

Мультимодальная коррекция хронической ишемии нижних конечностей

Р. В. Ахметзянов¹✉

Д. С. Суханов²

¹ Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия, Межрегиональный клиничко-диагностический центр, Казань, Россия, arustemv@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8146-2263>

² Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия, dmitriysukhanovl@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3681-0067>

Резюме

Введение. Хроническая ишемия нижних конечностей, являющаяся основной клинической формой заболеваний периферических артерий, безусловно, представляет собой значимую медико-социальную проблему в современном обществе вследствие ее высокой распространенности, прогрессирующего течения, риска развития критической ишемии и мажорных (высоких) ампутаций и связанной с ними высокой вероятности смерти в краткосрочной перспективе.

Цель работы. Целью текущего обзора медицинской литературы явилось описание современных подходов к комплексной мультимодальной коррекции заболеваний периферических артерий с учетом степени доказательности в международных и национальных клинических рекомендациях.

Результаты. Проведен анализ результатов эпидемиологических исследований, этиологии и патогенеза хронической ишемии нижних конечностей, а также ее наиболее показательного симптома — перемежающейся хромоты. Описаны актуальные механизмы развития заболевания. Представлен мультимодальный подход и современные тенденции лечения пациентов с хронической ишемией нижних конечностей и перемежающейся хромотой. Оценен анализ механизмов действия, эффективности и перспектив применения цилостазола в лечении как пациентов с хронической ишемией нижних конечностей, так и с иной патологией.

Заключение. Являясь одним из проявлений системного поражения сердечно-сосудистой системы, хроническая ишемия нижних конечностей требует персонализированного и вместе с тем комплексного подхода с назначением базисной терапии и препаратов, улучшающих периферическую перфузию. Препаратом первого выбора для увеличения дистанции безболевой ходьбы у пациентов с перемежающейся хромотой, обладающим наивысшим уровнем доказательности, является цилостазол. Эффективность и безопасность препарата подтверждается серией плацебо-контролируемых исследований, что обуславливает клинический эффект и улучшение качества жизни у исследуемой когорты пациентов.

Ключевые слова: хроническая ишемия нижних конечностей, хроническая артериальная недостаточность, облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей, перемежающаяся хромота, ингибитор фосфодиэстеразы III типа, цилостазол

Для цитирования: Ахметзянов Р. В., Суханов Д. С. Мультимодальная коррекция хронической ишемии нижних конечностей. Лечащий Врач. 2026; 6 (29): 90-98. <https://doi.org/10.51793/OS.2026.29.6.012>

Конфликт интересов. Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Multimodal management of chronic lower extremity ischemia

Rustem V. Akhmetzianov¹✉

Dmitriy S. Sukhanov²

¹ Kazan State Medical University, Kazan, Russia, Interregional Clinical and Diagnostic Center, Kazan, Russia, arustemv@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8146-2263>

² Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia, dmitriysukhanovl@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3681-0067>

Abstract

Background. Chronic ischemia of the lower extremities, which represents the predominant manifestation of peripheral artery disease, undoubtedly represents a significant public health challenge in contemporary society due to its high prevalence, progressive course, risk of critical ischemia and major amputations, and the associated increased short-term mortality risk. The prevalence of chronic lower extremity ischemia demonstrates sex-specific patterns with an earlier onset and a slightly higher prevalence in men. However, after the age of 75, these sex differences diminish, and the prevalence of this pathology becomes higher in women.

Objective. The current review aimed to outline current approaches to the comprehensive multimodal management of peripheral arterial disease, in accordance with the level of evidence in international and national clinical guidelines.

Results. An analysis of epidemiological data, etiology, and pathogenesis of chronic lower extremity ischemia was performed, as well as its most hallmark symptom, intermittent claudication. Underlying mechanisms of disease development are described. This review evaluates a multimodal approach and current treatment trends for patients with chronic lower extremity ischemia and intermittent claudication. The review outlines the mechanisms of action, efficacy, and future therapeutic applications of cilostazol for managing patients with chronic lower extremity ischemia, as well as those with other pathologies.

Conclusion. Representing one of the manifestations of systemic cardiovascular disease, requires a personalized yet comprehensive approach involving the prescription of maintenance therapy and peripheral perfusion enhancers. Cilostazol, with the highest level of evidence, is the first-line agent for increasing pain-free walking distance in patients with intermittent claudication. The efficacy and safety of cilostazol have been demonstrated in a series of placebo-controlled studies, thereby underlying the clinical efficacy and improved quality of life in the patient cohort.

Keywords: chronic ischemia of the lower extremities, chronic arterial insufficiency, obliterating atherosclerosis of the arteries of the lower extremities, intermittent claudication, phosphodiesterase-3 inhibitor, cilostazol

For citation: Akhmetzianov R. V., Sukhanov D. S. Multimodal management of chronic lower extremity ischemia. *Lechaschi Vrach.* 2026; 6 (29): 90-98. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2026.29.6.012>

Conflict of interests. Not declared.

Хроническая ишемия нижних конечностей (ХИНК) характеризуется устойчивым снижением артериального кровоснабжения конечностей, приводящим к возникновению типичного симптомокомплекса, включающего перемежающуюся хромоту (ПХ), боль в покое и трофические нарушения [1]. Высокая распространенность ХИНК, ее прогрессирующее течение, риск развития критической ишемии и мажорных ампутаций обуславливают необходимость выработки алгоритмов ведения данных пациентов и углубленного изучения принципов ее таргетной фармакотерапии.

Данный обзор включает описание современных подходов к коррекции ХИНК с рассмотрением роли и места цилостазола (в аптеках России с 2018 был представлен препаратом Плетакс, теперь Плетакс Ново), его уникальных характеристик и клинических эффектов, особенностей механизма действия через призму патогенеза ХИНК как лекарственного препарата комплексной мультимодальной коррекции заболеваний периферических артерий (ЗПА) с наивысшим уровнем в международных и национальных клинических рекомендациях (КР). Обзор проведен по базам MEDLINE, Scopus, Elsevier, Embase, PubMed. Одновременно был произведен поиск в Кокрановском центральном реестре контролируемых исследований. Ссылки на включенные исследования и другие важные публикации были изучены самостоятельно.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

По данным крупных эпидемиологических исследований, общая распространенность ЗПА в популяции достигает 3-10%, прогрессивно увеличиваясь с возрастом: до 5-8% среди людей старше 40 лет и более 20% — в возрастной группе старше 80 лет [2]. Важно отметить, что значительная часть случаев (до 70%) протекает бессимптомно или атипично, что затрудняет своевременную диагностику и откладывает начало терапии [3].

Распространенность ХИНК демонстрирует четкую зависимость от пола: у мужчин заболевание развивается в более молодом возрасте и встречается несколько чаще, однако после 75 лет половые различия нивелируются и распространенность данной патологии становится выше у женщин [3].

