

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУPRACTICAL MEDICINE**КОНСЕРВАТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ
С ПЕРЕМЕЖАЮЩЕЙСЯ ХРОМОТОЙ****ПОКРОВСКИЙ А.В., ХАРАЗОВ А.Ф., САПЕЛКИН С.В.***Институт хирургии им. А.В. Вишневского Минздрава РФ, Москва, Россия*

В статье проведен анализ результатов рандомизированных плацебо-контролируемых исследований различных лекарственных средств, доступных на сегодняшний день в России, а также результаты мета-анализов и Кокрановских обзоров медикаментозного лечения больных с перемежающейся хромотой. Результаты этих исследований и дали основание рекомендовать наиболее эффективные средства в новой редакции «Национальных рекомендаций по ведению пациентов с заболеваниями артерий нижних конечностей» (2013).

Ключевые слова: перемежающаяся хромота, статины, антиагреганты, пентоксифиллин, простаноиды.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время, согласно международным и российским рекомендациям, в отношении пациентов с перемежающейся хромотой принята следующая тактика. Консервативному лечению подлежат пациенты без лимитирующей перемежающейся хромоты, т.е. проходящие более 30 м без боли. Исключение из этой группы могут составлять больные с поражением аорто-подвздошного артериального сегмента, где возможно проведение рентгенэндоваскулярных процедур с минимальными осложнениями и хорошим эффектом. Основой консервативного лечения этой группы была и остается индивидуальная программа активизации в сочетании с коррекцией основных факторов риска. Помимо этого, определенную пользу можно получить и от медикаментозной терапии, основные положения которой за последнее время были несколько модифицированы.

Мы попытались определить препараты, которыми в настоящее время лечат больных с перемежающейся хромотой в нашей стране, и оценить их эффективность. Учитывая, что в России серьезных плацебо-контролируемых исследований, по нашим данным, не проводилось, в связи с чем оценивать их эффективность, в том числе у пациентов с перемежающейся хромотой невозможно, мы ориентировались на результаты международных работ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Сегодня в нашей стране для консервативного лечения заболевания периферических артерий применяется множество препаратов. В руководстве «Клиническая ангиология» [1] перечисляются следующие субстанции: папаверин, но-шпа, галидор, дувадилан, празозин, редергин, дузодрил, вазобрал,

мидокалм, баклофен, танакан, абана, пентоксифиллин, ксантинола никотинат, холестирамин, фибраты, статины, никотиновая кислота, актовегин, солкосерил, милдронат, даларгин, дипромоний, пармидин, гинкго билоба. Число медикаментов, применяемых в западных странах, более ограничено. В мета-анализе А.Н. Momsen и соавт. [2], посвященном медикаментозному лечению заболеваний периферических артерий у пациентов с перемежающейся хромотой, рассматриваются следующие группы лекарств: антиагреганты (тиклопидин, клопикромен, мезогликан, индобуфен, дефибротид), энтеросорбенты (этилентетраминуксусная кислота – EDTA), стимуляторы центральной нервной системы (гидрокситриптамин), гиполипидемические средства (аторвастатин, авасимиб, поликозанол, симвастатин), ингибиторы фосфодиэстеразы (цилостазол, пентоксифиллин, К-134), простаноиды (простагландин E1 и простагландин I2), антикоагулянты (гепарина сульфат, кальципарин, сулодексид, L-аргинин), вазодилататоры (нафтидрофурил, буфломедил, инозитола никотинат). Результаты относительно крупных рандомизированных исследований приведены в табл. 1.

Помимо этого были опубликованы несколько обзоров библиотеки Кокрана и результаты двух мета-анализов, касающихся применения вазодилататоров (буфломедила, нафтидрофурила), ингибиторов фосфодиэстеразы (пентоксифиллина и цилостазола), гиполипидемических средств, простаноидов, препаратов чеснока и витамина E (табл. 2). Ниже мы приводим результаты этих обзоров и мета-анализов.

Антиагреганты. В литературе опубликовано пять относительно крупных исследований использования антиагрегантов для лечения пациентов с перемежающейся хромотой (табл. 1). В четырех из них было

**Покровский А.В. и др. Консервативное лечение пациентов
с перемежающейся хромотой**

Таблица 1

**Рандомизированные плацебо-контролируемые исследования лекарственных средств,
применяемых для лечения перемежающейся хромоты**

