

Мохорт Т.В.

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Mokhort T.

Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Особенности ведения заболеваний периферических артерий нижних конечностей при сахарном диабете*

Features of Management of Peripheral Arterial Disease of the Lower Extremities in Diabetes Mellitus

Резюме

Сахарный диабет – признанный фактор риска мультисосудистого поражения, развития полинейропатии, когнитивного снижения. Заболевания периферических артерий нижних конечностей (ЗПАНК) являются частым проявлением при сахарном диабете, определяя негативный прогноз. В обзоре рассмотрены современные подходы к ведению пациентов с ЗПАНК, включая особенности использования глюкозолнижающей терапии, гипотензивных и гиполипидемических препаратов с превентивной целью. Четко обоснована необходимость использования физических нагрузок, описаны возможности терапевтического лечения. Среди терапевтических опций сделан акцент на потенциальные преимущества использования актовегина, оказывающего мультимодальное действие.

Ключевые слова: сахарный диабет, заболевания периферических артерий нижних конечностей, комплексная терапия, актовегин.

Abstract

Diabetes mellitus is a recognized risk factor of multi-vascular lesions, development of polyneuropathy, and cognitive decline. Diseases of the peripheral arteries of the lower extremities are a frequent manifestation in diabetes, determining a negative prognosis. In the review, there are considered modern approaches to the management of patients with diseases of the peripheral arteries of the lower extremities, including the features of the use of glucose-lowering therapy, antihypertensive and lipid-lowering drugs for preventive purposes. The necessity of using physical activity is clearly justified, and the possibilities of therapeutic treatment are described. Among the therapeutic options, the emphasis is placed on the potential benefits of using actovegin, which has a multimodal effect.

Keywords: diabetes mellitus, diseases of the peripheral arteries of the lower extremities, complex therapy, actovegin.

* На правах рекламы.

Рост количества пациентов с сахарным диабетом (СД) является характерной чертой современного общества, общемировые тенденции прослеживаются и в Республике Беларусь (рис. 1).

При этом количество пациентов с СД увеличивается преимущественно за счет СД 2-го типа, который является мощным фактором кардиоваскулярного риска. Характеристики СД 2-го типа включают акселерацию атеросклероза с вовлечением в патологический процесс артерий различной локализации (коронарные, мозговые и периферические артерии нижних конечностей) и поражение микрососудистого русла. В результате отличительной чертой для СД является одновременное поражение сосудов нескольких бассейнов, а при заболеваниях периферических артерий нижних конечностей (ЗПАНК) более 61% пациентов имеют коморбидное поражение коронарных и мозговых артерий [1]. В результате СД 2-го типа определен как значимый фактор риска ЗПАНК. Распространенность ЗПАНК при СД достигает 29% от общего количества пациентов, а риск ампутаций превышает общепопуляционный в 5–10 раз [2]. Основной клинический симптом ЗПАНК – перемежающаяся хромота (ПХ) является предиктором не только ухудшения состояния конечности вплоть до ампутации, но также и сердечно-сосудистой смертности: в течение 5 лет при наличии ПХ риск инфаркта миокарда или инсульта составляет 20%, а риск смерти – 10–15% [2].

Второй отличительной характеристикой ЗПАНК при СД является более выраженное развитие кальциноза сосудов, что может быть следствием высокой распространенности дефицита витамина D у лиц

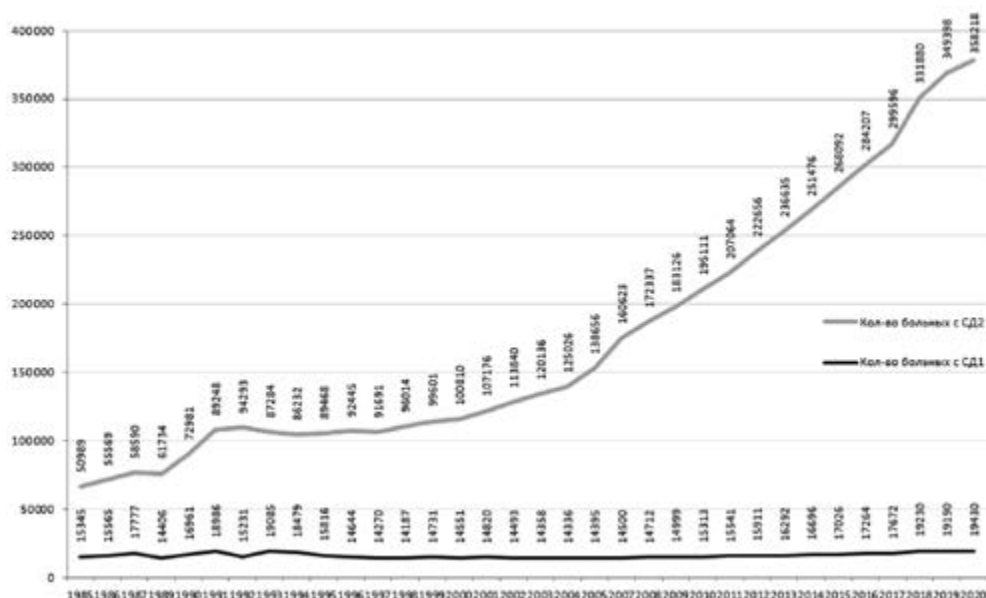


Рис. 1. Количество больных с СД в Республике Беларусь (1985–2020 гг.)

Fig. 1. The number of patients with diabetes mellitus in the Republic of Belarus (1985–2020)

По данным <http://minzdrav.gov.by/>

с ожирением и СД 2-го типа [3]. Кальциноз интимы медиа (склероз Менкеберга) при СД встречается в несколько раз чаще, чем у лиц без СД. Проявления медиакальциноза позволяют видеть кальцифицированные сосуды при проведении дуплексного сканирования сосудов (рис. 2), но оказывают влияние на результаты измерения лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ). Низкий уровень 25(ОН)D ассоциирован с повышением риска развития заболеваний периферических артерий, диабетических язв и инфекций стопы, протеинурии и прогрессией снижения СКФ [4].