ХИНК признана независимым маркером системного атеросклероза и высокого кардиоваскулярного риска. Так, риск смерти от сердечно-сосудистых причин у пациентов с ХИНК в 2-3 раза выше, чем в общей популяции, а пятилетняя выживаемость данной категории больных может быть ниже, чем при некоторых онкологических заболеваниях,

что свидетельствует о необходимости комплексного подхода к ведению пациентов [4].

ЭТИОЛОГИЯ

Доминирующей причиной развития ХИНК (до 95% случаев) является атеросклероз артерий нижних конечностей [5]. Атеросклеротическое поражение носит гетерогенный характер, с преимущественной локализацией в крупных и средних артериях: бедренно-подколенном сегменте (наиболее часто — до 70%), аорто-подвздошном сегменте и артериях голени [6].

Среди иных, более редких этиологических факторов ХИНК выделяют:

- неатеросклеротические артериопатии — облитерирующий тромбангиит (болезнь Бюргера), артерииты (болезнь Такаея, гигантоклеточный артериит), фибромышечную дисплазию, медиакальциноз, или склероз Менкеберга;
- недиагностированные перенесенные ранее тромбозы и эмболии;
- аневризмы артерий нижних конечностей;
- компрессионные синдромы, вызванные экстравазальным сдавлением артериальных сосудов различными анатомическими структурами (например, синдром ущемления подколенной артерии в подколенной ямке);
- травматические повреждения вследствие механической травмы, радиационного облучения (пострадиационный фиброз);
- аденогенные (кистозная адвентициальная болезнь);
- медикаментозные поражения (прием эрготамина).

ПАТОГЕНЕЗ

Патогенез ХИНК представляет собой сложный, многокомпонентный процесс, инициируемый повреждением эндотелия сосудистой стенки. Пусковым фактором выступает дисфункция эндотелия, вызванная воздействием модифицируемых факторов риска (гиперхолестеринемия, гликемия, табакокурение, гемодинамический стресс). Это приводит к повышению проницаемости интимы для липопротеидов, преимущественно низкой плотности (ЛПНП), которые, подвергаясь окислительной модификации, запускают каскад воспалительных реакций [7].

Накопление окисленных ЛПНП в субэндотелиальном пространстве стимулирует экспрессию молекул адгезии (VCAM-1, ICAM-1) и хемокинов (например, MCP-1) с последующим рекрутингом моноцитов и Т-лимфоцитов. Мигрировавшие моноциты дифференцируются в макрофаги, поглощают

окисленные ЛПНП через скавенджер-рецепторы и трансформируются в пенистые клетки, формируя раннее атеросклеротическое поражение — липидную полосу [8]. Дальнейшее прогрессирование бляшки связано с пролиферацией гладкомышечных клеток меди, их миграцией в интиму и активным синтезом внеклеточного матрикса (коллагена, эластина, протеогликанов), что приводит к формированию фиброзной покрышки и ядра, богатого липидами и воспалительными клетками [7].

Критическое снижение кровотока дистальнее стенозирующего поражения развивается при сужении просвета артерии на 70% и более. Возникающее несоответствие между доставкой кислорода и метаболическими потребностями тканей (ишемия) клинически манифестирует в виде синдрома ПХ. В условиях хронической гипоксии активируются компенсаторные механизмы с ремоделированием (ангиогенез и артериогенез) коллатеральных сосудов, однако их эффективность часто оказывается недостаточной [9].

При дальнейшем прогрессировании окклюзии (присоединении спазма или тромбоза на поверхности нестабильной бляшки) развивается критическая ишемия конечности (КИНК). Патогенез КИНК характеризуется не только тяжелой гипоперфузией, но и комплексом микрососудистых нарушений, нарушением реологических свойств крови и т. д., что в совокупности ведет к некрозу тканей и формированию трофических язв и гангрены [10]. Важную роль в патогенезе болевого синдрома и трофических расстройств играют также хроническое воспаление и оксидативный стресс, поддерживающие дисфункцию эндотелия и усугубляющие ишемию [11].

СТРАТЕГИЯ ЛЕЧЕБНОГО ПРОЦЕССА

Современные представления о лечении ХИНК характеризуются переходом к персонализированной медицине и мультидисциплинарным подходом [5]. Краеугольным вопросом служит определение показаний к проведению оперативного лечения. Традиционно в нашей стране операции выполняют при возникновении КИНК, а также при выраженной или клинически значимой ПХ, появляющейся при прохождении менее 200 м и соответствующей ПБ степени по классификации А. В. Покровского и I степени (2-3-й категории) классификации Rutherford [12]. Определенные коррекции при принятии решения об инвазивном лечении также вносят профессиональная принадлежность и социальные особенности пациента.

Консервативная терапия в свою очередь сопровождает все этапы (пред-, интра- и послеоперационный) хирургической коррекции ХИНК, а также служит самостоятельным методом лечения при асимптомном заболевании и легкой или клинически незначимой ПХ: I-IIА степени по классификации А. В. Покровского и 0-I степени (0-1 категории) по классификации Rutherford.

Современные подходы предполагают проведение реваскуляризирующих вмешательств лишь при отсутствии эффекта от непрерывной фармакотерапии и модификации образа жизни на протяжении 3-6 месяцев [5, 12]. Ранние преимущества стратегии реваскуляризации по сравнению с консервативной тактикой лечения ПХ со временем утрачиваются, и в последующем пациенты подвергаются большему риску повторных вмешательств. Так, в 7 раз повышается риск реинтервенций у больных, прооперированных в течение 6 месяцев после выявления ПХ, вероятность развития КИНК увеличивается в 3 раза и высокой ампутации — в 5 раз [13-15].

Оперативные вмешательства проводят эндоваскулярными, хирургическими либо гибридными способами. Показаниями

к проведению эндоваскулярных методов лечения служат высокий хирургический риск, а также локализованные поражения (< 15 см). При протяженных обструкциях, кальцинированных поражениях, а также неэффективности эндоваскулярного лечения предпочтение отдается открытым хирургическим вмешательствам. Гибридные операции сочетают интервенционные и хирургические способы лечения. Более детальные показания для определения тактики оперативного лечения отражены в классификации TASC (TASC II) — международной системе оценки поражений артерий нижних конечностей, которая подразделяет артериальные магистральные на три основных сегмента (аорто-подвздошный, бедренно-подколенный и подколенный) и в зависимости от степени сложности поражения (А, В, С, D) помогает определить наиболее эффективный и наименее травматичный метод коррекции гемодинамики [16, 17].

СОВРЕМЕННАЯ КОНСЕРВАТИВНАЯ ТЕРАПИЯ

Консервативная терапия является неотъемлемым компонентом комплексного ведения пациентов с ХИНК. Ее цели многогранны и направлены не только на купирование симптомов заболевания, но и на воздействие на ключевые звенья его патогенеза, а также на снижение риска общесосудистых осложнений [5]. Современная концепция консервативного лечения подразумевает модификацию образа жизни, наличие базисной терапии и препаратов для улучшения периферической перфузии [12].