Автор, год публикации [ссылка]	Препарат	Число пациентов, принимавших		Срок наблюдения, мес.	Изменения макс. дистанции ходьбы, % (по сравнению с плацебо)	Качество жизни
		препарат	плацебо			
Антиагреганты						
Arcan, 1988 [3]	Тиклопидин	83	86	6	39*	–
Gresele, 2000 [4]	Клорикромен 100 мг × 2 р/д	81	78	6	9	н.з.
Tonnesen, 1993 [5]	Индобуфен 200 мг × 2 р/д	154	148	6	37*	–
Violi, 2000 [6]	Дефибротид 800–1200 мг /д	104	101	12	9*	–
Nenci, 2001 [7]	Мезогликан 30 мг в/м × 1 р/д, 100 мг/д внутрь, 20 нед.	120	122	5	25*	–
Гиполипидемические средства						
Mondillo, 2003 [8]	Симвастатин 40 мг × 1 р/д	43	43	6	121*	–
Aronow, 2003 [9]	Симвастатин	31	29	12	*	–
Mohler, 2003 [10]	Аторвастатин 10 мг × 1 р/д	120	114	6	–10	н.з.
	Аторвастатин 80 мг × 1 р/д	120				
Hiatt, 2004 [11]	Авасимиб 750 мг	110	105	12	13	н.з.
	Авасимиб 250 мг	113			2	н.з.
	Авасимиб 50 мг	114			19*	н.з.
Castano, 2001 [12]	Поликозанол 10 мг × 2 р/д	27	29	24	94*	–
Антикоагулянты						
Antonicelli, 1999 [13]	Кальципарин 12500 ед./сут	101	100	18	12*	–
Messa, 2002 [14]	Гепарина сульфат 40 мг × 2 р/д	110	107	6	8	+
Coccheri, 2002 [15]	Сулодексид	143	143	7	33*	+
Wilson, 2007 [16]	L-аргинин 3 г × 1 р/д	66	67	6	–20	н.з.
Ингибиторы фосфодиэстеразы						
Beebe, 1999 [17]	Цилостазол 100 мг × 2 р/д	175	170	6	48*	+
	Цилостазол 50 мг × 2 р/д	171			14*	+
Dawson, 1998 [18]	Цилостазол 100 мг × 2 р/д	52	25	4	52*	+
Dawson, 2000 [19]	Цилостазол 100 мг × 2 р/д	227	239	6	17*	–
	Пентоксифиллин 400 мг × 3 р/д	232			3	–
Elam, 1998 [20]	Цилостазол 100 мг × 2 р/д	95	94	3	10*	–
Money, 1998 [21]	Цилостазол 100 мг × 2 р/д	119	120	4	15*	–
Strandness, 2002 [22]	Цилостазол 100 мг × 2 р/д	133	129	6	39*	+
	Цилостазол 50 мг × 2 р/д	132			18	
Мета-анализ Regensteiner 2002, [23]	Цилостазол 100 м × 2 р/д	730	740	6	16*	–
Regensteiner 2002, [23]	Цилостазол 50 мг 2 р/д	281			37*	
Lindgarde, 1989 [24]	Пентоксифиллин 400 мг × 2 р/д	76	74	6	–1*	–
De Sanctis, 2002 [25]	Пентоксифиллин	60	60	12	42*	–
Belcaro, 2002 [26]	Пентоксифиллин 1600 мг × 1 р/д	30	30	6	56*	–
Cesarone, 2002 [27]	Пентоксифиллин	100	100	9	59*	–
Rudofsky, 1989 [28]	Пентоксифиллин 300 мг × 2 р/д в/в, 14 дней	88	88	3 нед	25*	–
Porter, 1982 [29]	Пентоксифиллин 1200 мг × 1 р/д	42	40	6	7*	–
Brass, 2012 [30]	Ингибитор фосфодиэстеразы (К 134) 50 мг 2 р/д	85	87	26	10*	–
	100 мг 2 р/д	84			14	
	Цилостазол 100 мг 2 р/д	89			23*	
Brass, 2006 [31]	Ингибитор фосфодиэстеразы (NM-702)	156	130	6	22*	–
	4 мг					
	8 мг	149			9*	