И наконец, у пациентов с СД 2-го типа высока распространенность диабетической невропатии (ДН): по данным национального исследования, проведенного в Республике Беларусь, при обследовании 4003 пациентов с впервые установленным СД 2-го типа у 24,1% были выявлены нарушения вибрационной чувствительности, свидетельствующие о наличии ДН [5]. Длительное течение СД сопровождается существенным увеличением распространенности ДН – до 90%, в зависимости от длительности СД и использованного диагностического подхода, но в среднем составляет более 40% [6]. Распространенность ДН обуславливает нарушения болевой чувствительности и маскирует появление ПХ как основного симптома ЗПАНК. По данным Галстяна Г.Р., у 75% пациентов с СД ЗПАНК не характеризуется развитием типичного болевого синдрома, что актуализирует использование инструментальных исследований [7]. Наличие ДН является фактором высокого риска развития синдрома диабетической стопы (СДС) и формирования трофических язв. Развитие СДС представляет собой непосредственную угрозу ампутации вследствие развития наиболее частого проявления СДС – язвенно-некротических поражений стоп. Трофические язвы выявляются у 1–11% всех пациентов с СД [8]. Исходя из преобладающих патогенетических



Рис. 2. Банальная рентгенография нижней конечности: кальцификация артерий

Fig. 2. Common radiography of the lower extremity: arterial calcification

механизмов и клинических проявлений, выделяют нейропатическую (60–75%), нейроишемическую (20–30%) и «чисто» ишемическую формы СДС (5–10%), что свидетельствует о потенциальном вкладе сосудистых поражений у 25–40% пациентов.

Последние международные рекомендации по диагностике ЗПАНК у пациентов с предиабетом и СД [2019 Рекомендации ESC/EASD по сахарному диабету, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям] указывают на необходимость ежегодного скрининга с оценкой клинических проявлений и ЛПИ, обучения пациентов уходу за стопами и ранней диагностики инфекции.

Тест первой линии – ЛПИ $<0,90$ – рассматривается как диагностический критерий для ЗПАНК независимо от симптомов, при необходимости показана дальнейшая оценка состояния конечностей, включая дуплексное УЗИ. При ЛПИ $>1,40$ следующим шагом будет дуплексное УЗИ для оценки анатомии и гемодинамического состояния артерий нижних конечностей. КТ- или МРТ-ангиография показаны при рассмотрении вопроса о реваскуляризации. При симптомах, наводящих на мысль о ПХ, с нормальным ЛПИ рекомендуется тредмил-тест с оценкой посттренировочного ЛПИ. У пациентов с СД с ишемическими поражениями ниже колена следует рассмотреть ангиографию, включая стопу, перед реваскуляризацией [9]. Важно помнить о лимитации возможностей использования контрастных препаратов у пациентов со снижением скорости клубочковой фильтрации.

Механизмы формирования ЗПАНК можно затормозить в случае использования адекватных превентивных мероприятий, которые согласуются с мерами, предпринимаемыми при профилактике развития сердечно-сосудистой патологии. Превентивная тактика примордиальной, или первоначальной, профилактики основывается на влиянии на общие факторы, определяющие формирование здоровья (устранение факторов риска).

Аксиомами лечения и профилактики ЗПАНК при СД являются:

- необходимость жесткой и долгосрочной компенсации углеводного обмена;
- обеспечение поддержания нормального уровня системного артериального давления;
- коррекция липидного спектра (статины и дополнительные опции при гипертриглицеридемии);
- прекращение курения и физические нагрузки (ходьба), уход за стопами и использование адекватной обуви;
- использование антитромбоцитарных и антитромботических препаратов [10].

Отказ от курения является обязательной рекомендацией. Рядом проспективных рандомизированных исследований доказано снижение риска смерти, инфаркта миокарда, инсульта и ампутации, более низкая частота неблагоприятных событий, связанных с конечностями (стеноза в области анастомозов, тромбоза сосудистого протеза) [11, 12].

Не вызывает сомнений наличие «метаболической памяти» при СД, концепция которой была сформулирована в 80-е годы прошлого века. Это понятие определяет прогрессию развития осложнений СД при неудовлетворительном контроле на начальных этапах манифестации СД

даже в случаях последующего длительного поддержания эугликемии. Формирование метаболической памяти связывают с необратимым воздействием окислительного стресса, конечных продуктов гликирования, которые самостоятельно способны инициировать процессы гликирования белков, липидов и ДНК при сохранении нормогликемии (рис. 3).

Кроме прямых метаболических влияний, гипергликемия вызывает эпигенетические изменения, которые приводят к преобразованиям генома без нарушения последовательности нуклеотидов ДНК, включающие метилирование ДНК, метилирование и ацетилирование гистонов, модификацию хроматина и другие изменения. Перечисленные изменения являются фактором активации экспрессии генов, принимающих участие в формировании ангиопатий (генов воспаления, окислительного стресса, ангиогенеза и др.). Наличие феномена «метаболической памяти» определяет необходимость тщательной компенсации СД с момента его появления, что трудновыполнимо при СД 2-го типа, манифестация которого характеризуется олигосимптомностью и поздней диагностикой. С другой стороны, объясняет неизбежность развития системных сосудистых изменений, включая формирование ЗПАНК [13–15].

При ведении пациента с СД обязательно проводится оценка кардиоваскулярного риска, что позволяет определить тактику в выборе гликемических целей и целевых показателей липидограммы. Категории сердечно-сосудистых рисков при СД приведены в табл. 1 [9].