Базисная терапия ХИНК

Модификация образа жизни активно переплетается с приемом так называемых базисных препаратов, подразумевает устранение или ограничение влияния факторов риска прогрессирования заболевания и включает в себя соблюдение адекватного пищевого режима, поддержание ежедневной физической активности, отказ от табакокурения и злоупотребления спиртными напитками, коррекцию уровня артериального давления, глюкозы и липидного профиля.

Современная базисная медикаментозная терапия ХИНК направлена на стабилизацию состояния пациента, устранение нарушений жизненно важных функций и длительное контролирование хронического течения заболевания. Она решает несколько фундаментальных задач: коррекция модифицируемых факторов риска, вторичная кардиоваскулярная профилактика со снижением частоты инфаркта миокарда и ишемического инсульта, стабилизация состояния атеросклеротической бляшки и замедление прогрессирования атеросклероза, профилактика тромботических осложнений [18-20].

Согласно действующим КР базисная терапия включает следующие группы медикаментозных средств:

- ингибиторы гидрокси-3-метилглутарил-(ГМГ)-КоА-редуктазы (липидоснижающие препараты) — помимо мощного гиполипидемического действия статины обладают плейотропными эффектами, включая противовоспалительный, и способствуют стабилизации атеросклеротической бляшки;
- антигипертензивные препараты, за исключением бета-адреноблокаторов; предпочтительно применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) — помимо контроля артериального давления, эти препараты оказывают ангиопротективное действие и снижают риск сердечно-сосудистых событий независимо от наличия артериальной гипертензии;
- ацетилсалициловая кислота, клопидогрел, ривароксабан (антиагреганты и антикоагулянты) подавляют агрегацию тромбоцитов как основного и краеугольного фактора риска в профилактике артериального тромбоза [12].

Европейский гайдлайн в качестве гиполипидемических средств также рекомендует эзетимиб и ингибиторы про-протеин-конвертазы субтилизин/кексин типа 9 (PCSK9), а в качестве противодиабетических средств первой линии — ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера-2 (иНГЛТ-2) и агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1) [5].

К сожалению, проблема низкой приверженности лечению остается одним из ключевых ограничений эффективности консервативной терапии ХИНК. Российские данные, в том числе полученные в рамках исследования ЭССЕ-РФ, свидетельствуют о том, что постоянно принимают статины лишь около 5-7% пациентов с верифицированным диагнозом ХИНК [21].

ТЕРАПИЯ ПХ — УЛУЧШЕНИЕ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ ПЕРФУЗИИ И МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ

Это направление терапии непосредственно нацелено на увеличение дистанции безболевого ходьбы у пациентов с ПХ и, соответственно, на улучшение качества жизни.

Согласно всем известным гайдлайнам, препаратом первого выбора для увеличения дистанции безболевого ходьбы с уровнем доказательности «А» служит цилостазол. Эффективность цилостазола у пациентов с ПХ была подтверждена в 16 рандомизированных плацебо-контролируемых КИ, где прием препарата сопровождался значимым увеличением дистанции безболевого ходьбы по сравнению с плацебо [22].

Цилостазол является единственным рекомендуемым препаратом для лечения ПХ в американских и азиатско-тихоокеанских КР (1А) [23, 24]. Следует отметить, что положительный результат обеспечивает постоянный прием препарата, отмена которого приводит к редукции клинического эффекта через 1,5 месяца [25]. Европейский гайдлайн наряду с цилостазолом включает и нафтидрофурила оксалат (IIA/A) [5].

Действующие отечественные КР отвели цилостазолу наиболее высокий уровень убедительности и достоверности — уровень убедительности рекомендаций (УУР) А, уровень достоверности доказательности (УДД) 1. Помимо цилостазола, российские КР представили и другие фармакологические средства с меньшим уровнем доказательной базы — нафтидрофурил, сулодексид и полипептиды сосудов крупного рогатого скота (УУРА, УДД 2), препараты генной терапии — терапевтический ангиогенез (УУРС, УДД 4), депротеинизированный гемодиализат (УУРС, УДД 2). Следует отметить, что в соответствующих международных согласительных документах сулодексид, препараты генной терапии и депротеинизированный гемодиализат не значатся среди рекомендованных к использованию у пациентов с ПХ. В связи со значительным снижением уровня доказательной базы, традиционно назначавшийся ранее при данной патологии пентоксифиллин (Трентал, Вазонит) не рекомендован к применению пациентам с ЗПА (УУРА, УДД 2) [12].

Кроме того, цилостазол применяется в качестве препарата в составе комплексного лечения для предотвращения рестеноза после коронарных и периферических эндоваскулярных вмешательств [26]. Указанное свойство препарата также нашло отражение в свежих гайдлайнах [12, 23].

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ЦИЛОСТАЗОЛА — ПРЕПАРАТА ВЫБОРА У ПАЦИЕНТОВ С ПХ

С учетом современных принципов фармакотерапии ее целями являются как патогенетически обоснованное применение лекарственных препаратов в терапии того или иного заболевания, так и коррекция сопутствующих предрасполагающих состояний, непосредственно влияющих на долгосрочный

прогноз. С указанных позиций в терапии ХИНК существенными преимуществами обладает препарат цилостазол (Плетакс Ново), положительно зарекомендовавший себя в клинической практике. Уникальность цилостазола обусловлена его фармакодинамикой, включающей в себя механизм действия и вытекающие из него фармакологические эффекты.

Основным механизмом действия препарата является селективное ингибирование одного из подтипов фосфодиэстераз (ФДЭ), а именно подтипа III, представленного в тромбоцитах, гладкомышечных клетках сосудов, эндотелиоцитах, кардиомиоцитах, а также клетках жировой ткани. С позиций базисной фармакологии любое ингибирование различных подтипов ФДЭ приводит к увеличению времени внутриклеточного существования циклических нуклеотидов (цАМФ и цГМФ), являющихся вторичными мессенджерами эндо- и экзогенных сигнальных молекул. Последствия повышения внутриклеточных цАМФ и цГМФ отличаются в зависимости от тканевой принадлежности клеток, а значит, и от подвида ФДЭ, на который воздействует тот или иной ингибитор [27]. В частности, ингибирование цилостазолом ФДЭ III в гладкомышечных клетках сосудистой стенки посредством уменьшения концентрации внутриклеточного кальция вызывает их расслабление, а также тормозит их миграцию, пролиферацию и внутриклеточные синтетические процессы, препятствуя развитию морфологических изменений в стенке артерий [28]. Дополнительное ангиопротекторное, вазодилатирующее и противовоспалительное действие препарата связано с уменьшением продукции эндотелием провоспалительных цитокинов и ослаблением действия с одновременным повышением синтеза оксида азота.

Ингибирование цилостазолом ФДЭ III в тромбоцитах в сочетании с блокадой поглощения ими аденозина в свою очередь приводит к уменьшению синтеза гликопротеина IIb/IIIa, посредством которого осуществляется их агрегация, а также препятствует процессам дегрануляции, высвобождающей вазоконстрикторные и протромботические агенты, в частности — тромбоксан А2 [29].