**Покровский А.В. и др. Консервативное лечение пациентов
с перемежающейся хромотой**

Таблица 1 - продолжение

Автор, год публикации [ссылка]	Препарат	Число пациентов, принимавших		Срок наблюдения, мес.	Изменения макс. дистанции ходьбы, % (по сравнению с плацебо)	Качество жизни
		препарат	плацебо			
Вазодилататоры						
Clyne, 1980 [32]	Нафтидрофурил	48	45	6	Значимо у пациентов младше 60 лет	–
Adhoue, 1986 [33]	Нафтидрофурил 200 мг × 3 р/д	64	54	6	*	–
Kieffer, 2001 [34]	Нафтидрофурил 200 мг × 2 р/д	89	92	6	52*	–
Adhoue, 1990 [35]	Нафтидрофурил 316,5 мг × 2 р/д	52	42	6	39*	–
Kiff, 1988 [36]	Инозитола никотинат	40	40	3	–11	–
Hiatt, 2001 [37]	Пропионил-L-карнитин 2 г × 1 р/д	82	73	6	51*	+
Простаноиды						
Virgolini, 1990 [38]	Простациклин 6 нг/кг/мин в/в 8 ч, 5 дней	54	54	1	Улучшение*	–
Diehm, 1997 [39]	ПГЕ1 60 мкг в/в × 1 р/д, 20 дней	106	102	3	16*	–
Lievre, 1996 [40]	Простациклин I2 20–60 мкг × 3 р/д внутрь	42	41	3	60	–
Mohler, 2003 [41]	Простациклин I2 20–60 мкг × 3 р/д внутрь	385	377	6	–6*	н.з.
Lievre, 2000 [42]	Простациклин I2 40 мкг × 2 р/д внутрь	209	213	6	24*	+
Creager, 2008 [43]	Илопрост 50–150 мг × 2 р/д	346	84	6	6	н.з.
	Пентоксифиллин 400 мг × 3 р/д	86			13,9*	н.з.
Энтеросорбенты						
Guldager, 1992 [44]	EDTA 3 г в/в × 1 р/д, 20 дней	80	79	6	–7	н.з.
Стимуляторы ЦНС						
Hiatt, 2004 [45]	Гидрокситриптамин 10–40 мг × 2 р/д	326	113	6	–8	н.з.

* – $p < 0,05$; н.з. – статистически незначимо; «-» – нет данных; «+» – улучшилось.

достигнуто статистически значимое увеличение максимальной дистанции ходьбы. А.Н. Momsen и соавт. в проведенном мета-анализе [2] оценивают суммарный эффект этих препаратов как положительный, но с умеренным увеличением дистанции ходьбы на 59 м (95% ДИ: 37–81 м). В нашей стране единственный доступный антиагрегант из этой серии – тиклопидин. В исследовании J.C. Argan и соавт. [3] отмечается увеличение максимальной дистанции ходьбы на 39% при приеме тиклопидина.

Гиполипидемические средства. Нам удалось найти пять исследований, в которых применялись гиполипидемические средства (табл.1). На сегодняшний день в России представлены только аторвастатин и симвастатин. При использовании этих лекарственных средств тоже были достигнуты статистически значимые отличия. Так, применение симвастатина в исследовании S. Mondillo и соавт. [8] увеличило максимальную дистанцию ходьбы на 121% по сравнению с плацебо, а применение аторвастатина в дозировке 80 мг/сут увеличило расстояние безболевой ходьбы на 22%. В целом, если ориентироваться на результаты мета-анализа А.Н. Momsen и соавт. [2], применение статинов у пациентов с перемежающейся хромотой увеличивает максимальное расстояние ходьбы на 163

м (95% ДИ: 83–242 м). Р.Р. Aung и соавт. в обзоре библиотеки Кокрана [51] также свидетельствуют об эффективном влиянии терапии этими средствами на увеличение дистанции ходьбы (табл. 2).

Ингибиторы фосфодиэстеразы. Этот класс лекарственных средств традиционно используется для лечения пациентов с перемежающейся хромотой и является одним из самых изученных. FDA одобрила для применения в США цилостазол и пентоксифиллин. В нашей стране активно используется пентоксифиллин. Результаты 13 исследований препаратов этой группы приведены в табл. 1, практически во всех получены статистически значимые положительные результаты. По данным M.R. Cesagone и соавт., применение пентоксифиллина может увеличить максимальную дистанцию ходьбы до 59% по сравнению с группой плацебо [27]. Мета-анализ S.C. Hood и соавт. [49], в который вошли 11 исследований, говорит о среднем увеличении дистанции безболевой ходьбы на 29,4 м (95% ДИ: 13–45,9 м). Результаты мета-анализа А.Н. Momsen и соавт. [2] демонстрируют большее увеличение максимальной дистанции ходьбы: в среднем для группы препаратов-ингибиторов фосфодиэстеразы – на 49 м (95% ДИ: 37–61 м), для пентоксифиллина – на 59 м (95% ДИ: 37–81 м). Следует также обратить внимание на

Таблица 2

Мета-анализы и Кокрановские обзоры лекарственных средств, применяемых для лечения перемежающейся хромоты