Алгоритм индивидуального выбора целей терапии по HbA1c приведен в табл. 2 [17]. При выборе цели рекомендовано ориентироваться на возраст пациента, ожидаемую продолжительность жизни, наличие атеросклеротического кардиоваскулярного заболевания (АСКВЗ), риска развития гипогликемий.

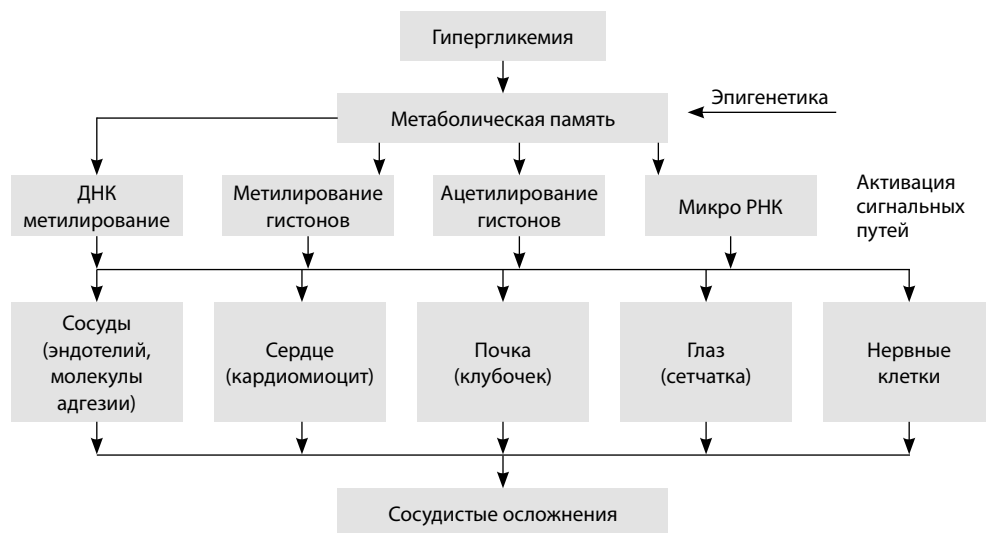


Рис. 3. Схема развития осложнений СД вследствие формирования метаболической памяти

Fig. 3. Scheme of development of complications of diabetes mellitus due to formation of metabolic memory

Таблица 1**Категории сердечно-сосудистых рисков при СД****Table 1**
Categories of cardiovascular risks in diabetes mellitus

Очень высокий риск	Пациенты с СД и установленным ССЗ или поражением других органов-мишеней (определяется как наличие протеинурии, ХБП с рСКФ <30 мл/мин/1,73 м ² , гипертрофии миокарда левого желудочка, ретинопатии) или при наличии 3 основных факторов риска и более (возраст, курение, ожирение, атерогенная дислипидемия) или пациенты с СД 1-го типа, манифестировавшим в молодом возрасте, со стажем более 20 лет
Высокий риск	Пациенты с СД без повреждения органов-мишеней со стажем СД ≥10 лет или наличием одного основного фактора риска
Умеренный риск	Молодые пациенты (с СД 1-го типа <35 лет, с СД 2-го типа <50 лет) со стажем СД менее 10 лет без других факторов риска

Таблица 2**Алгоритм индивидуального выбора целей терапии по HbA1c****Table 2**
Algorithm of individual choice of the targets of therapy on HbA1c

Категории пациентов	Возраст				
	Молодой (<45 лет)	Средний (44–60 лет)	Пожилой и старческий (60–90 лет)	Старческая астения и/или деменция	ОПЖ <5 лет
Нет тяжелых осложнений СД и/или риска тяжелой гипогликемии	<6,5%	<7,0%	<7,5%	<8,5%	Избегать гипогликемий и симптомов гипергликемии
Есть тяжелые осложнения СД и/или риск тяжелой гипогликемии	<7,0%	<7,5%	<8,0%		

В настоящее время тактика выбора антигипергликемической терапии основана на индивидуальном выборе с учетом характеристик и нужд пациента. При наличии установленного АСКВЗ (наличие инфаркта миокарда или инсульта в анамнезе; нестабильная стенокардия с изменениями ЭКГ; ишемия миокарда, подтвержденная при визуализации или стресс-тесте; проведенная реваскуляризация коронарных или периферических артерий) или его риске (возраст >55 лет; доказанный стеноз коронарной, каротидной или периферической артерии конечностей более 50%; гипертрофия левого желудочка) препаратами выбора после использования метформина являются агонисты рецептора глюкагон-подобного пептида-1 (АР ГПП-1) или ингибиторы натриевого котранспортера глюкозы-2 (ИНКТГ-2), в связи с доказанным снижением кардиоваскулярного риска. Исследований, касающихся непосредственно проспективного наблюдения за ЗПАНК и эффективности этих препаратов, практически нет. В то же время известно, что назначение АР ГПП-1 сопровождалось снижением кардиоваскулярных рисков (МАСЕ) при поражении периферических артерий [18]. По результатам использования ИНКТГ-2 канаглифлозина в программе CANVAS стало известно об увеличении количества больших и малых ампутаций [19]. Проведенный позже метаанализ использования различных ИНКТГ-2

свидетельствует об отсутствии закономерности и не подтверждает увеличения риска ампутаций при использовании дапаглифлозина и эмпаглифлозина [20]. Приведенные факты позволяют проводить безопасную глюкозоснижающую терапию, основанную на выборе препаратов, обеспечивающих кардиопротективное действие. В лечении СД инсулинотерапия является закономерной опцией, поэтому важно подчеркнуть, что в исследовании ORIGIN использование инсулина в течение 6,2 года не оказывало влияния на частоту развития и прогрессирования ЗПАНК [21].