Из рассмотренного основного механизма действия и точек приложения цилостазола вытекают и его фармакологические эффекты — обратимый антиагрегантный, вазодилатирующий и антипролиферативный, оказывающие двойное терапевтическое действие как на компоненты системы гемостаза, так и на состояние стенки артерий [26]. Равноценное двойное терапевтическое действие рассматриваемого препарата выгодно отличает его от других лекарственных средств, рекомендованных для фармакотерапии ХИНК, а принципы доказательной медицины позволяют отнести его применение при данной патологии к рекомендации класса I (уровень доказательности А).

Рекомендованный к применению нафтидрофурил посредством блокады серотониновых 5-НТ2-рецепторов оказывает изолированный вазодилатирующий эффект в сочетании с антигипоксическим действием в ишемизированных тканях, не влияя при этом на процессы тромбообразования [30]. В то же время сулодексид, относящийся к группе гепариноидов и имеющий сходные с цилостазолом показания, влияет только на систему гемостаза, а спектр действия рекомендованных полипептидов сосудов крупного рогатого скота ограничивается коррекцией эндотелиальной дисфункции [31, 32].

Депротеинизированный гемодиализат телячьей крови, применяемый при рассматриваемой патологии, улучшает захват, утилизацию кислорода и глюкозы ишемизированными тканями, в то время как генно-инженерный биологический препарат, кодирующий фактор роста сосудов, стимулирует ангиогенез, что говорит об ограниченности точек приложения этих препаратов

при ХИНК, несмотря на их определенную клиническую эффективность [33, 34]. Ницерголин, относящийся к группе альфа-1-адреноблокаторов и имеющий в инструкции данное показание, не рекомендован к применению ввиду низкой эффективности и высокого риска развития ортостатической гипотензии, а длительно применявшийся пентоксифиллин, ингибирующий ФДЭ и обладающий комплексным механизмом действия, исключен из КР в связи с низким качеством и недостаточностью данных проведенных исследований [35].

Следует также отметить, что дополнительный вклад в плеiotропность действия цилостазола вносит и его гиполипидемический эффект, заключающийся в снижении уровня триглицеридов на 15% и повышении ЛПВП на 10% и позволяющий корректировать дислипидемию – значимый фактор риска развития ХИНК [36].

Основными фармакокинетическими особенностями цилостазола являются его линейная фармакокинетика и отсутствие влияния на изоферменты CYP450, в частности CYP3A4, метаболизирующий большинство лекарственных препаратов, что позволяет избежать ряда нежелательных фармакокинетических взаимодействий. Однако следует учитывать, что его печеночный метаболизм ферментами I фазы (CYP3A4 и CYP2C19) требует уменьшения разовой дозы при совместном приеме с препаратами – ингибиторами данных изоферментов (макролиды, азолы и ряд ингибиторов протонной помпы) [37].

При сопутствующей язвенной болезни желудка и необходимости приема ингибиторов протонной помпы (ИПП) рекомендуется использовать рабепразол или пантопразол. Применение омепразола или эзомепразола лучше исключить, поскольку последние сильно ингибируют CYP2C19, что может привести к увеличению концентрации цилостазола и его метаболитов, усиливая фармакологическую активность цилостазола и повышая риск возникновения нежелательных явлений (НЯ). Возможна минимизация риска НЯ при совместном приеме с омепразолом за счет снижения разовой дозировки цилостазола до 50 мг. Пантопразол имеет низкую аффинность к системе цитохрома P450 и минимально влияет на метаболизм других препаратов, включая те, что зависят от CYP2C19. Рабепразол метаболизируется преимущественно неферментным путем, что снижает его потенциал лекарственного взаимодействия.

За счет механизма фармакологического действия при приеме цилостазола частота сердечных сокращений (ЧСС) может увеличиваться на 5–7 ударов в минуту. Риск увеличения ЧСС и периферических отеков возрастает при совместном применении с другими вазодилататорами, вызывающими рефлекторную тахикардию (например, дигидропиридиновыми блокаторами медленных кальциевых каналов), – следует избегать подобных сочетаний.

В целом препарат имеет благоприятный профиль безопасности; частота сердечно-сосудистых и церебральных событий, а также летальных исходов на фоне его применения была сопоставима с плацебо [38, 39]. В частности, по данным четырех клинических исследований частота развития кровотечений, инфаркта миокарда, инсульта или сердечно-сосудистой смерти во время наблюдения у пациентов, получавших цилостазол и плацебо, была сопоставима, а у двух из них была даже несколько выше в группе плацебо [40]. Частота побочных эффектов, не представляющих угрозы для жизни, на фоне применения цилостазола в целом сопоставима с аналогичным показателем для других препаратов данного класса. Указанные побочные эффекты, к которым относится головная боль, артериальная гипотензия, диарея, периферические отеки, сердцебиение, напрямую связаны с механизмом действия препарата,

часто носят преходящий характер и в редких случаях требуют отмены препарата по желанию пациента.

Поскольку ХИНК напрямую связана с атеросклеротическим поражением артерий, а модификация факторов риска атеросклероза является одной из задач фармакотерапии указанной патологии, важно учитывать лекарственное взаимодействие цилостазола с антиагрегантами, гиполипидемическими и антигипертензивными препаратами [41]. Совместный прием цилостазола с антиагрегантами как в виде монотерапии (ацетилсалициловой кислотой или клопидогрелом), так и в виде двойной антиагрегантной терапии, применяемой после хирургического лечения ХИНК, повышал эффективность лечения и при этом не увеличивал риск кровотечений [28, 42, 43].

Совместное применение цилостазола с некоторыми статинами может приводить к нежелательным лекарственным взаимодействиям на уровне печеночного метаболизма, связанного с CYP3A4. Данное лекарственное взаимодействие не характерно для розувастатина и питавастатина, использующих иные системы биотрансформации, что делает безопасным и позволяет рекомендовать их совместное применение с цилостазолом [44]. В то же время вазодилатирующий эффект препарата обеспечивает его синергизм с антигипертензивными лекарственными средствами, требуя коррекции дозы последних.

Эффективность и безопасность цилостазола с учетом лекарственных взаимодействий имеют особую значимость у multimорбидных пациентов, требующих одновременного назначения большого количества лекарственных препаратов. Применение цилостазола в дополнение к двойной антиагрегантной, гиполипидемической и гипогликемизирующей терапии у пациентов с атеросклерозом нижних конечностей на фоне сахарного диабета (СД) 2-го типа в сравнении с пентоксифиллином способствовало уменьшению уровня болевого синдрома и увеличению дистанции безболевого ходьбы, максимально выраженному через 6 месяцев лечения. Это сопровождалось увеличением парциального давления кислорода в тканях стоп с уменьшением частоты развития неблагоприятных исходов [45]. В другом рандомизированном контролируемом 12-месячном исследовании была показана преимущественная эффективность первичной профилактики цилостазолом в сравнении с ацетилсалициловой кислотой в развитии сердечно-сосудистых событий у пациентов с СД 2-го типа и субклиническим поражением коронарных артерий [46].