Автор, год публикации [ссылка]	Препарат	Количество исследований	Всего пациентов	РБХ, М (95% ДИ)	МДХ, М (95% ДИ)
De Backer, 2008 [46]	Нафтидрофурил	6	968	48,4 (35,9; 61,0)	
De Backer, 2008 [47]	Буфломедил	2	127	76,9 (32,3; 121,5)	112,6 (27,7; 97,5)
Robless, 2007 [48]	Цилостазол				
	100 мг 2р/д	8	1827	31,1 (21,4; 40,9)	49,7 (24,2; 75,2)
	50 мг 2р/д	3	716	41,3 (7,1; 89,7)	31,9 (12,4; 51,5)
	150 мг 2р/д	1	104	15,7 (-9,6; 41,0)	51,3 (-13,9; 117,5)
Hood 1996 [49]	Пентоксифиллин	11	612	29,4 (13; 45,9)	
Reiter, 2007 [50]	Простаноиды	5	438	21,34 (20,8; 21,9)	25,69 (25,2; 26,2)
Aung, 2007 [51]	Гиполипидемические препараты	7	317	89,76 (30,1; 149,5)	152 (32,1; 271,8)
		3	95	7,16 (-25,5; 40,4)	-23(-69,1; 23,1)
Cosmi, 2001 [52]	Антикоагулянты	3	Нет данных	66,6 (-2,3; 135,5)	
Lip, 2003 [53]	Антигипертензивные средства	2	Нет данных	8 (-30,7; 4,7)	-46 (-169,2; 77,2)
Jepson, 2013 [54]	Препарат чеснока	1	78	Разницы не получено	Разницы не получено
Kleijnen, 2000 [55]	Витамин Е	5	265	Гетерогенность групп не позволяет сделать какие-либо объективные выводы	

РБХ – расстояние безболевого ходьбы; МДХ – максимальная дистанция ходьбы; М – взвешенная разность средних; ДИ – доверительный интервал.

то, что в цитируемых работах пентоксифиллин назначался в дозировках от 600 до 1200 мг в сутки, причем чаще всего – 1200 мг в сутки. Длительность курса составила от 8 до 26 недель, и это был оригинальный препарат. Наконец, результаты Кокрановского обзора P. Robless и соавт. [48] также свидетельствуют о положительном влиянии цилостазола – ингибитора фосфодиэстеразы (табл.2).

Антикоагулянты. В наш обзор вошли четыре препарата, которые представлены в России (табл. 1). Пищевая добавка L-аргинин – донатор оксида азота, в исследовании А.М. Wilson и соавт. [16] не была эффективна: увеличение концентрации оксида азота в крови на фоне применения аргинина отсутствовало, а дистанция безболевого ходьбы даже уменьшилась по сравнению с плацебо. В двух других исследованиях было получено статистически значимое увеличение дистанции ходьбы: это исследования R. Antonicelli и соавт. [13] с кальципарином (+12%) и S. Coscheri и соавт. [15] с сулодексидом (+33%). По результатам работы А.Н. Momsen и соавт. [2], применение лекарственных средств этой группы позволяет увеличить максимальную дистанцию ходьбы на 57,4 м (95% ДИ: 16–99 м), а взвешенный средний эффект сулодексида достигает 85,9 м (95% ДИ: 83–89 м). В Кокрановском обзоре В. Cosmi и соавт. [52] также говорится о приемлемой эффективности антикоагулянтов: 66,6 м (95% ДИ: 2–136 м). Учитывая эти данные, сулодексид был включен в новую редакцию Национальных рекомендаций, принятых на последней конференции Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов.

Вазодилататоры. Эта группа лекарственных препаратов представлена нафтидрофурилом, буфломедилом и препаратами никотиновой кислоты. Первые два средства используются в Европе ограниченно, а в нашей стране существуют только препараты никотиновой кислоты. Единственное крупное зарубежное исследование инозитола никотината – препарата никотиновой кислоты, не доказало его эффективности: применение препарата даже уменьшило дистанцию ходьбы на 24 м [36]. В целом, по данным мета-анализа А.Н. Momsen и соавт. [2], применение вазодилататоров позволяет увеличить дистанцию ходьбы на 59 м (95% ДИ: 37–81 м). Авторы из Кокрановского содружества тоже свидетельствуют в пользу нафтидрофурила и буфломедила [46, 47].

Простаноиды. Обычно эта группа средств используется для лечения больных с критической ишемией нижних конечностей, поэтому число исследований у пациентов с перемежающейся хромотой мало – всего пять. В большей части из них с переменным успехом применялся простациклин I2, причем в пероральной форме, которая в России отсутствует. Тем не менее, в двух работах с внутривенным введением простаноидов получено значимое улучшение состояния больных. Это исследования простациклина I2 [38] и простагландина E1 [39]. Результаты мета-анализа А.Н. Momsen и соавт. [2] и обзора библиотеки Кокрана, по данным М. Reiter и соавт. [50], свидетельствуют в пользу применения простаноидов со средним увеличением максимальной дистанции ходьбы на 66 м (95% ДИ: 5–128 м) и на 25,7 м (95% ДИ: 25–26 м), соответственно.

