

УДК 616-089+616.8-009.18

Гудз І.М.

Івано-Франківський національний медичний університет (м.Івано-Франківськ, Україна)

ТАКТИКА ВЕДЕННЯ ХВОРИХ ІЗ "ПЕРЕМІЖНОЮ" КУЛЬГАВІСТЮ - ЩО ЗМІНИЛОСЬ В ЛІКУВАННІ ЗА ОСТАННІ РОКИ

■ Резюме

Проведено аналіз останніх даних доказової медицини стосовно діагностично-лікувальної тактики у пацієнтів із периферійними артеріальними оклюзійними захворюваннями в стадії "переміжної" кульгавості (ПК). Представлені рекомендації міжнародних товариств щодо корекції факторів ризику, вибору медикаментозного лікування, а також встановлення показів до проведення реваскуляризуючих втручань у пацієнтів із проявами ПК.

■ **Ключові слова:** "переміжна" кульгавість, лікування

Згідно останніх досліджень у світі спостерігається тенденція до збільшення кількості хворих (більше 200 млн) на периферійні артеріальні оклюзійні захворювання (ПАОЗ). Мета-аналіз 34 досліджень засвідчив збільшення кількості хворих на ПАОЗ за період 2000-2010 роки в середньому на 23,5%, причому у країнах із низьким і середнім рівнем доходу - на 28,7%, а у більш "багатих" країнах - на 13,1% [3]. Дані американського реєстру REACH вказують на той факт, що загальні витрати на госпіталізацію і пов'язане із нею лікування пацієнтів із ПАОЗ в 2004 році у США склали \$ 21 млрд [9]. Таким чином, питання попередження ускладнень ПАОЗ (серцеві, церебральні, критична ішемія кінцівки) залишаються актуальними, оскільки несуть не тільки медичну, а й соціальну складову. На сьогоднішній день для вироблення тактики ведення хворих на ПАОЗ лікарі користуються двома документами, сформованими на принципах доказової медицини: TASC PAD II (трансатлантичний консенсусний документ, 2007), ACCP 9 (видання американського коледжу грудних лікарів, 2012) [5, 11]. У 2015 році були опубліковані нові рекомендації ASVS (американське товариство судинних хірургів), при формулюванні яких були використані дані останніх рандомізованих досліджень [10]. Враховуючи той факт, що більшість хірургів, які в Україні займаються питанням лікування хворих на ПАОЗ, не ознайомлені комплексно з усіма трьома документами, метою даної роботи було представити найновіші рекомендації щодо тактики ведення хворих на ПАОЗ.

У раніше опублікованих рекомендаційних документах (TASC PAD II та ACCP) вказувалось на те, що визначення кістково-плечового індексу (КПІ) може слугувати прогностичним критерієм щодо розвитку кардіocereбральних ускладнень у людей із асимптомними ПАОЗ. Проведений спеціалістами ASVS мета-аналіз останніх популяційних досліджень засвідчив, що не існує доказовості переваг широкого застосування КПІ зі скринінговою ціллю серед хворих на асимптомні ПАОЗ [10]. В той же час наголошується, якщо величина КПІ є нормальною або наближається до 0,9 од при наявності симптомів "переміжної" кульгавості (ПК) хворому слід визначити динаміку КПІ після фізичного навантаження на біговій доріжці (рекомендація 1А). Інтерпретація даних такого обстеження: якщо після 5 хв навантаження у пацієнта спостерігається зниження КПІ нижче 0,9 од або на 20% від вихідного рівня, це вказує на присутність гемодинамічно значимого стенозу. В таких пацієнтів, у разі визначення показів до реваскуляризуючого втручання, слід провести додаткові інструментальні обстеження (кольорове дуплексне сканування, різного виду артеріографії) (рекомендація 1В).