Дискуссионным вопросом продолжает оставаться применение ингибиторов ФДЭ III при хронической сердечной недостаточности (ХСН). Проведенные исследования эффективности и безопасности длительного применения милринона, одного из представителей препаратов данной группы, показали его негативное влияние на выживаемость пациентов с ХСН III–IV функциональных классов, что, вероятно, связано с нарушением электрофизиологических процессов в кардиомиоцитах посредством усиления токсического действия катехоламинов и потенциальной проаритмогенной активностью [47]. В то же время современные данные доклинических исследований показывают положительное влияние ингибирования ФДЭ III на процессы снижения ремоделирования левого желудочка, что играет существенную роль в терапии ХСН, однако требует дальнейшего клинического подтверждения [48]. Механизм действия цилостазола, наряду с ингибированием ФДЭ III, включает в себя и ингибирование обратного захвата аденозина, который через аденозиновые A1-рецепторы активирует трансдукторный Gi-белок, ослабляя тем самым действие вторичных мессенджеров катехоламинов и уменьшая их нежелательные эффекты на кардиомиоциты. Применение цилостазола у пациентов

с ХСН выявило положительный профиль безопасности данного препарата, что объясняется его фармакологическими эффектами на сосудистую стенку и сосудисто-тромбоцитарное звено гемостаза, не затрагивающими в общем итоге систему внутриклеточных вторичных мессенджеров кардиомиоцитов [40].

Цилостазол назначается в дозе 100 мг 2 раза в сутки, при этом лекарственные формы препарата с замедленным высвобождением позволяют при двукратном увеличении дозы и сокращении кратности приема до 1 раза в сутки обеспечить аналогичный профиль безопасности и эффективности [49]. Безусловно, дальнейшая разработка и совершенствование пролонгированных лекарственных форм повысят приверженность пациентов к лечению, положительно влияя и на эффективность терапии посредством длительного равномерного сохранения в крови терапевтических концентраций действующего вещества.

Ориентируясь на стратегию снижения рисков побочных эффектов, необходимо учитывать фармакодинамические и фармакокинетические лекарственные взаимодействия. Значимыми фармакологическими эффектами препарата являются повышение потребности миокарда в кислороде и гипотензивное действие, требующие коррекции антиангинальной, антиаритмической и антигипертензивной терапии, а также повышенный риск кровотечений при проведении инвазивных вмешательств, требующий кратковременной отмены препарата. Как было сказано выше, снижение рисков, связанных с фармакокинетическим взаимодействием, обосновывает уменьшение разовой дозы до 50 мг при совместном приеме с лекарственными препаратами, ингибирующими изоферменты CYP3A4 и 2C19.

Важным моментом является также правильный прием пациентом цилостазола. Прием пищи, особенно жирной, оказывает значительное влияние на то, как организм усваивает цилостазол, существенно повышая риск нежелательных явлений. При приеме цилостазола во время еды с высоким содержанием жиров происходят следующие изменения:

- резкий рост концентрации препарата, при этом его максимальная концентрация в плазме крови (C_{max}) увеличивается примерно на 90%;
- увеличение биодоступности (общая экспозиция препарата — показатель AUC , площадь под кривой «концентрация — время» возрастает на 25%);
- изменение скорости выведения (период полувыведения может сократиться с 15 часов натошак до 5,4 часа после жирной пищи, что указывает на ускоренное, но избыточное поступление активного вещества в кровоток).

Для обеспечения лучшей переносимости и предсказуемости эффекта цилостазол необходимо принимать 2 раза в день за 30 минут до или после еды, запивая водой. Следует отметить, что благоприятный профиль безопасности цилостазола при правильном управлении рисками побочных эффектов позволяет использовать его в большинстве вышеуказанных клинических ситуаций.

ВОСТРЕБОВАННОСТЬ ЦИЛОСТАЗОЛА ВНЕ ХИНК

Дополнительным доказательством фармакологической активности цилостазола служит его эффективность и в других клинических ситуациях, в том числе входящих в сердечно-сосудистый континуум, но выходящих за рамки ХИНК. В частности, в крупном исследовании вопроса о вторичной профилактике всех видов инсультов (ишемического, геморрагического, субарахноидального) было показано преимущество препарата при применении в стандартной дозе в течение 1-5 лет по сравнению с ацетилсалициловой кислотой по критериям эффективно-

сти и безопасности, что позволяет рекомендовать цилостазол к использованию по данному показанию [50, 51]. В 2021г цилостазол в комбинации с ацетилсалициловой кислотой или клопидогрелом с уровнем 2b включен в американские клинические рекомендации по профилактике повторного инсульта у пациентов с инсультом и транзиторными ишемическими атаками в анамнезе [74]. В другом плацебо-контролируемом исследовании продемонстрировано увеличение количества эндотелиальных клеток-предшественниц в сочетании с улучшением их метаболических свойств у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском на фоне 12-недельного приема цилостазола, что может играть роль в профилактике последующих сердечно-сосудистых событий у данной категории пациентов [52].

Цилостазол эффективен у пациентов с СД, предотвращая осложнения диабетической микроангио- и полинейропатии [53].

Еще одним клиническим аспектом применения цилостазола является его использование в качестве дополнения к двойной антиагрегантной терапии после стентирования сонных артерий для профилактики рестенозов, риск которых возрастает при резистентности к клопидогрелу [54]. Перспективным направлением использования препарата является его применение в составе комбинированной терапии деменции, при лечении тяжелых депрессивных расстройств, а также некоторых вариантов течения болезней Альцгеймера и Паркинсона, что позволяет замедлить снижение когнитивных функций [55-59].

Препарат может быть перспективным терапевтическим средством при нейровоспалительных состояниях, связанных с нейродегенеративными заболеваниями, предотвращая повреждение гиппокампа, вызванное липополисахаридом, а также снижая уровни бета-амилоида 1-42 ($A\beta 1-42$) и P-tau протеина в гиппокампе, служащих критическими патологическими индикаторами нейродегенеративных заболеваний [60].

Антиагрегантные и вазодилатирующие свойства цилостазола позволяют использовать его в качестве потенциального препарата для лечения феномена Рейно, в предотвращении сосудистых осложнений у перенесших операцию по поводу артериовенозной фистулы, а также для снижения смертности пациентов с болезнью мойя-мойя [61-63].