Доказано, что частота ампутаций и смертность, связанные с ЗПАНК, находятся в обратной зависимости с уровнем систолического АД, поэтому важным компонентом лечения является обеспечение целевых уровней АД – систолическое АД <140 мм рт. ст. и диастолическое <90 мм рт. ст. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина-II (БРА) являются препаратами первого выбора, обеспечивающими снижение кардиоваскулярного риска. Было доказано, что использование иАПФ и БРА у пациентов с симптоматическими ЗПАНК приводит к снижению риска сердечно-сосудистых исходов на 25% [22, 23]. Существовали опасения по поводу того, что снижение АД может сопровождаться снижением перфузии конечностей, однако они были опровергнуты. Доказано, что снижение повышенного АД с использованием иАПФ и БРА также не оказывает негативного влияния на состояние ЗПАНК [24–26].

Коррекция дислипидемии – обязательное условие успешной терапии ЗПАНК. Препараты первого выбора – статины, назначаются длительно без перерывов в приеме, целевой уровень холестерина липопротеидов низкой плотности для пациентов с симптомным ЗПАНК – менее 1,4 ммоль/л или снижение ХС ЛПНП не менее чем на 50%. Назначение статинов не только снижает риск негативных кардиоваскулярных исходов, но также приводит к уменьшению проявлений ПХ (увеличение максимальной дистанции ходьбы в среднем от 50 до 163 м). Поскольку при СД 2-го типа намного чаще регистрируется гипертриглицеридемия, препаратами выбора могут быть фибраты. В исследовании FIELD продемонстрировано снижение нетравматических ампутаций на 47% и ампутаций, обусловленных микроангиопатиями (т. е. «малые (невысокие)» ампутации), на 38% при использовании фенофибрата [27].

Антитромбоцитарная терапия показана всем пациентам с ЗПАНК с высокой степенью доказательности. У пациентов с СД и хроническим симптоматическим ЗПАНК без высокого риска кровотечения следует рассматривать комбинацию низких доз ривароксабана и ацетилсалициловой кислоты (АСК) [16].

«Прямые» терапевтические воздействия на проявления ЗПАНК до определения необходимости хирургической коррекции включают физические нагрузки и использование некоторых лекарственных средств.

1. Физические нагрузки. Влияние физических нагрузок связывают с влиянием на мышечный тонус и коллатеральное кровообращение. Проведенные метаанализы свидетельствуют об эффективности у пациентов с ПХ (увеличение максимальной дистанции ходьбы до 200%) [28–30]. Экспертами Американской коалиции по лечению ЗПАНК рекомендуется при наличии перемежающей хромоты 45–60 минут ходьбы (до появления боли с отдыхом с повторением

цикла) с минимальной длительностью в течение 12 недель по 3 сеанса в неделю с учетом индивидуального подхода [www.padcoalition.org]. Физические нагрузки противопоказаны пациентам с классом IV по классификации Фонтейна.

2. Цилостазол – ингибитор фосфодиэстеразы (ФДЭ) 3-го типа, повышает внутриклеточное содержание цАМФ, обратимо угнетает агрегацию тромбоцитов, превосходя АСК, дипиридамол, тиклопидин и пентоксифиллин, ингибирует формирование артериальных тромбов и пролиферацию гладкомышечных клеток, обладает сосудо-расширяющим действием, оказывает позитивное влияние на липидограмму, обладает сосудо-расширяющим действием. Использование цилостазола приводит к увеличению дистанции, проходимой до появления болей в ногах, и максимальной дистанции ходьбы (МДХ) на 33–82% [31]. Назначение цилостазола лимитировано противопоказаниями, такими как сердечная недостаточность, нарушение функции почек (СКФ ≤ 25 мл/мин), а также печеночная недостаточность, пролиферативная форма диабетической ретинопатии, одновременная терапия с двумя и более антитромбоцитарными и/или антикоагулянтными препаратами и др.
3. Нафтидрофурил – антагонист 5-НТ2-рецепторов, повышает перфузию в области ишемии, обеспечивает улучшение реологических свойств крови, снижение внутриклеточного содержания молочной кислоты, увеличение продукции АТФ, торможение агрегации тромбоцитов и уменьшение микротромбозов. Пять плацебо-контролируемых исследований у 888 пациентов подтвердили увеличение «безболевого» дистанции на тредмиле на 26% при отсутствии влияния на максимальную длительность ходьбы, что ограничивает рекомендации по его использованию [32].
4. Пентоксифиллин – ингибитор ФДЭ, стал первым препаратом, который улучшает деформируемость эритроцитов и лейкоцитов и, соответственно, вязкость крови, повышая пластичность клеточной мембраны эритроцитов, снижая их деформируемость; уменьшает агрегацию эритроцитов; оказывает вазодилатирующее действие; активирует фибринолиз и снижает концентрацию фибриногена; снижает агрегацию тромбоцитов. При СД следует иметь в виду потенциальное развитие синдрома обкрадывания, когда при системной вазодилатации происходит снижение центрального артериального давления, что сопровождается уменьшением градиента давления в суженном участке сосуда и нарушением тканевого капиллярного кровотока, который необходим для поддержания гемоперфузии пораженной конечности. Кроме того, системная вазодилатация при наличии препролиферативной стадии диабетической ретинопатии может спровоцировать развитие интра- и преретинальных геморрагий.

С различной степенью доказательности могут быть использованы левокарнитин, пентоксифиллин, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, средства, оказывающие влияние на гипергомоцистемию (фолиевая кислота и витамин В12), сулодексид и др. [31].

В комплексную терапию ЗПАНК могут быть включены сывороточные дериваты, среди которых в последние годы выделяется Актовегин –

депротеинизированный гемодериват крови телят, эффективность которого изучена в ряде рандомизированных контролируемых исследований как при ДН, так и при ЗПАНК, и поэтому его назначение обосновано также при наличии сочетанного поражения (ангио- и нейропатического).