Для пацієнтів із симптомами ПК передбачено комплекс заходів оскільки дані ще в 90-х роках проведених досліджень вказують на той факт, що при 1% ризику втрати кінцівки протягом року ймовірність виникнення інфаркту міокарду або ішемічного інсульту у хворого із проявами ПК на порядок вищі [2]. Відповідно й тактика ведення пацієнтів із ПК передбачає корекцію факторів ризику, які констатовані у них і можуть спричинити кардіocereбральні ускладнення. Провести таку корекцію можна тільки за рахунок відмови від паління (рекомендація 1А), нормалізації рівнів глюкози (гемоглобін А1С <7,0%) при супровідному цукровому діабеті (рекомендація 1В), зниження рівнів підвищеного артеріального тиску (рекомендація 1В). При виборі препаратів для лікування артеріальної гіпертензії перевагу слід надавати раміприлу (рекомендація 2В), що впливає із результатів рандомізованого дослідження, у якому прийом даного препарату в дозі 10 мг на добу протягом 6 міс у пацієнтів із супровідним ПАОЗ призводив до статистично достовірного подовження дистанції ПК [1]. Щодо інших медикаментів для корекції факторів ризику, то в першу чергу мова йде за призначення препаратів, які регулюють порушений ліпідний обмін - ціллю повинен бути вміст ліпопротеїдів низької щільності 2,6 ммоль/л, а у пацієнтів із багатьма факторами ризику - 1,8 ммоль/л. Якщо тактика

щодо корекції порушеного обміну ліпопротеїдів залишається незмінною впродовж останнього десятиліття, то дещо змінились погляди на роль гомоцистеїну у хворих на ПАОЗ. Близьке до завершення майже 10-річне норвезьке дослідження за попередніми результатами вказує: поширеність гіпергомоцистеїнемії серед загальної популяції складає біля 1%, а серед хворих із ПК вона констатована у кожного третього; використання фолієвої кислоти для зниження рівнів гомоцистеїну <10 мкмоль/л може сприяти меншій частоті кардіоваскулярних подій у даної категорії хворих [13]. Враховуючи результати тільки одного наведеного дослідження про доцільність корекції гіпергомоцистеїнемії, ASVS досить обережно рекомендує препарати фолієвої кислоти при лікуванні пацієнтів із ПК (рекомендація 2С).

Незмінними, порівняно із попередніми рекомендаціями, залишаються пропозиції стосовно профілактики кардіоваскулярних ускладнень у хворих на ПАОЗ за рахунок постійного прийому препаратів ацетилсаліцилової кислоти в добовій дозі 75-325 мг (рекомендація 1А) або альтернативного призначення клопідогрелю в добовій дозі 75 мг (рекомендація 1В). При цьому чомусь зовсім не згадується про можливість резистентності до вказаної монотерапії та її зниження у разі комбінованого застосування ацетилсаліцилової кислоти та клопідогрелю (дослідження CHARIS-МА).

Відносно призначення заходів для подовження дистанції ПК, то як і попередніх консенсусних документах, високу оцінку отримало призначення тренувань дозованою ходьбою (ТДХ). На жаль, в умовах нашої країни хірурги практично незнайомі із таким підходом до лікування пацієнтів із ПАОЗ, в той час як експерти ASVS ставлять ТДХ як метод вибору для первинного лікування таких хворих. Рекомендація 1А звучить: ТДХ мінімум тричі на тиждень (тривалість сеансу 30-60 хв) впродовж 12 міс можуть суттєво подовжити дистанцію ПК. Щодо ефективності застосування ТДХ в лікуванні пацієнтів із ПАОЗ та проявами ПК, то недавно були опубліковані досить протиречиві (на погляд судинних хірургів) результати дослідження CLEVER [12]. В півторарічне спостереження було включено 111 хворих із оклюзійно-стенотичними ураженням артерій аорто-клубового сегмента і вони були поділені на 3 групи: ТДХ, стентування артерій, тільки медикаментозна терапія. Результати засвідчили, що найбільше подовження часу виникнення ПК спостерігалось у групах ТДХ ($5,0 \pm 5,4$ хв) та стентування ($3,2 \pm 4,7$ хв), в той час як у групі медикаментозного лікування - $0,2 \pm 2,1$ хв. Для перевірки переваг стентування чи ТДХ у 14 центрах Голландії на даному етапі проводиться дослідження SUPER: результати оцінюватимуться через 1 рік від початку лікування [4].