Антипролиферативный эффект цилостазола используется для предотвращения неинтимальной гиперплазии после эндоваскулярных и гибридных венозных реконструкций [64, 65]. Метаанализ исследований использования цилостазола в лечении пациентов после эндоваскулярных вмешательств (2019) свидетельствует, что применение препарата ассоциировалось с более высокой первичной проходимостью (ОШ 2,28; 95% ДИ 1,77-2,94, $p < 0,001$, $I^2 = 24\%$), меньшим риском тромбоэмболических осложнений (ОШ 0,37; 95% ДИ 0,26-0,52, $p < 0,001$, $I^2 = 0\%$) и меньшим риском большой ампутации (ОШ 0,15; 95% ДИ 0,04-0,62, $p = 0,008$, $I^2 = 0\%$). Цилостазол улучшает первичную проходимость как после имплантации голометаллического нитинового стента (BNS), так и после стента с лекарственным покрытием (DES). В 2024 г. в американских КР расширено применение цилостазола: кроме лечения ПХ (IA), он также рекомендован для профилактики рестенозов после эндоваскулярных вмешательств в бедренно-подколенном сегменте (IIb), подобные рекомендации в 2025 г. нашли свое отражение и в России в Согласительном документе «Консервативная терапия ПХ у пациентов с ЗАНК», вышедшем под эгидой Российского научного общества интервенционных кардиологов (РНОИК) и критической ишемии нижних конечностей (КИНК) [66-69].

В недавних исследованиях с использованием экспериментальных моделей цилостазол продемонстрировал много-

обещающие гепатопротекторные свойства при алкогольном поражении печени в связи с его способностью ингибировать фактор некроза опухоли- α , а также снижение проявлений гепатостеатоза и кишечных расстройств при неалкогольной жировой болезни печени путем супрессии накопления и улучшения метаболизма глюкозы и липидов [70, 71].

Воздействуя на важные мишени в развитии COVID-19, цилостазол ингибирует как основную протеазу, так и гликопротеин Spike, что обуславливает его терапевтические возможности в лечении COVID-19 [72]. При использовании в комбинации с антибиотиками препарат обладает синергетическим потенциалом в борьбе с бактериальными инфекциями, воздействуя на механизмы вирулентности, снижая риск развития устойчивости к антибиотикам и повышая эффективность лечения синегнойной инфекции [73].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Являясь одним из проявлений системного поражения сердечно-сосудистой системы, ХИНК требует персонифицированного и вместе с тем комплексного подхода с обязательным назначением базисной терапии и препаратов, улучшающих периферическую перфузию.

Препаратом первого выбора для увеличения дистанции безболевой ходьбы у пациентов с ПХ, обладающим наивысшим уровнем доказательности, является цилостазол. Уникальность цилостазола обусловлена его фармакодинамикой, включающей в себя механизм действия и вытекающие из него плеiotропные фармакологические эффекты, а также благоприятным фармакокинетическим профилем и предсказуемыми лекарственными взаимодействиями. Эффективность и безопасность препарата подтверждаются серией плацебо-контролируемых исследований, обуславливают клинический эффект и улучшение качества жизни исследуемой когорты пациентов. Включение цилостазола с наивысшим уровнем рекомендации во все национальные и международные профильные согласительные документы позволяет с уверенностью проводить лечение целевых пациентов с ХИНК в соответствии со строгими принципами доказательной медицины. **ЛВ**

Вклад авторов:

Авторы внесли равный вклад на всех этапах работы и написания статьи.

Contribution of authors:

All authors contributed equally to this work and writing of the article at all stages.

Литература/References

1. Criqui M. H., Aboyans V. Epidemiology of peripheral artery disease. *Circ Res.* 2015; 116 (9): 1509-1526. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.303849.
2. Song P., Rudan D., Zhu Y., et al. Global, regional, and national prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2015: an updated systematic review and analysis. *Lancet Glob Health.* 2019; 7 (8): e1020-e1030. DOI: 10.1016/S2214-109X(19)30255-4.
3. Frank U., Nikol S., Belch J., et al. ESVM Guideline on peripheral arterial disease. *Vasa.* 2019; 48 (Suppl 102): 1-79. DOI: 10.1024/0301-1526/a000834.
4. Sigvant B., Lundin F., Wahlberg E. The Risk of Disease Progression in Peripheral Arterial Disease is Higher than Expected: A Meta-Analysis of Mortality and Disease Progression in Peripheral Arterial Disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2016; 51 (3): 395-403. DOI: 10.1016/j.ejvs.2015.10.022.
5. Nordanstig J., Behrendt C. A., Baumgartner I., et al. Editor's Choice – European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2024 Clinical Practice Guidelines on the Management of Asymptomatic Lower Limb Peripheral Arterial Disease and Intermittent Claudication. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2024; 67 (1): 9-96. DOI: 10.1016/j.ejvs.2023.08.067.
6. Gerhard-Herman M. D., Gornik H. L., Barrett C., et al. 2016 AHA/ACC Guideline on the Management of Patients With Lower Extremity Peripheral Artery Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2017; 135 (12): e726-e779. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000471.
7. Libby P., Buring J. E., Badimon L., et al. Atherosclerosis. *Nat Rev Dis Primers.* 2019; 5 (1): 56. DOI: 10.1038/s41572-019-0106-z.
8. Soehnlein O., Libby P. Targeting inflammation in atherosclerosis – from experimental insights to the clinic. *Nat Rev Drug Discov.* 2021; 20 (8): 589-610. DOI: 10.1038/s41573-021-00198-1.
9. Clayton J. A., Chalothorn D., Faber J. E. Vascular endothelial growth factor-A specifies formation of native collaterals and regulates collateral growth in ischemia. *Circ Res.* 2008; 103 (9): 1027-1036. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.108.181115.
10. Farber A., Eberhardt R. T. The Current State of Critical Limb Ischemia: A Systematic Review. *JAMA Surg.* 2016; 151 (11): 1070-1077. DOI: 10.1001/jamasurg.2016.2018.
11. Poznyak A. V., Nikiforov N. G., Markin A. M., et al. Overview of OxLDL and Its Impact on Cardiovascular Health: Focus on Atherosclerosis. *Front Pharmacol.* 2021; 11: 613780. DOI: 10.3389/fphar.2020.613780.
12. Хроническая ишемия нижних конечностей: клинические рекомендации. Утверждены Научно-практическим Советом Минздрава РФ, Ассоциацией сердечно-сосудистых хирургов России. М.; 2024. 112 с. URL: <https://angiolsurgery.org/library/recommendations/2024/ischaemia.pdf>. Chronic lower extremity ischemia: clinical practice guidelines. Approved by the Scientific and Practical Council of the Ministry of Health of the Russian Federation and the Russian Association of Cardiovascular Surgeons. М.; 2024, p. 112. (In Russ.) URL: <https://angiolsurgery.org/library/recommendations/2024/ischaemia.pdf>.
13. Консервативная терапия ПХ у пациентов с ЗАНК. Согласительный документ. МЖИК. 2025; 81. doi.org/10.24835/1727-818X-81-9. Conservative therapy of intermittent claudication in patients with low extremities arteries diseases. Consensus document. *Mezhdunarodny zhurnal intervensionnoy kardiologii.* 2025; 81. (In Russ.) doi.org/10.24835/1727-818X-81-9.
14. Sober R., et al. Early peripheral vascular interventions for claudication are associated with higher rates of late interventions and progression to chronic limb threatening ischemia. *J Vasc Surg.* 2023.
15. Madabhushi V., Davenport D., Jones S., et al. Revascularization of IC leads to more CLTI & higher amputation rates. *J Vasc Surg.* 2021; 3 (74): 777-779.
16. Norgren L., Hiatt W. R., Dormandy J. A., et al. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *J Vasc Surg.* 2007; 45 Suppl S: S5-S67. DOI: 10.1016/j.jvs.2006.12.037.
17. Kukkonen T., Korhonen M., Halmesmaki K., et al. Poor inter-observer agreement on the TASC II classification of femoropopliteal lesions. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2010; 39 (2): 220-224. DOI: 10.1016/j.ejvs.2009.11.008.
18. Hess C. N., Huang Z., Patel M. R., et al. Acute Limb Ischemia in Peripheral Artery Disease. *Circulation.* 2019; 140 (7): 556-565. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.039773.
19. Mach F., Baigent C., Catapano A. L., et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2020; 41 (1): 111-188. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz455.
20. Anand S. S., Caron F., Eikelboom J. W., et al. Major Adverse Limb Events and Mortality in Patients With Peripheral Artery Disease: The COMPASS Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2018; 71 (20): 2306-2315. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.03.008.
21. Шальнова С. А., Деев А. Д., Метельская В. А. и др. Информированность и особенности терапии статинами у лиц с различным сердечно-сосудистым риском: исследование ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2016; 15 (4): 29-37. DOI: 10.15829/1728-8800-2016-4-29-37. Shalnova S. A., Deev A. D., Metelskaya V. A., et al. Awareness and treatment specifics of statin therapy in persons with various cardiovascular risk: the study ESSE-RF. *Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika.* 2016; 15 (4): 29-37. (In Russ.) DOI: 10.15829/1728-8800-2016-4-29-37.
22. Brown T., Forster R. B., Cleanthis M., et al. Cilostazol for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021; 6 (6): CD003748. Published 2021 Jun 30. DOI: 10.1002/14651858.CD003748.pub5.

