглядом спеціаліста неможлива (*клас IIa, рівень A*).

У пацієнтів із переміжною кульгавістю слід розглянути альтернативні режими програм фізичних вправ під наглядом спеціаліста, включаючи ергометрію рук, силові вправи, їзду на велосипеді, аеробні вправи, скандинавську ходьбу та комбінації вправ, щоб покращити максимальну безболісну дистанцію ходьби, якщо програма

фізичних вправ під наглядом спеціаліста неможлива (*клас IIa, рівень A*).

У пацієнтів із переміжною кульгавістю можна розглянути участь у програмі кардіореабілітації на основі фізичних вправ, щоб покращити максимальну дистанцію ходьби та функціональні порушення, про які пацієнти повідомляють самостійно, якщо програма фізичних вправ під наглядом спеціаліста неможлива (*клас IIb, рівень B*).

Пацієнтам із переміжною кульгавістю, які пройшли процедуру реваскуляризації, рекомендовано розпочати або продовжити програму фізичних вправ під наглядом спеціаліста, щоб підвищити здатність до ходьби та покращити якість життя і зменшити потребу в повторних процедурах реваскуляризації (*клас I, рівень A*).

Фармакотерапія для поліпшення дистанції ходьби

У кількох дослідженнях було визначено, як впливають цилостазол, нафтидрофурил, пентоксифілін та інші препарати на максимальну дистанцію ходьби в пацієнтів із переміжною кульгавістю, утім їх результати були неоднорідними.

Momsen et al. (2009) виявили 220 досліджень, із яких лише 43 відповідали критеріям якості. За їхніми результатами було виявлено помірний вплив медикаментозного лікування на поліпшення максимальної дистанції ходьби. Автори дійшли висновку, що статини видаються найбільш ефективними препаратами для полегшення симптомів переміжної кульгавості.

В іншому систематичному огляді та метааналізі ефективності цилостазолу, нафтидрофурилу та пентоксифіліну для лікування переміжної кульгавості Stevens et al. (2012) виявили 26 рандомізованих контрольованих досліджень, із яких 11 випробувань надали відповідні дані. Автори дійшли висновку, що і цилостазол, і нафтидрофурил є ефективними методами лікування переміжної кульгавості з мінімальними серйозними побічними ефектами.

Bedenis et al. (2014) і Brown et al. (2021) виявили 16 подвійних сліпих рандомізованих контрольованих досліджень за участю 3972 пацієнтів, які порівнювали цилостазол із плацебо, із яких у п'яти дослідженнях також порівнювали цилостазол із пентоксифіліном. Було показано, що цилостазол збільшує максимальну дистанцію ходьби, але пов'язаний із вищою ймовірністю виникнення головного болю. Крім того, автори

Цилостазол у лікуванні захворювань периферичних артерій: настанови, новітні метааналізи та результати порівняльних досліджень

Захворювання периферичних артерій нижніх кінцівок: сучасна епідеміологія, існуючі недоліки лікування та майбутні перспективи. Наукова заява Американської асоціації серця (2021)

Цилостазол є єдиним препаратом, рекомендованим настановою Американської асоціації серця та Американським коледжем кардіологів для полегшення симптомів із боку нижніх кінцівок та збільшення дистанції ходьби у пацієнтів із захворюваннями периферичних артерій [1].

Вплив цилостазолу на больові симптоми та дистанцію безболісної ходьби у пацієнтів із захворюваннями периферичних артерій: результати реальної клінічної практики (2022)

Цилостазол достовірно збільшував дистанцію безболісної ходьби у середньому на 285 та 387 метрів через 3 та 6 міс прийому відповідно. Цей ефект був значущим у пацієнтів віком 50-74 роки і не залежав від статусу курця, змін фізичної активності, коморбідних станів та супутнього прийому інших препаратів (таких, як ацетилсаліцилова кислота та клопідогрель). Крім того, спостерігалось значне зниження систолічного ($p < 0,001$) і діастолічного ($p < 0,001$) артеріального тиску. Більшість учасників повідомили про припинення куріння та збільшення фізичної активності.

Таким чином, було показано, що цилостазол, маючи гарну переносимість, зменшує больові відчуття і покращує дистанцію безболісної ходьби у пацієнтів із захворюваннями периферичних артерій та переміжною кульгавістю в реальних умовах. Також така терапія мала переваги з точки зору покращення артеріального тиску та способу життя [2].

Цилостазол при лікуванні пацієнтів із цукровим діабетом, які перенесли ендоваскулярне втручання з приводу захворювання периферичних артерій (2022)

У пацієнтів із цукровим діабетом, яким було проведено ендоваскулярне лікування з приводу захворювання периферичних артерій, прийом цилостазолу у складі потрійної антитромбоцитарної терапії в поєднанні з аспірином і клопідогрелем був пов'язаний зі зниженням ризику малих ампутацій [3].