На сьогоднішній день в українському хірургічному просторі основним методом лікування пацієнтів із проявами ПК залишається призначення вазоактивних препаратів. Слід зауважити, що в більшості випадків вибір медикаментозного чинника проводиться без врахування рекомендацій доказової медицини. Тому, доцільно більш детально розглянути доказовість ефективності використання того чи іншого препарату для лікування хворих на ПАОЗ в стадії ПК. Якщо у документі TASC PAD II препаратами вибору для лікування хворих із ПК згадувались цілостазол та нафтідрофурил, то останні рекомендації однозначно вказують тільки на цілостазол: 3 міс лікування вказаним препаратом по 100 мг двічі на добу повинно бути терапією вибору. В той же час про доцільність використання нафтідрофурилу у хворих на ПАОЗ не згадується взагалі: тільки у тих пацієнтів, які мають протипокази до застосування цілостазолу, як альтернативу можна розглянути призначення пентоксифіліну по 400 мг тричі на добу. Переваги цілостазолу перед іншими препаратами полягають в особливостях його дії: як похідний хінолінону він інгібує фосфодіестеразу третього типу із наступним підвищенням вмісту цАМФ у тромбоцитах, гладких м'язях судин, ендотеліальних клітинах. Основними наслідками такого впливу є виражене пригнічення активації/агрегації тромбоцитів, зменшення ризику тромбозу, збільшена продукція окису азоту та вазодилатація. Окрім цього, препарат має здатність гальмувати проліферацію гладком'язових клітин, підвищувати вміст в крові ліпопротеїдів високої щільності і зменшувати - тригліцеридів, а також сприяти ангиогенезу та гальмувати запальні процеси. Таким чином, багатосторонні впливи цілостазолу (в Україні "Плестазол", виробник Київський вітамінний завод) на порушення в організмі пацієнта із ПАОЗ обґрунтовують доцільність його застосування як основного медикаменту для лікування проявів ПК [6].

Значний практичний інтерес представляють як для загальних, так і судинних хірургів критерії відбору пацієнтів із ПК для проведення ревазуляризуючих заходів - ендоваскулярних (ЕВВ) чи реконструктивних втручань (РКВ). Слід відмітити, що у попередньому консенсусі TASC PAD II ревазуляризація розглядається тільки, виходячи із даних морфологічного ураження артеріального русла, без поділу хворих на категорії. Новий документ ASVS дає чіткі рекомендації стосовно не тільки того, кому слід робити втручання, але й щодо вибору методу ревазуляризації. Так, в цілому, ревазуляризуючі втручання показані тільки в тому разі, коли попередні ТДХ чи медикаментозна терапія (або разом в комплексі) не дають покращення, хворий із-за ПК функціонально обмежений, а ризик від втручання є менший ніж можливий позитивний ефект (рекомендація 1В). Лікар може застосовувати тільки такі методи ревазуляризації після яких більш ніж у 50% випадків покращення триватиме не менше 5 років (рекомендація 1С). Таким чином, у тих хворих, які мають ураження аорто-стегнового сегменту, методом вибору для ревазуляризації є ЕВВ із використанням різних типів стентів (рекомендація 1В). Причому, навіть у випадках поширених оклюзійно-стенотичних уражень проведення аорто-стегнового біфуркаційного шунтування повинно відтерміновуватись на користь ЕВВ або гібридних процедур. В той же час у разі ураження зони біфуркації стегнової артерії слід проводити в першу чергу її дезоблітерацію, а при потребі й ЕВВ (гібридні операції) (рекомендація 1В). Аналогічною доказовістю володіє рекомендація щодо проведення РВВ при неможливості виконати ЕВВ (або виявлення

аневризматичних змін артерій) у хворих без важких супутніх патологій. Наведені вище рекомендації щодо аортоліакальних уражень ґрунтуються на результатах рандомізованих досліджень [7].