23. Gornik H. L., Aronow H. D., Goodney P. P., et al. 2024 ACC/AHA/AACVPR/APMA/ABC/SCAI/SVM/SVN/SVS/SIR/VESSE Guideline for the Management of Lower Extremity Peripheral Artery Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2024; 149 (24): e1313-e1410. DOI: 10.1161/CIR.0000000000001251.
24. Abola M. T. B., Golledge J., Miyata T., et al. Asia-Pacific Consensus Statement on the Management of Peripheral Artery Disease: A Report from the Asian Pacific Society of Atherosclerosis and Vascular Disease Asia-Pacific Peripheral Artery Disease Consensus Statement Project Committee. *J Atheroscler Thromb*. 2020; 27 (8): 809-907. DOI: 10.5551/jat.53660.
25. Dawson D. L., DeMaiores C. A., Hagino R. T., et al. The effect of withdrawal of drugs treating intermittent claudication. *Am J Surg*. 1999; 178 (2): 141-146. DOI: 10.1016/s0002-9610(99)00147-6.
26. Kherallah R. Y., Khawaja M., Olson M., et al. Cilostazol: a Review of Basic Mechanisms and Clinical Uses. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2022; 36 (4): 777-792. DOI: 10.1007/s10557-021-07187-x.
27. Kelly M. P., Nikolaev V. O., Gobejishvili L., et al. Cyclic nucleotide phosphodiesterases as drug targets. *Pharmacol Rev*. 2025; 77 (3): 100042. DOI: 10.1016/j.pharmr.2025.100042.
28. Park J. S., Kim Y. J. The Clinical Effects of Cilostazol on Atherosclerotic Vascular Disease. *Korean Circulation Journal*. 2008; 38 (9): 441-445. DOI: 10.4070/kcj.2008.38.9.441.
29. Sun B., Le S. N., Lin S., et al. New mechanism of action for cilostazol: interplay between adenosine and cilostazol in inhibiting platelet activation. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2002; 40 (4): 577-85. DOI: 10.1097/00005344-200210000-00011.
30. Белова А. Н., Шакурова Д. Н., Гаязова Е. В. Нафтидрофурил в терапии цереброваскулярных заболеваний: обзор литературы и собственные наблюдения. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2015; 7 (4): 110-115. DOI: 10.14412/2074-2711-2015-4-110-115.
31. Belova A. N., Shakurova D. N., Gayazova E. V. Possibilities of using naftidrofuryl in the therapy of cerebrovascular diseases: Literature review and the authors' observations. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika*. 2015; 7 (4): 110-115. DOI: 10.14412/2074-2711-2015-4-110-115. (In Russ.)
32. Морозов А. М., Аванесян А. Э., Болтик А. А. и др. Возможности применения сулодексида в клинической практике. *Медицинский совет*. 2023; 17 (6): 289-298. DOI: 10.21518/ms2022-050.
33. Morozov A. M., Avanesyan A. E., Boltik A. A., et al. Possibilities of sulodexide use in clinical practice. *Meditsinskiy sovet*. 2023; (6): 289-298. DOI: 10.21518/ms2022-050. (In Russ.)
34. Сучков И. А., Калинин Р. Е., Мжаванадзе Н. Д. и др. Эффективность и безопасность применения препарата на основе регуляторных полипептидов сосудов для лечения перемежающейся хромоты (результаты многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного исследования). *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2023; 29 (1): 23-33.
35. Suchkov I. A., Kalinin R. E., Mzhavanadze N. D., et al. Efficacy and safety of a drug based on regulatory polypeptides of vessels for treatment of intermittent claudication (results of a multicenter, double-blind, placebo-controlled randomized trial). *Angiologiya i sosudistaya khirurgiya*. 2023; 29 (1). (In Russ.)
36. Suchkov I. A., Mzhavanadze N. D., Bogachev V. Y., et al. Efficacy and safety of Actovegin in the treatment of intermittent claudication: Results of an international, multicenter, placebo-controlled, randomized, phase IIb clinical trial (APOLLO). *Int. Angiol*. 2022; 41: 405-412. DOI: 10.23736/S0392-9590.22.04895-7.
37. Червяков Ю. В., Староверов И. Н., Московский И. А. и др. Десятилетние результаты консервативного лечения пациентов с атеросклерозом артерий инфраингвинальной зоны с применением плазмидной генно-инженерной конструкции VEGF165. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2023; 16 (1): 110-117. DOI: 10.17116/kardio202316011110.
38. Chervyakov Yu. V., Staroverov I. N., Moskovskiy I. A., et al. Ten-year results of conservative treatment of patients with infrainguinal occlusive disease using VEGF165 plasmid construct. *Angiologiya i sosudistaya khirurgiya*. 2023; 16 (1): 110-117. DOI: 10.17116/kardio202316011110. (In Russ.)
39. Broderick C., Forster R., Abdel-Hadi M., et al. Pentoxifylline for intermittent claudication. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd, 2020; 10 (10): CD005262. DOI: 10.1002/14651858.CD005262.pub4. PMID: 33063850; PMCID: PMC8094235.
40. Rizzo M., Corrado E., Patti A. M., et al. Cilostazol and atherogenic dyslipidemia: a clinically relevant effect? *Expert Opin Pharmacother*. 2011; 12 (4): 647-55. DOI: 10.1517/14656566.2011.557359. PMID: 21284580.
41. Yokoyama T., Yamauchi S., Yamagata K., et al. Impact of Cilostazol Pharmacokinetics on the Development of Cardiovascular Side Effects in Patients with Cerebral Infarction. *Biol Pharm Bull*. 2021; 44 (11): 1767-1774. DOI: 10.1248/bpb.b21-00535. PMID: 34719653.
42. Real J., Serna M. C., Giner-Soriano M., et al. Safety of cilostazol in peripheral artery disease: a cohort from a primary healthcare electronic database. *BMC Cardiovasc Disord*. 2018; 18 (1): 85. DOI: 10.1186/s12872-018-0822-4.
43. Saito S., Suzuki K., Ohtani R., et al. Efficacy and Safety of Cilostazol in Mild Cognitive Impairment: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 2023; 6 (12): e2344938. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2023.44938. PMID: 38048134; PMCID: PMC10696485.
44. Chi Y. W., Lavie C., Milani R., et al. Safety and efficacy of cilostazol in the management of intermittent claudication. *Vascular health and risk management*. 2008; 4 (6): 1197-203. DOI: 10.2147/vhrm.s3160.
45. Golledge J. Update on the pathophysiology and medical treatment of peripheral artery disease. *Nat Rev Cardiol*. 2022; 19 (7): 456-474. DOI: 10.1038/s41569-021-00663-9. PMID: 34997200.
46. Kalantzi K., Tentolouris N., Melidonis A. J., et al. Efficacy and Safety of Adjunctive Cilostazol to Clopidogrel-Treated Diabetic Patients With Symptomatic Lower Extremity Artery Disease in the Prevention of Ischemic Vascular Events. *J Am Heart Assoc*. 2021; 10 (1): e018184. DOI: 10.1161/JAHA.120.018184. PMID: 33327737; PMCID: PMC7955466.
47. Chen J., Meng H., Xu L., et al. Efficacy and safety of cilostazol based triple antiplatelet treatment versus dual antiplatelet treatment in patients undergoing coronary stent implantation: an updated meta-analysis of the randomized controlled trials. *J Thromb Thrombolysis*. 2015; 39 (1): 23-34. DOI: 10.1007/s11239-014-1090-5. PMID: 24869717.
48. Kim D. H., Hong J. H., Jung W. T., et al. Pharmacokinetic Drug-Drug Interaction between Cilostazol and Rosuvastatin in Healthy Participants. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2025; 25 (2): 267-276. DOI: 10.1007/s40256-024-00686-w. PMID: 39487337.
49. Каторкин С. Е., Кривошеков Е. П., Ельшин Е. Б. и др. Применение препарата цилостазола в лечении пациентов с облитерирующим атеросклерозом на фоне сахарного диабета. *Медицинский Совет*. 2022; (14): 24-31. DOI: 10.21518/2079-701X-2022-16-14-24-31.
50. Katorkin S. E., Krivoshekov E. P., Elshin E. B., et al. The use of cilostazol in the treatment of patients with obliterating atherosclerosis on the background of diabetes mellitus. *Meditsinskiy sovet*. 2022; (14): 24-31. DOI: 10.21518/2079-701X-2022-16-14-24-31. (In Russ.)
51. Sohn M., Chun E. J., Lim S. Cilostazol treatment for preventing adverse cardiovascular events in patients with type 2 diabetes and coronary atherosclerosis: Long-term follow-up of the ESCAPE study. *J Diabetes*. 2022; 14 (8): 524-531. DOI: 10.1111/1753-0407.13300. PMID: 35932165; PMCID: PMC9426278.
52. Packer M., Carver J. R., Rodeheffer R. J., et al. Effect of oral milrinone on mortality in severe chronic heart failure. The PROMISE Study Research Group. *N Engl J Med*. 1991; 325 (21): 1468-75. DOI: 10.1056/NEJM199111213252103.
53. Polidovich N., Yang S., Sun H., et al. Phosphodiesterase type 3A (PDE3A), but not type 3B (PDE3B), contributes to the adverse cardiac remodeling induced by pressure overload. *J Mol Cell Cardiol*. 2019; 132: 60-70. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2019.04.028. PMID: 31051182.
54. Shin W. Y., Lee H. J., Kim J. H. Real-World Safety and Effectiveness of Controlled-Release Cilostazol in Patients with Symptomatic Peripheral Artery Disease. *Clin Drug Investig*. 2023; 43 (9): 729-738. DOI: 10.1007/s40261-023-01302-6. PMID: 37653223.