Систематичний огляд ефективності та безпеки цилостазолу, пентоксифіліну та берапросту в лікуванні переміжної кульгавості: мережевий метааналіз 2022 року

Цилостазол з гарною переносимістю, ймовірно, був найефективнішим щодо збільшення як максимальної,

так і безболісної дистанції ходьби порівняно з берапростом та пентоксифіліном. При цьому берапрост і цилостазол у поєднанні з берапростом були більш ефективними в поліпшенні показника гомілково-плечового індексу. І цилостазол, і берапрост були ефективними засобами для лікування переміжної кульгавості [4].

Здатність дивитися наперед: лікування захворювань периферичних артерій у 2023 році

Цилостазол – інгібітор фосфодіестерази 3, який підвищує внутрішньоклітинний рівень циклічного аденозинмонофосфату, що призводить до пригнічення агрегації тромбоцитів і вазодилатації. Ефективність цилостазолу в лікуванні пацієнтів із захворюваннями периферичних артерій була продемонстрована ще понад 20 років тому в метааналізі результатів восьми досліджень. У ньому повідомлялося про збільшення максимальної здатності ходьби на 50% і збільшення дистанції безболісної ходьби на 67% порівняно з плацебо (Thompson P.D., 2002). Оскільки ці результати також були підтверджені нещодавно опублікованим метааналізом (Brown T., 2021), у діючих настановах рекомендовано призначення цилостазолу (100 мг двічі на день протягом щонайменше 6 міс) як ефективного лікування для поліпшення симптомів і збільшення дистанції ходьби у пацієнтів із переміжною кульгавістю (Gerhard-Herman M.D., 2017) [5].

В Україні цилостазол представлений препаратом Плестазол (виробництво фармацевтичної компанії «Київський вітамінний завод»).

1. Criqui M.H., Matsushita K. et al. Lower Extremity Peripheral Artery Disease: Contemporary Epidemiology, Management Gaps, and Future Directions: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2021 Aug 31;144(9): e171-e191. doi: 10.1161/CIR.0000000000001005. Epub 2021 Jul 28. Erratum in: *Circulation*. 2021 Aug 31;144(9): e193.
2. Katsiki N., Tentolouris N., Marakomichelakis G. et al. CI-WIN Investigators. Real world data from a multi-centre study on the effects of cilostazol on pain symptoms and walking distance in patients with peripheral arterial disease. *BMC Res Notes*. 2022 Dec 20;15(1):373.
3. Cha J.J., Cho J.Y., Lim S., Kim J.H. et al. Effect of Cilostazol on Patients With Diabetes Who Underwent Endovascular Treatment for Peripheral Artery Disease. *J Am Heart Assoc*. 2023 Jun 20;12(12): e027334.
4. Liang X., Wang Y., Zhao C., Cao Y. Systematic review the efficacy and safety of cilostazol, pentoxifylline, beraprost in the treatment of intermittent claudication: A network meta-analysis. *PLoS One*. 2022 Nov 1;17(11): e0275392.
5. Sirignano P., Margheritini C., Ruggiero F., Panzano C., Filippi F., Rizzo L., Taurino M. The Ability to Look Beyond: The Treatment of Peripheral Arterial Disease. *J Clin Med*. 2023 Apr 23;12(9):3073.



Cilostazol

Плестазол



**ЗБЕРЕЖИ
ЗДОРОВ'Я
ПЕРИФЕРИЧНИХ
СУДИН!**



Виробник: АТ «КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД», Україна, 04073, м. Київ, вул. Колетівська, 35. Інформація для медиків і фармацевтичних працівників, а також для поширення в рамках спеціалізованих заходів з медичної тематики. Реєстраційне посвідчення МОЗ України № UA/13432/01/01 та № UA/13438/01/01 з 11.01.2019



КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД
Якість без компромісів!