Особливого підходу потребують також пацієнти із ПК за умови ураження артерій стегново-підколінного сегменту. Зрозуміло, що в даній категорії хворих ризику ревазуляризаційних втручань можуть в ряді випадків перевищити користь, тому відбір пацієнтів повинен бути дуже ретельним. Так, ЕВВ (краще зі стентуванням) можна проводити тільки у випадку ізольованих (5-15 см) уражень поверхневої стегнової артерії, але без поширення атеросклеротичного процесу на зону біфуркації стегнової артерії (рекомендація 1С). Якщо ж дані ангиографії у хворого із ПК вказують на ураження артерій нижче колінного суглобу, то в такому випадку не показані ні ЕВВ, ні РВВ (рекомендація 1С). Можливість виконання шунтування слід розглядати лише вище колінного суглобу та за умови прохідності біфуркації підколінної артерії у хворих без факторів ризику (рекомендація 1В). Перевага однозначно за автологічним матеріалом, а в разі його відсутності - можна використовувати алопластичний (рекомендація 2С).

Менеджмент після проведених ревазуляризаційних втручань повинен включати корекцію існуючих факторів ризику та медикаментозне забезпечення, в основі якого лежить тривала дезагрегатна терапія (рекомендація 1А). Правда немає чіткого визначення, що пацієнт повинен довготривало приймати - ацетилсаліцилову кислоту, клопідогрель чи їх комбінацію (рекомендація 2В). Пояснення такому факту слід шукати в очікуванні результатів двох рандомізованих досліджень, в яких вивчається порівняння впливу антикоагулянтів та цілостазолу на показники прохідності після ендovasкулярних процедур [10]. Обґрунтуванням до ширшого застосування цілостазолу після черезшкірних ангиопластик стали раніше представлені результати Ishii H. et al.: через 6, 12 та 24 міс після втручання цілостазол показав кращі результати ніж тіклопідин [8]. Щодо вибору виду медикаментозної терапії після шунтуючих операцій у рекомендаціях ASVS немає чіткості (дезагреганти чи антикоагулянти), наголошується тільки на потребі проведення додаткових рандомізованих досліджень через те, що існують розбіжності між експертами з Європи та Північної Америки.

Таким чином, проведений порівняльний аналіз рекомендацій нових та раніше опублікованих консенсусних документів свідчить про потребу врахування даних доказової медицини щодо медикаментозного та оперативного лікування хворих на ПАОЗ на стадії ПК.