Актовегин представляет собой высокоочищенный, депротеинизированный ультрафильтрат крови телят, содержащий более 200 биологически активных компонентов. Среди них субстраты пластического и энергетического обмена (аланина, пролина, глутамата, лейцина, орнитина, которые принимают участие в ресинтезе глюкозы, регуляции обмена кальция); нейромедиаторов и их предшественников (холина, глутамата, аспартата, аденозина, таурина, глицина), а также пуриновых и пиримидиновых оснований (аденозина и уридина, участвующих в синтезе нуклеиновых кислот, захвате свободных радикалов, обмене простагландинов). Таким образом, Актовегин представляет собой многокомпонентный препарат с мультимодальным действием и оказывает влияние на метаболические процессы, микроциркуляцию, обладает нейропротективным действием, приводя к повышению выживаемости клеток в условиях ишемии, улучшению их энергетического и функционального состояния (рис. 4) [33–35].

В двойном слепом мультицентровом плацебо-контролируемом рандомизированном клиническом исследовании доказано, что длительное лечение Актовегином оказывает нейропротективное действие у пациентов с диабетической невропатией. Использование Актовегина (внутривенно – 20 инфузий в дозе 2000 мг/сут, затем в течение 140 дней – перорально в дозе 1800 мг/сут) приводило к улучшению

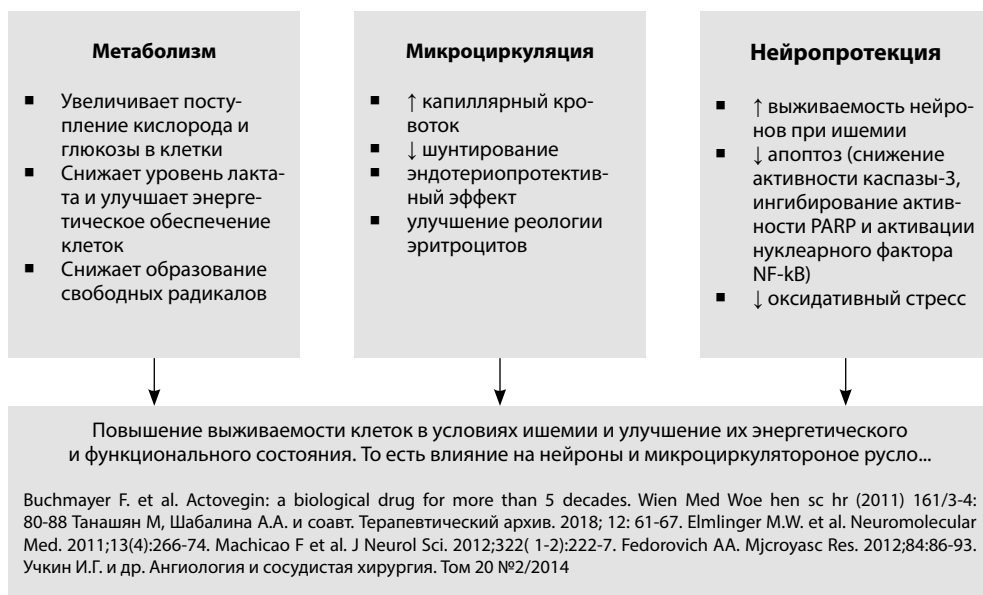


Рис. 4. Актовегин – многокомпонентный препарат с мультимодальным действием

Fig. 4. Actovegin is a multicomponent drug with a multimodal action

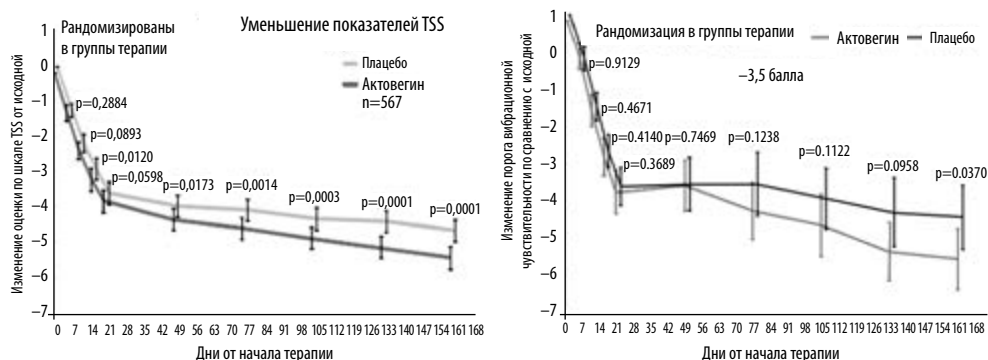


Рис. 5. Результаты использования Актовегина в лечении диабетической невропатии

Fig. 5. Results of the use of Actovegin in treatment of diabetic neuropathy

Dan Ziegler, Lusine Movsesyan et al *DiaDetes Care*. Aug 2009; 32(8): 1479-1484

показателей невропатии по шкале общего симптоматического счета (Total Symptom Score), которые оценивались по уменьшению площади под кривой на $-0,56$ пункта с высокой степенью достоверности; $P=0,0003$ (рис. 5).

Также в группе Актовегина улучшились показатели вибрационной чувствительности, которая сама по себе является независимым прогностическим фактором развития синдрома диабетической стопы, составив $-3,6 \pm 4,7$ против $-2,9 \pm 4,7$ в группе контроля. В результате выраженность сенсорной функции по шкале NIS-LL (Neuropathy Impairment Score Low Limb – шкала нейропатической симптоматики в ногах) достоверно уменьшилась в группе пациентов, получавших Актовегин [36].