Другие лекарственные средства. Число исследований, в которых применялись препараты других групп, такие как энтеросорбенты, стимуляторы центральной нервной системы, витамин Е, или чеснок, слишком мало, к тому же в них были получены отрицательные результаты [44, 45, 54, 55]. Следовательно, говорить об их использовании, кроме как в клинических исследованиях, пока не стоит. В обзоре библиотеки Кокрана В. Cosmi и соавт. [52] фигурирует также лечение антигипертензивными средствами, но их применение не отражается на увеличении дистанции ходьбы.

ОБСУЖДЕНИЕ

Сокращение расстояния ходьбы, как безболевого, так и максимальной, уменьшает социальную адаптацию пациентов и их качество жизни. Европейские руководства рекомендуют в качестве целевой установки консервативного лечения таких больных брать увеличение дистанции ходьбы минимум на 30% относительно исходной. Среди пациентов с максимальной дистанцией ходьбы 200 м в начале лечения считается, что нужно увеличить это расстояние на 100 м (+50 %) для того, чтобы больной мог нормально заниматься повседневной деятельностью [46, 47]. Возможность проходить более 70 м без боли позволяет пациенту участвовать в социальной жизни и заниматься работой, не связанной с физическим трудом, что, соответственно, дает возможность ощущать удовлетворение от жизни [49].

Первым и основным способом лечения перемежающейся хромоты является ходьба, лучше всего под руководством специального инструктора. На сегодняшний день существует понятие так называемой *best medical therapy* (ВМТ), включающее в себя лечение антиагрегантами, гиполипидемическими средствами и коррекцию факторов риска. Таким образом, в идеале любой больной с заболеванием периферических артерий, в том числе и с перемежающейся хромотой, должен получать вышеперечисленные препараты. Результаты мета-анализа А.Н. Momsen и соавт. [2] подтвердили, что применение симвастатина может увеличить дистанцию безболевого ходьбы на 104 м, аторвастатина — на 56 м. Обзоры содружества Кокрана тоже свидетельствуют об эффективности статинов: среднее увеличение максимальной дистанции ходьбы при приеме статинов достигает 152 м [51]. Довольно часто пациенты с заболеваниями периферических артерий принимают в качестве антиагреганта клопидогрел. Это препарат следующего поколения после тиклопидина, который, как показано в работе J.C. Arsan и соавт. [3], тоже способен увеличить дистанцию ходьбы на 39%. Следовательно, даже изолированный прием статинов и дезагрегантов может эффективно влиять на проходимое больным расстояние.

С учетом развивающейся ишемии и тканевой гипоксии при ХОЗАНК важным аспектом лечения становится применение препаратов, активизирующих метаболизм в тканях, улучшающих трофику. К числу таких лекарственных средств относится актовегин — высокоочищенный гемодиализат из крови телят, получаемый методом ультрафильтрации. В основе действия препарата лежит органонезависимое влияние на клеточный метаболизм со способностью повышать захват и утилизацию глюкозы и кислорода [56-58]. Так же в недавнем исследовании доказано, что препарат улучшает микроциркуляцию и функцию эндотелия [59].

В России на сегодняшний день из вышеперечисленных в нашей статье лекарственных средств доступны ингибиторы фосфодиэстеразы (пентоксифиллин), простаноиды (простациклин I2 и простагландин E1), антикоагулянты (сулодексид, гепарин). Применение простаноидов ограничено высокой ценой и необходимостью внутривенных инфузий. Пентоксифиллин может увеличить максимальное расстояние ходьбы на 59 м, простаноиды — на 66 м, сулодексид — на 89 м [2]. Число больных в цитируемом мета-анализе, получавших пентоксифиллин, примерно в 5 раз больше, чем сулодексид, что указывает на большую надежность выводов. Поэтому, на наш взгляд, третьим препаратом, который должны получать пациенты с перемежающейся хромотой, должен быть пентоксифиллин, а сулодексид может рассматриваться как разумная альтернатива. Также, по-видимому, возможно чередование этих лекарственных средств.