■ ЛІТЕРАТУРА

1. Ahimastos AA, Walker PJ, Askew C, Leicht A, Pappas E, Blombery P, et al. Effect of ramipril on walking times and quality of life among patients with peripheral artery disease and intermittent claudication: a randomized controlled trial. *JAMA* 2013;309:453-60.
2. Criqui MH, Langer RD, Fronek A, Feigelson HS, Klauber MR, McCann TJ, et al. Mortality over a period of 10 years in patients with peripheral arterial disease. *N Engl J Med* 1992;326:381-6.
3. Fowkes FG, Rudan D, Rudan I, Aboyans V, Denenberg JO, McDermott MM, et al. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis. *Lancet* 2013;382:1329-40.
4. Frans FA, Bipat S, Reekers JA, Legemate DA, Koelemay MJ. SUPERvised exercise therapy or immediate PTA for intermittent claudication in patients with an iliac artery obstruction: a multicentre randomised controlled trial; SUPER study design and rationale. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2012;43:466-71.
5. Gordon H, Guyatt, Elie A., Mark Crowther et al. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *CHEST* 2012; 141, Suppl.2:48S-52S.
6. Hashimoto A., Miyakoda G., Hirose Y., Mori T. Activation of endothelial nitric oxide synthase by cilostazol via a cAMP/protein kinase A- and phosphatidylinositol 3-kinase/Akt-dependent mechanism. *Atherosclerosis* 2006 Dec;189(2):350-7.
7. Indes JE, Pfaff MJ, Farrokhlyar F, Brown H, Hashim P, Cheung K, et al. Clinical outcomes of 5358 patients undergoing direct open bypass or endovascular treatment for aortoiliac occlusive disease: a systematic review and meta-analysis. *J Endovasc Ther* 2013;20:443-55.
8. Ishii H, Kumada Y, Toriyama T, Aoyama T, Takahashi H, Tanaka M, et al. Effects of oral cilostazol 100 mg BID on long-term patency after percutaneous transluminal angioplasty in patients with femoropopliteal disease undergoing hemodialysis: a retrospective chart review in Japanese patients. *Clin Ther* 2010;32:24-33.
9. Mahoney EM, Wang K, Keo HH, Duval S, Smolderen KG, Cohen DJ, et al. Vascular hospitalization rates and costs in patients with peripheral artery disease in the United States. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2010;3:642-51.
10. Michael S. Conte, Frank B. Pomposelli, Daniel G. Clair et al. Society for Vascular Surgery practice guidelines for atherosclerotic occlusive disease of the lower extremities: Management of asymptomatic disease and claudication Society for Vascular Surgery Lower Extremity Guidelines. *J Vasc Surg* 2015;61, Suppl:41.
11. 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.1:5-67.
12. Timothy P. Murphy, Donald E. Cutlip, Judith G. Regensteiner et al. Supervised Exercise, Stent Revascularization or Medical Therapy for Claudication Due to Aortoiliac Peripheral Artery Disease: the CLEVER Study. *J Amer Col Cardiol* 2015; 65,10: 99-1009.
13. WENBIT - Western Norway B Vitamin Intervention Trial. Available at: clinicaltrials.gov/show/nct00354081. Accessed June 21, 2014.

Cilostazol

Лікування симптомів захворювань периферичних артерій

Лікування переміжної кульгавості**

Профілактика рестенозів при стентуванні**

Профілактика рецидивів перенесеного інсульту***



* TASC II (2 редакція) Norgren L., Hallett 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, Olin 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 Y., Katayama Y., 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.



КІЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД
Якість без компромісів!
www.vitamin.com.ua

ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ СПЕЦІАЛІСТІВ З ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

СОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ ПЛЕСТАЗОЛ

Склад: діюча речовина: cilostazol; 1 таблетка містить цилостазолу 50 мг або 100 мг; Фармакологічна група: Код ATX. Антиромботичні засоби. Антиагреганти. Код ATX B01A C23.

Фармакокінетика. Цилостазол є інгібитором агрегації тромбоцитів. Препарат покращує здатність переносити фізичне навантаження. Цилостазол має вазодилаторний ефект, також інгібує проліферацію клітин гладких м'язів та інгібує реакцію звільнення тромбоцитами тромбоцитарного фактора росту та PF-4 в тромбоцитах людини. Викликає зворотне пригнічення агрегації тромбоцитів. Приймання препарату зніжує рівень тригліцеридів та підвищує рівень HDL-холестеролу.

Показання. Для збільшення максимальної безболісної дистанції ходьби у пацієнтів з переміжною кульгавістю, які не мають болів у стані спокою та ознак некрозу периферичних тканин (захоплення периферичних артерій, стадія II за Фонтаном).

Протипоказання. Відомо гіперчутливість до цилостазолу або будь-якого компонента препарату, тяжка ниркова недостатність (кліренс креатиніну < 25 мл/хв), помірна або тяжка печінкова недостатність, застійна серцева недостатність, вагітність, будь-яка відома схильність до кровотечі (наприклад, виражає шлунок або дванадцятипалу кишку в стадії загострення, недавній геморагічний інсульт (до 6 місяців), проліферативна форма діабетичної ретинопатії, слабо контрольована гіпертензія). Протипоказано пацієнтам зі шлуночковою тахікардією, шлуночковою фібриляцією або мультифокулерною шлуночковою екстрасистою, що проходять або не проходять відповідну терапію; пацієнтам з подраженим інтервалом QT.