Системное влияние на микроциркуляцию в совокупности с нейропротективным эффектом стало обоснованием для проведения еще одного двойного слепого мультицентрового плацебо-контролируемого рандомизированного клинического исследования ARTEMIDA, в которое было включено 503 пациента старше 60 лет с когнитивными нарушениями после перенесенного инсульта (≤ 25 пунктов по шкале MoCA) из 35 центров Беларуси, Казахстана и России. Актовегин назначался на 5–7-й день от начала развития инсульта по 2000 мг внутривенно ежедневно (≤ 20 инфузий) с последующим переходом на пероральный прием в дозе 1200 мг/сут в течение 6 месяцев. После окончания периода терапии за пациентами продолжалось наблюдение еще в течение 6 месяцев. Через 6 месяцев лечения было доказано улучшение когнитивной функции по шкале ADAS-Cog+ и Монреальской шкале оценки когнитивной функции (Montreal Cognitive Assessment test score) (рис. 6).

Устойчивый терапевтический эффект сохранялся на протяжении 6 месяцев после завершения терапии в течение всего периода наблюдения. Также при анализе была выявлена тенденция к уменьшению частоты развития деменции через 6 и 12 месяцев в группе Актовегина в сравнении с группой плацебо, в которой клиническая верификация деменции отмечалась на 30% чаще [37]. В этом исследовании не выделялась подгруппа пациентов с СД, но с учетом доказанного повышенного риска деменции при СД в среднем в 1,6–2,5 раза выше, чем в общей

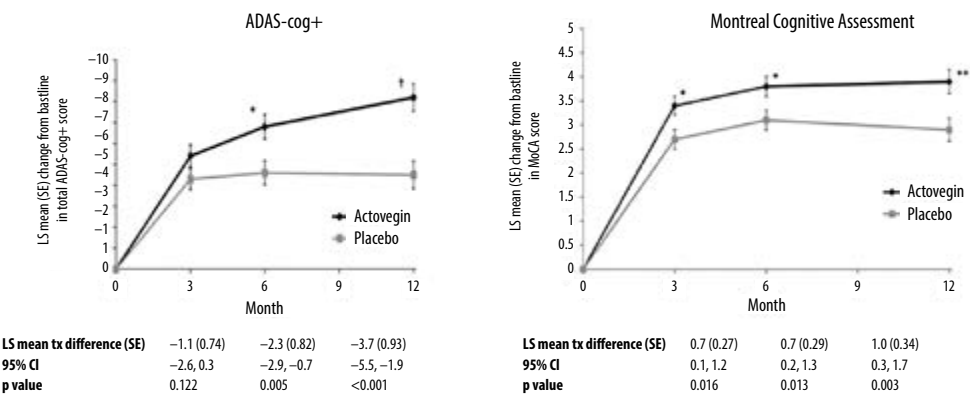


Рис. 6. Результаты исследования ARTEMIDA: влияние Актовегина на постинсультные когнитивные нарушения

Fig. 6. Results of the study ARTEMIDA: the effect of Actovegin on post-stroke cognitive disorders

Guekht A, Skoog I et al, Edmundson S, Zakharov V, Korczyn AD. Stroke. 2017 May,-48(5):1262-1270.

популяции, и сосудистой деменции в 2,0–2,6 раза выше, полученные результаты привлекают к себе внимание практических врачей [38].

С учетом приведенных фактов не являются неожиданностью результаты исследований эффективности Актовегина при ЗПАНК в стадии IIb по Фонтейну, которые продемонстрировали увеличение средней дистанции безболевого ходьбы и максимальной дистанции ходьбы [39–42].

Принципиально важными являются работы по оценке эффективности Актовегина в комплексном лечении синдрома диабетической стопы с язвенно-некротическими поражениями стоп, в которых продемонстрированы положительные влияния Актовегина на жизнеспособность стопы и возможности проведения «малых» операций на стопе [43–48].

В результате использование Актовегина в качестве альтернативной опции с невысокой степенью доказательности в лечении ПХ наряду с цилостазолом, нафтидрофурилом, пентоксифиллином, ницерголином, буфломедилом и генной терапией регламентировано Национальными рекомендациями РФ 2019 [49].

Приведенные факты явились обоснованием для планирования и проведения рандомизированного исследования у пациентов с ЗПАНК до появления показаний для хирургического лечения, т. е. до стадии 3 по Фонтейну, а именно при появлении болей в покое и максимальной дистанции ходьбы менее 25 м. Патогенетическое обоснование Актовегина базируется на улучшении метаболической активности эндотелия, увеличении оксид-синтазной функции эндотелия микрососудов (эндотелиопротективный эффект), снижении миогенного тонуса прекапиллярных артериол и капиллярных сфинктеров, уменьшении артериоло-венулярного шунтирования с преимущественным поступлением крови в капиллярное русло и улучшении капиллярного кровотока, уменьшении прочности эритроцитарных агрегатов и улучшении деформируемости эритроцитов [47, 50, 51]. В настоящее время завершено многоцентровое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование

APPOLO (A Randomized, International, Multicenter, Parallel Group, Double-Blind, Placebo – Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ActOvegin 12-Week Treatment Given First Intravenously and Subsequently Orally in Subjects With Peripheral Arterial Occlusive Disease Fontaine Stage II B) [52]. В исследование было включено 366 пациентов с ХЗАНК стадии IIB по Фонтейну (18,8% пациентов имели СД) из 19 центров в трех странах (Россия, Казахстан, Грузия). Предварительные результаты исследования при оценке исходов по первичной конечной точке (доля пациентов с изменением дистанции безболевого ходьбы к 12-й неделе по сравнению с исходным (тредмил-тест)) продемонстрировали значимое преимущество по увеличению дистанции безболевого ходьбы (на 29,2%) с сохранением достигнутого терапевтического эффекта после отмены лечения (длительность периода наблюдения после отмены терапии составляла 12 недель). Также увеличилась максимальная дистанция ходьбы: разница через 12 недель лечения составила 46,5%, а после отмены препарата при конечном визите – 50,9%.