Следует обратить внимание на то, что в основу Российских национальных рекомендаций по лечению заболеваний артерий нижних конечностей легли те дозы и продолжительность курса лечения пентоксифиллином, которые были подтверждены многочисленными клиническими исследованиями, упомянутыми выше. Именно поэтому эксперты приводят дозировку 1200 мг в день в качестве терапевтической, а продолжительность курса лечения должна составлять не менее 8 недель.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Медикаментозное лечение больных с перемежающейся хромотой должно быть комплексным и включать в себя как коррекцию факторов риска, так и прием антиагрегантов, статинов. При выраженной перемежающейся хромоте (максимальная дистанция — менее 200 м) целесообразно добавление пентоксифиллина курсами. Альтернативой пентоксифиллину может служить сулодексид. Эти принципы отражены в Национальных рекомендациях по ведению больных с заболеваниями артерий нижних конечностей.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Клиническая ангиология. Практическое руководство в 2 т. под ред. академика А.В. Покровского. М.: Медицина, 2004.
2. *Momsen A.H., Jensen M.B., Norager C.B., et al.* Drug therapy for improving walking distance in intermittent claudication: a systematic review and meta-analysis of robust randomised controlled studies. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2009; 38(4): 463–474.
3. *Arcan J.C., Blanchard J., Boissel J.P., et al.* Multicenter double-blind study of ticlopidine in the treatment of intermittent claudication and the prevention of its complications. *Angiology.* 1988; 39(9): 802–811.
4. *Gresele P., Migliacci R., Di Sante G., Nenci G.G.* CRAMPS Investigator Group. Effect of cloricromene on intermittent claudication. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients treated with aspirin: effect on claudication distance and quality of life. CRAMPS Investigator Group. Cloricromene Randomized Arteriopathy Multicenter Prospective Study. *Vasc. Med.* 2000; 5(2): 83–89.
5. *Tønnesen K.H., Albuquerque P., Baitsch G., et al.* Double-blind, controlled, multicenter study of indobufen versus placebo in patients with intermittent claudication. *Int. Angiol.* 1993; 12(4): 371–377.
6. *Violi F., Marubini E., Coccheri S., Nenci G.G.* Improvement of walking distance by defibrotide in patients with intermittent claudication—results of a randomized, placebo-controlled study (the DICLIS study). Defibrotide Intermittent CLaudication Italian Study. *Thromb. Haemost.* 2000; 83(5): 672–677.
7. *Nenci G.G., Gresele P., Ferrari G., et al.* Mesoglycan Intermittent Claudication Group. Treatment of intermittent claudication with mesoglycan—a placebo-controlled, double-blind study. *Thromb. Haemost.* 2001; 86(5): 1181–1187.
8. *Mondillo S., Ballo P., Barbati R., et al.* Effects of simvastatin on walking performance and symptoms of intermittent claudication in hypercholesterolemic patients with peripheral vascular disease. *Am. J. Med.* 2003; 114(5): 359–364.
9. *Aronow W.S., Nayak D., Woodworth S., Ahn C.* Effect of simvastatin versus placebo on treadmill exercise time until the onset of intermittent claudication in older patients with peripheral arterial disease at six months and at one year after treatment. *Am. J. Cardiol.* 2003; 92(6): 711–712.
10. *Mohler E.R. 3rd, Hiatt W.R., Creager M.A.* Cholesterol reduction with atorvastatin improves walking distance in patients with peripheral arterial disease. *Circulation.* 2003; 108(12): 1481–1486.
11. *Hiatt W.R., Klepack E., Nehler M., et al.* The effect of inhibition of acyl coenzyme A-cholesterol acyltransferase (ACAT) on exercise performance in patients with peripheral arterial disease. *Vasc. Med.* 2004; 9(4): 271–277.
12. *Castaño G., Más Ferreiro R., Fernández L., et al.* A long-term study of policosanol in the treatment of intermittent claudication. *Angiology.* 2001; 52(2): 115–125.
13. *Antoniceilli R., Sardina M., Scotti A., et al.* Randomized trial of the effects of low-dose calcium-heparin in patients with peripheral arterial disease and claudication. Italian CAP Study Group. *Am. J. Med.* 1999; 107(3): 234–239.
14. *Messa G.L., Gelso E.* Heparan sulfate in the treatment of intermittent claudication: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial. *Drugs Exp. Clin. Res.* 2002; 28(1): 37–48.
15. *Coccheri S., Scondotto G., Agnelli G., et al.* Arterial Arm of the Suavis (Sulodexide Arterial Venous Italian Study) group. Sulodexide in the treatment of intermittent claudication. Results of a randomized, double-blind, multicentre, placebo-controlled study. *Eur. Heart J.* 2002; 23(13): 1057–1065.
16. *Wilson A.M., Harada R., Nair N., et al.* L-arginine supplementation in peripheral arterial disease: no benefit and possible harm. *Circulation.* 2007; 116(2): 188–195.
17. *Beebe H.G., Dawson D.L., Cutler B.S., et al.* A new pharmacological treatment for intermittent claudication: results of a randomized, multicenter trial. *Arch. Intern. Med.* 1999; 159(17): 2041–2050.
18. *Dawson D.L., Cutler B.S., Meissner M.H., Strandness D.E. 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.
19. *Dawson D.L., Cutler B.S., Hiatt W.R., et al.* A comparison of cilostazol and pentoxifylline for treating intermittent claudication. *Am. J. Med.* 2000; 109(7): 523–530.
20. *Elam M.B., Heckman J., Crouse J.R., et al.* Effect of the novel antiplatelet agent cilostazol on plasma lipoproteins in patients with intermittent claudication. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1998; 18(12): 1942–1947.
21. *Money S.R., Herd J.A., Isaacsohn J.L., et al.* Effect of cilostazol on walking distances in patients with intermittent claudication caused by peripheral vascular disease. *J. Vasc. Surg.* 1998; 27(2): 267–275.
22. *Strandness D.E. Jr., Dalman R.L., Panian S., et al.* Effect of cilostazol in patients with intermittent claudication: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Vasc. Endovascular. Surg.* 2002; 36(2): 83–91.
23. *Regensteiner J.G., Ware J.E. Jr., McCarthy W.J., et al.* 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. Am. Geriatr. Soc.* 2002; 50(12): 1939–1946.
24. *Lindgårde F., Jelnes R., Björkman H., et al.* Conservative drug treatment in patients with moderately severe chronic occlusive peripheral arterial disease. Scandinavian Study Group. *Circulation.* 1989; 80(6): 1549–1956.