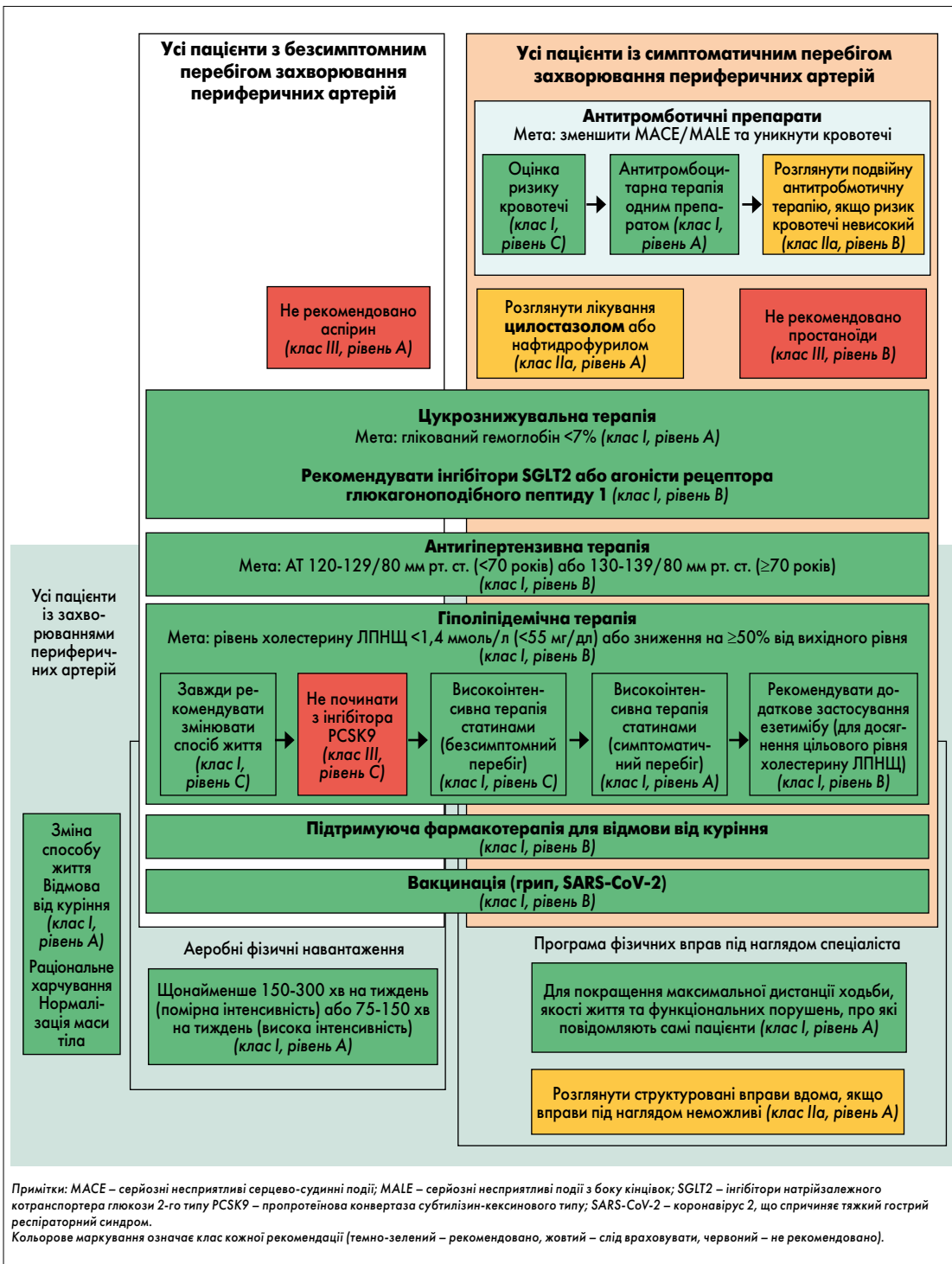


Рис. 1. Алгоритм найкращих стратегій ведення пацієнтів із захворюваннями периферичних артерій