При прогрессирующем течении ЗПАНК возникает необходимость в хирургических реконструктивных вмешательствах, проведение которых при СД связано с более высокими рисками негативных исходов и осложняется множественными сосудистыми поражениями и вовлечением в патологический процесс малых сосудов. Очевидно, что особенностями ЗПАНК при СД определяют актуальность превентивных мероприятий и использования терапевтических возможностей, позволяющих обоснованно отложить хирургическое вмешательство. Первоочередные рекомендации включают изменение образа жизни с увеличением физических нагрузок, обеспечение поддержания целевых уровней гликемии, артериального давления и холестерина липопротеидов низкой плотности, использование антитромбоцитарных препаратов. Как показали исследования, включение в алгоритм ведения пациентов с ЗПАНК при СД Актовегина позволяет привести к существенному улучшению самочувствия пациентов с диабетической невропатией, когнитивными нарушениями и ЗПАНК.

C-APROM/BY/AVG/0065

При поддержке Представительства компании «Takeda Osteuropa Holding GmbH» в Республике Беларусь. Информация для специалистов здравоохранения.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Criqui MH, Aboyans V Epidemiology of Peripheral Artery Disease. *Circ Res*. 2015; 116: 1509–1526.
2. Society for Vascular Surgery Lower Extremity Guidelines Writing Group, Conte MS, et al Society for Vascular Surgery practice guidelines for atherosclerotic occlusive disease of the lower extremities: management of asymptomatic disease and claudication. *J Vasc Surg*. 2015; 61(3 Suppl): 25–41S.
3. Szymczak-Pajor I, Sliwińska A. Analysis of Association between Vitamin D Deficiency and Insulin Resistance. *Nutrients*. 2019; 11(4): 794. doi: 10.3390/nu11040794
4. Greenhagen RM. Serum vitamin D and diabetic foot complications. *Diabet Foot Ankle*. 2019; 10(1): 1579631. doi: 10.1080/2000625X.2019.1579631
5. Shepelkevich AP et al Vibration sensitivity violation evaluation for diabetic distal polyneuropathy early diagnosis in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* (2015) 58 (Suppl 1): S1–S607.
6. Pfannkuche A, Alhajjar A. Prevalence and risk factors of diabetic peripheral neuropathy in a diabetics cohort: Register initiative "diabetes and nerves". *Endocrine and Metabolic Science* 2020; 1 (1–2): 100053. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.endmts.2020.100053>
7. Galstyan G.R. Zabolevaniya arterij nizhnih konechnostej u pacientov s saharnym diabetom: sostoyanie problemy i perspektivy lecheniya [Diseases of the arteries of the lower extremities in patients with diabetes mellitus: state of the problem and prospects of treatment]. *Saharnyj diabet*. 2011 (1), 74–79.
8. IDF Clinical Practice Recommendations on the Diabetic Foot – 2017/IDF, 2017.
9. Cosentino F, Grant PJ. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *European Heart Journal* (2020) 41, 255323.