25. *De Sanctis M.T., Cesarone M.R., Belcaro G., et al.* Treatment of intermittent claudication with pentoxifylline: a 12-month, randomized trial-walking distance and microcirculation. *Angiology*. 2002; 53 Suppl 1: 7–12.
26. *Belcaro G., Nicolaidis A.N., Griffin M., et al.* Intermittent claudication in diabetics: treatment with exercise and pentoxifylline—a 6-month, controlled, randomized trial. *Angiology*. 2002; 53 Suppl 1: 39–43.
27. *Cesarone M.R., Belcaro G., Nicolaidis A.N., et al.* Treatment of severe intermittent claudication with pentoxifylline: a 40-week, controlled, randomized trial. *Angiology*. 2002; 53 Suppl 1: 1–5.
28. *Rudofsky G., Haussler K.F., Künkel H.P., et al.* Intravenous treatment of chronic peripheral occlusive arterial disease: a double-blind, placebo-controlled, randomized, multicenter trial of pentoxifylline. *Angiology*. 1989; 40(7): 639–649.
29. *Porter J.M., Cutler B.S., Lee B.Y., et al.* Pentoxifylline efficacy in the treatment of intermittent claudication: multicenter controlled double-blind trial with objective assessment of chronic occlusive arterial disease patients. *Am. Heart J.* 1982; 104(1): 66–72.
30. *Brass E.P., Cooper L.T., Morgan R.E., Hiatt W.R.* A phase II dose-ranging study of the phosphodiesterase inhibitor K-134 in patients with peripheral artery disease and claudication. *J. Vasc. Surg.* 2012; 55(2): 381–389.
31. *Brass E.P., Anthony R., Cobb F.R., et al.* The novel phosphodiesterase inhibitor NM-702 improves claudication-limited exercise performance in patients with peripheral arterial disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006; 48(12): 2539–2545.
32. *Clyne C.A., Galland R.B., Fox M.J., et al.* A controlled trial of naftidrofuryl (Praxilene) in the treatment of intermittent claudication. *Br. J. Surg.* 1980; 67(5): 347–348.
33. *Adhoute G., Bacourt F., Barral M., et al.* Naftidrofuryl in chronic arterial disease. Results of a six month controlled multicenter study using Naftidrofuryl tablets 200 mg. *Angiology*. 1986; 37(3 Pt 1): 160–167.
34. *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(1): 58–65.
35. *Adhoute G., Andreassian B., Boccalon H., et al.* Treatment of stage II chronic arterial disease of the lower limbs with the serotonergic antagonist naftidrofuryl: results after 6 months of a controlled, multicenter study. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1990; 16 Suppl 3: 75–80.
36. *Kiff R.S., Quick C.R.* Does inositol nicotinate (Hexopal) influence intermittent claudication? A controlled trial. *Br. J. Clin. Pract.* 1988; 42(4): 141–145.
37. *Hiatt W.R., Regensteiner J.G., Creager M.A., et al.* Propionyl-L-carnitine improves exercise performance and functional status in patients with claudication. *Am. J. Med.* 2001; 110(8): 616–622.
38. *Virgolini I., Fitscha P., Linet O.I., et al.* A double blind placebo controlled trial of intravenous prostacyclin (PGI₂) in 108 patients with ischaemic peripheral vascular disease. *Prostaglandins*. 1990; 39(6): 657–664.
39. *Diehm C., Balzer K., Bisler H., et al.* Efficacy of a new prostaglandin E₁ regimen in outpatients with severe intermittent claudication: results of a multicenter placebo-controlled double-blind trial. *J. Vasc. Surg.* 1997; 25(3): 537–544.
40. *Lievre M., Azoulay S., Lion L., et al.* A dose-effect study of beraprost sodium in intermittent claudication. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1996; 27(6): 788–793.
41. *Mohler E.R. 3rd, Hiatt W.R., Olin J.W., et al.* Treatment of intermittent claudication with beraprost sodium, an orally active prostaglandin I₂ analogue: a double-blind, randomized, controlled trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003; 41(10): 1679–1686.
42. *Lièvre M., Morand S., Besse B., et al.* Oral Beraprost sodium, a prostaglandin I₂ analogue, for intermittent claudication: a double-blind, randomized, multicenter controlled trial. Beraprost et Claudication Intermittente (BERCI) Research Group. *Circulation*. 2000; 102(4): 426–431.
43. *Creager M.A., Pande R.L., Hiatt W.R.* A randomized trial of iloprost in patients with intermittent claudication. *Vasc. Med.* 2008; 13(1): 5–13.
44. *Guldager B., Jelnes R., Jørgensen S.J., et al.* EDTA versus placebo treatment in intermittent claudication. A double-blind, randomized trial. *Ugeskr. Laeger.* 1992; 154(23): 1618–1621.
45. *Hiatt W.R., Hirsch A.T., Cooke J.P., et al.* Randomized trial of AT-1015 for treatment of intermittent claudication. A novel 5-hydroxytryptamine antagonist with no evidence of efficacy. *Vasc. Med.* 2004; 9(1): 18–25.
46. *De Backer T.L., Vander Stichele R., Leheret P., Van Bortel L.* Naftidrofuryl for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2008; (2).
47. *De Backer T.L., Bogaert M., Vander Stichele R.* Bufomedil for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2008; (1).
48. *Robless P., Mikhailidis D.P., Stansby G.P.* Cilostazol for peripheral arterial disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2008; (1).
49. *Hood S.C., Moher D., Barber G.G.* Management of intermittent claudication with pentoxifylline: meta-analysis of randomized controlled trials. *Can. Med. Assoc. J.* 1996; 155: 1053–1059.
50. *Reiter M., Bucek R.A., Stümpflen A., Minar E.* Prostanoids for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2004; (1).
51. *Aung P.P., Maxwell H.G., Jepson R.G., et al.* Lipid-lowering for peripheral arterial disease of the lower limb. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2007; (4).
52. *Cosmi B., Conti E., Coccheri S.* Anticoagulants (heparin, low molecular weight heparin and oral anticoagulants)