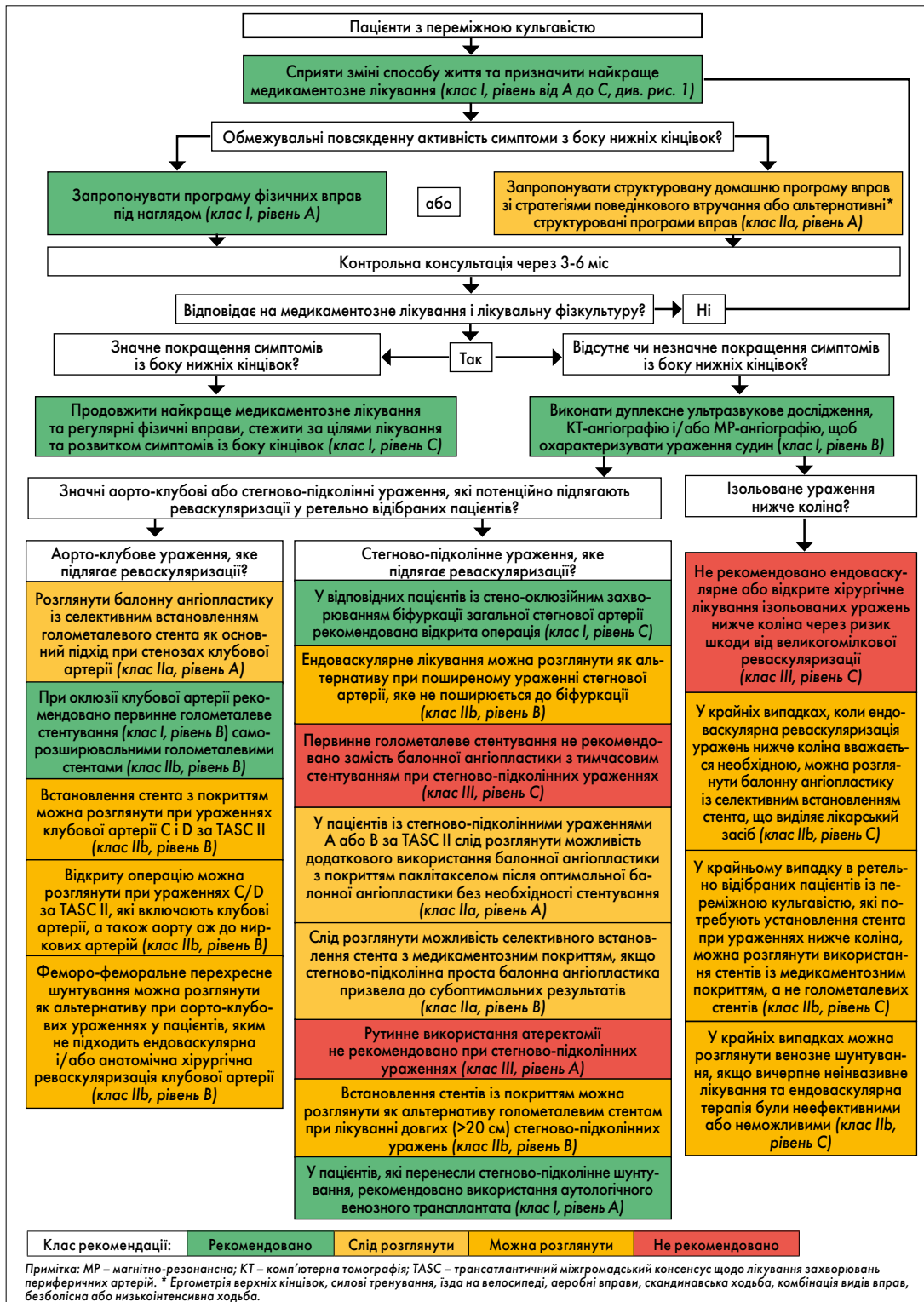


Рис. 2. Схема доказового лікування переміжної кульгавості

в подальшому дійшли висновку, що, хоча у цілому пентоксифілін добре переносився, високоякісних даних для підтвердження його переваг при переміжній кульгавості недостатньо.

При використанні цилостазолу або нафтидрофурилу рекомендовано припинити лікування, якщо не було відмічено покращення через 3-6 міс терапії, оскільки всі дослідження показали, що користь у пацієнтів, які відповідали на лікування, виявлялася протягом цього часового вікна.

У пацієнтів з обмеженим переміжною кульгавістю способом життя, які дотримуються найкращих рекомендацій, включаючи лікувальну фізкультуру, слід розглянути можливість призначення цилостазолу або нафтидрофурилу для поліпшення дистанції ходьби, але якщо не спостерігається покращення, лікування слід припинити через 3-6 міс терапії (клас ІІа, рівень А).

Простаноїди, що являють собою сімейство ліпідних медіаторів, отриманих від циклооксигеназ або простагландинсинтаз, чинять вплив на нирки, серцево-судинну систему, процес атеротромбозу та активність тромбоцитів. На сьогодні більшість досліджень, що були зосереджені на пацієнтах, які страждають від хронічної ішемії кінцівок, демонструють неоднорідні результати (Ruffolo A.J. et al., 2010; Salhiyyah K. et al., 2012; Robertson L. et al., 2013). Немає достатніх

доказів щодо впливу простаноїдів на покращення дистанції ходьби у пацієнтів із переміжною кульгавістю.

Пацієнтам із переміжною кульгавістю не рекомендовано застосовувати простаноїди для збільшення дистанції ходьби (клас ІІІ, рівень В).

Рекомендації щодо консервативного та хірургічного лікування переміжної кульгавості представлено на рис. 1, 2.

Отже, сучасний менеджмент захворювань периферичних артерій нижніх кінцівок полягає у призначенні медикаментозного лікування з доведеною ефективністю в поєднанні з нефармакологічними методами, такими як зміна способу життя та збільшення фізичної активності. Крім того, важливо враховувати роль гіполіпідемічної, антигіпертензивної та цукрознижувальної терапії в досягненні оптимального клінічного ефекту. Урахування всіх аспектів рекомендацій дозволяє досягти максимального зменшення симптомів і покращення якості життя у пацієнтів із захворюваннями периферичних артерій нижніх кінцівок.

Реферативний огляд підготувала **Марія Пригода**

За матеріалами: Nordanstig J. et al. (2023) European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2024 Clinical Practice Guidelines on the Management of Asymptomatic Lower Limb Peripheral Arterial Disease and Intermittent Claudication.