Особливості застосування. Застосування у період вагітності або годування груддю. **Препарат не застосовують вагітним.**

Застосування препарату у період годування груддю не рекомендується. Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами. Слід дотримуватися обережності, оскільки при прийомі препарату можливе запаморочення.

Спосіб застосування та дози. Рекомендована доза препарату – по 100 мг 2 рази на добу. Таблетки приймають за 30 хвилин до прийому їжі або через 2 години після прийому їжі вранці та ввечері.

Ниркова та печінкова недостатність. Для пацієнтів з кліренсом креатиніну > 25 мл/хв та легкою печінковою недостатністю спеціальна корекція дозування не потрібна.

Пацієнти похилого віку. Немає необхідності в корекції доз для цієї категорії пацієнтів.

Діти. Препарат не рекомендується призначати дітям через відсутність даних щодо безпеки та ефективності застосування.

Побічні реакції. З боку кровоносної та лімфатичної системи: часто – оніць; нечасто – анемія; рідко – подражений час кровотечі, тромбоцитоз; поодинокі – схильність до кровотечі, тромбоцитопенія, гранулоцитопенія, агранулоцитоз, лейкопенія, панцитопенія, апластична анемія.

З боку імунної системи: нечасто – алергічні реакції.

З боку системи травлення та метаболізму: часто – набряк (периферичний або набряк обличчя); нечасто – гіперлікемія, цукровий діабет; поодинокі – анорексія.

З боку полісної системи: нечасто – тривогова.

З боку нервової системи: дуже часто – головний біль; часто – запаморочення; нечасто – безсоння, незвичайні сновидіння; поодинокі – парос, гіпестезія.

З боку органів зору: поодинокі – кон'юнктивіт.

З боку органів слуху: поодинокі – шум у вухах.

З боку серцево-судинної системи: часто – серцебиття, тахікардія, стенокардія, аритмія, шлуночкова екстрасистола; нечасто – інфаркт міокарда, фібриляція передсердь, застійна серцева недостатність, надшлуночкова тахікардія, шлуночкова тахікардія, втрата свідомості, очні кроволиви, носові кроволиви, шлуночково-кишкові кроволиви, невиключені кроволиви, ортостатична гіпотензія; поодинокі – прилипли, гіпертензія, гіпотензія, мозкові кроволиви, легеневі кроволиви, м'язові кроволиви, кроволиви в дихальних шляхах, підпирні кроволиви.

З боку дихальних шляхів: часто – риніт, фарингіт; нечасто – диспное, пневмонія, кашель; поодинокі – інтерстиціальна пневмонія.

З боку шлунково-кишкового тракту: дуже часто – діарея, порушення випорожнення; часто – нудота, блювання, диспепсія, метеоризм, біль у животі; нечасто – гастрит.

З боку гепатобілярної системи: поодинокі – гепатит, порушення функції печінки, жовтяниця.

З боку шкіри й підшкірних тканин: часто – висип, свербіж; поодинокі – ексима, синдром Стивенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, кропив'янка.

З боку нірок та сечовивідних шляхів: рідко – ниркова недостатність, порушення функції нірок; поодинокі – гематурія, поліурія.

Загальні розлади: часто – біль у грудях, астенія; нечасто – млягість, озноб; поодинокі – гіпертермія, нездужання, біль.

Лабораторні дослідження: поодинокі – підвищення рівня сечової кислоти, сечовини в крові, креатиніну.

Збільшення кількості випадків серцебиття та периферичних набряків спостерігалося, коли цилостазол застосовували сумісно з іншими вазодилаторами, які можуть викликати рефлекторну тахікардію, наприклад з дігліцеридними блокаторами кальцієвих каналів.

Категорія відпуску. За рецептом.