10. Standards of Medical Care in Diabetes – 2021 American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2021; 44(Supplement 1): S125–S167.
11. Hennrikus D. Effectiveness of a smoking cessation program for peripheral artery disease patients: a randomized controlled trial. *J. Am. Coll. Cardiol. Elsevier BV*, 2010; 56 (25): 2105–2112.
12. Rigotti NA. (2010) Efficacy and Safety of Varenicline for Smoking Cessation in Patients With Cardiovascular Disease: A Randomized Trial. *Circulation. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health)*, 2010; 121 (2): 221–229.
13. Villeneuve LM, Natarajan R. The role of epigenetics in the pathology of diabetic complications. *Am J Physiol Renal Physiol* 2010; 299: F14–F25.
14. Yamagishi SI. Glycation and cardiovascular disease in diabetes: a perspective on the concept of metabolic memory. *J Diabetes*, 2017; 9:141–148.
15. Dekker RG, Qin C. The effect of cumulative glycemic burden on the incidence of diabetic foot disease. *J Orthop Surg Res*, 2016; 11:143.
16. Cosentino F. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *European Heart Journal*, 2020; 41 (2): 255–323.
17. Dedov I.I., Shestakova M.V. (2019) *Algoritmy specializirovannoj medicinskoj pomoshchi bol'nyim saharnym diabetom* [Algorithms of the specialized medical care for patients with diabetes mellitus]. Vip. 9.
18. Verma S. (2020) Liraglutide and semaglutide reduce cardiovascular events in patients with type 2 diabetes and peripheral arterial disease EASD 2020. Abstract #590 <https://www.easd.org>.
19. Matthews DR. Effects of canagliflozin on amputation risk in type 2 diabetes: the CANVAS Program. *Diabetologia*, 2019; 62: 926–938.
20. Miyashita S. (2020) Risk of Amputation Associated with Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors: A Meta-Analysis of Five Randomized Controlled Trials. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 2020. doi:10.1016/j.diabres.2020.108136
21. Dagenais GR. Effects of basal insulin glargine and omega-3 on lower limb arterial disease outcome in patients with dysglycaemia: An analysis of the Outcome Reduction with an Initial Glargine Intervention (ORIGIN) trial. *Diabetes Obes Metab*, 2019; 21(6): 1502–1505.
22. Yusuf S. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *NEJM*, 2000; 342: 145–153.
23. Yusuf S. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *NEJM*, 2008; 358: 1547–1559.
24. Diehm C. Effect of nebivolol vs. hydrochlorothiazide on the walking capacity in hypertensive patients with intermittent claudication. *J. Hypertens. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health)*, 2011, vol. 29, no 7, pp. 1448–1456.
25. Paravastu SCV. Beta blockers for peripheral arterial disease. *Cochrane Database Syst. Rev. Wiley-Blackwell*, 2013.
26. De Buyzere ML. Management of Hypertension in Peripheral Arterial Disease. *Prog. Cardiovasc. Dis. Elsevier BV*, 2008; 50 (4): 238–263.
27. Keech AC. FIELD study investigators. *Lancet*. 2007; 370(9600): 1687–1697.
28. Watson L. Exercise for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev* 2008 8;(4):CD000990.
29. Hageman D. Supervised exercise therapy versus home-based exercise therapy versus walking advice for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;4(4):CD005263.
30. Lane R. Exercise for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;12(12): CD000990.
31. Society for Vascular Surgery practice guidelines for atherosclerotic occlusive disease of the lower extremities: Management of asymptomatic disease and claudication. *J Vasc Surg*, 2015; 61: 25–415.
32. De Backer TL. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; 12(12): CD001368.
33. Buchmayer F. Actovegin: a biological drug for more than 5 decades. *Wien Med Wochenschr*, 2011; 161/3–4: 80–88.
34. Elminger MW. Neuroprotective and anti-oxidative effects of the hemodialysate actovegin on primary rat neurons in vitro. *Neuromolecular Med*. 2011; 13(4): 266–274.
35. Machicao F. Pleiotropic neuroprotective and metabolic effects of Actovegin's mode of action. *Neurol Sci*, 2012; 322 (1–2): 222–227.
36. Ziegler D. Treatment of Symptomatic Polyneuropathy With Actovegin in Type 2 Diabetic Patients *Diabetes Care*, 2009; 32(8): 1479–1484.
37. Guekht A. ARTEMIDA trial (A Randomized Trial of Efficacy, 12 Months International Double-Blind Actovegin): A Randomized Controlled Trial to Assess the Efficacy of Actovegin in Poststroke Cognitive Impairment. *Stroke*. 2017; 48: 1262–1270.
38. Strachan MWJ. The relationship between type 2 diabetes and dementia. *British Medical Bulletin*. 2008; 88: 131–146.
39. Angelkort B. Stoffwechselaktiver Kälberblutextrakt bei austrainierten Patienten mit AVK im Stadium II – Eine Placebo-kontrollierte Doppelblindstudie. *Vasa*, 1988; Suppl 23: 141–143.
40. Horsch S. Assessment of the clinical effectiveness of actihaemyl in Fontaine stage IIb intermittent claudication. *Vasa Suppl*, 1992; 37: 64–65.
41. Müller-Bühl U. Gehstreckenzuwachs durch intraarteriell verabreichtes Hämodialysat. *Therapiewoche*, 1991; 4:188–196.
42. Gurieva I.V. i dr Patogeneticheskoe lechenie Aktoveginom nejroishemicheskogo bolevoogo sindroma v nizhnih konechnostyah pri saharnom diabete. *RMZh*. 2009; 10(349): 670–6722yu
43. Losev R.Z. Hirurgicheskoe lechenie pacientov s sindromom diabeticeskoy stopy [Surgical treatment of patients with diabetic foot syndrome]. *RMZh*. 2010; 14: 924.
44. Anikin A.I. Kompleksnoe hirurgicheskoe lechenie bol'nyh s gnojno-nekroticheskimi porazheniyami na fone sindroma diabeticeskoy stopy [Complex surgical treatment of patients with purulent-necrotic lesions on the background of diabetic foot syndrome]. *RMZh*. 2010; 17: 1055–1059.
45. Sviridov N.V. Vnutriarterial'noe ispol'zovanie Aktovegina v kompleksnom lechenii destruktivnyh form diabeticeskoy stopy [Intra-arterial use of Actovegin in complex treatment of destructive forms of diabetic foot]. *Hirurgiya Ukrainy*. 2009; 2: 73–77.
46. Dibirov M.D. Opyt primeneniya aktovegina v lechenii nejroishemicheskoy formy sindroma «diabeticeskaya stopa» [Experience of use of actovegin in treatment of neuroischemic form of diabetic foot syndrome]. *Famateka*, 2014; 20: 54–58.
47. Uchkin I.G. Vliyaniye farmakoterapii hronicheskikh obliteriruyushchih zabolevanij arterij nizhnih konechnostej na sostoyaniye mikrocirkulyatornogo rusla [Influence of pharmacotherapy of chronic obliterating diseases of arteries of the lower extremities on the state of microcirculatory bed]. *Angiologiya i sosudistaya hirurgiya*, 2014; 20 (2): 27–36.
48. Lane R. Exercise for intermittent claudication. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2017; 12: Art. No.: CD000990. DOI: 10.1002/14651858.CD000990.pub4
49. *Nacional'nye rekomendacii RF (2019) po diagnostike i lecheniyu zabolevanij arterij nizhnih konechnostej* [National recommendations of the RF (2019) on diagnostics and treatment of diseases of the arteries of lower extremities].
50. Fedorovich AA. Non-invasive evaluation of vasomotor and metabolic functions of microvascular endothelium in human skin. *Microvasc Res*, 2012; 84: 86–93.
51. Tanashyan A.A. Multimodal'nyj podhod k korekcii nevrologicheskikh proyavlenij hronicheskoy ishemii mozga [Multimodal approach to correction of neurological manifestations of chronic brain ischemia]. *Terapevticheskij arhiv*. 2018; 12: 61–67.
52. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03469349 <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03469349?term=actovegin&draw=2&rank>

Подана/Submitted: 30.04.2021

Принята/Accepted: 04.05.2021

Контакты/Contacts: tatsianamokhort@gmail.com