- for intermittent claudication. Cochrane Database Syst. Rev. 2001; (3).
53. **Lip G.Y., Makin A.J.** Treatment of hypertension in peripheral arterial disease. Cochrane Database Syst. Rev. 2003; (4).
54. **Jepson R.G., Kleijnen J., Leng G.C.** Garlic for peripheral arterial occlusive disease. Cochrane Database Syst. Rev. 2013; (4).
55. **Kleijnen J., Mackerras D.** Vitamin E for intermittent claudication. Cochrane Database Syst. Rev. 2000; (2).
56. **Obermaier-Kusser B., Muhlbacher C., Mushack J et al.** Further evidence for a two-step model of glucose-transport regulation. Inositol phosphate-oligosaccharides regulate glucose-carrier activity. *Biochem. J.* 1989; 261: 699–705.
57. **Buchmayer F., Pleiner J., Elmlinger M. W., et al.** ActoveginR: a biological drug for more than 5 decades. *Wien. Med. Wochenschr.* 2011; 161 (3–4): 80–88.
58. **Machicao F., Muresanu D. F., Hunsberger H et al.** Плейотропный нейропротективный и метаболический эффекты актовегина. *Нервно-мыш. бол.* 2012; 4: 3–10.
59. **Fedorovich A.A.** *Microvascular Research* 84 (2012): 86–93.
-

SUMMARY

**CONSERVATIVE TREATMENT OF PATIENTS
WITH INTERMITTENT CLAUDICATION**

Pokrovsky A.V., Khazarov A.F., Sapelkin S.V.

Institute of Surgery named after A.V. Vishnevsky under the RF Ministry of Public Health, Moscow, Russia

The article deals with the analysis of the results of randomized placebo-controlled studies of various therapeutic agents currently available in Russia, as well as the results of meta-analyses and Cochrane reviews of medicamentous treatment of patients with intermittent claudication. The results of these studies gave grounds to recommend the most efficient agents in the new edition of the “National Guidelines on management of patients with lower-limb arterial disease” (2013).

Key words: *intermittent claudication, statins, antiaggregants, pentoxifyllin, prostanoids.*

Адрес для корреспонденции:
Харазов А.Ф.
Тел.: +7 (499) 236-20-13
E-mail: kharazov@ixv.ru

Correspondence to:
Kharazov A. F.
Tel.: 8 (499) 236-20-13
E-mail: kharazov@ixv.ru