50. Shinohara Y., Katayama Y., Uchiyama S., et al. Cilostazol for prevention of secondary stroke (CSPS 2): an aspirin-controlled, double-blind, randomised non-inferiority trial. *Lancet Neurol.* 2010; 9 (10): 959-968. DOI: 10.1016/S1474-4422(10)70198-8. PMID: 20833591.
51. Shi L., Pu J., Xu L., et al. The efficacy and safety of cilostazol for the secondary prevention of ischemic stroke in acute and chronic phases in Asian population- an updated meta-analysis. *BMC Neurol.* 2014; 14: 251. DOI: 10.1186/s12883-014-0251-7.
52. Chao T. H., Chen I. C., Lee C. H., et al. Cilostazol Enhances Mobilization of Circulating Endothelial Progenitor Cells and Improves Endothelium-Dependent Function in Patients at High Risk of Cardiovascular Disease. *Angiology.* 2016; 67 (7): 638-46. DOI: 10.1177/0003319715606249. PMID: 27401788.
53. Musial D. C., Ajita M. E., Bomfim G. H. S. Benefits of Cilostazol's Effect on Vascular and Neuropathic Complications Caused by Diabetes. *Med Sci (Basel).* 2024; 13 (1): 1. DOI: 10.3390/medsci13010001.
54. Nakagawa I., Kotsugi M., Yokoyama S., et al. Antithrombotic Therapy in Carotid Artery and Intracranial Artery Stent. *J Neuroendovasc Ther.* 2025; 19 (1): 2024-0014. DOI: 10.5797/jnet.ra.2024-0014. PMID: 40007971; PMCID: PMC11850812.
55. Ihara M., Nishino M., Taguchi A., et al. Cilostazol add-on therapy in patients with mild dementia receiving donepezil: a retrospective study. *PLoS One.* 2014; 9 (2): e89516. DOI: 10.1371/journal.pone.0089516. PMID: 24586841; PMCID: PMC3935872.
56. Cheng X., Ren Q., Zhi J., et al. Effects of cilostazol on cognitive function and dementia risk: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2024; 103 (50): e40668. DOI: 10.1097/MD.00000000000040668. PMID: 39686486; PMCID: PMC11651509.
57. Tai S. Y., Chen C. H., Chien C. Y., et al. Cilostazol as an add-on therapy for patients with Alzheimer's disease in Taiwan: a case control study. *BMC Neurol.* 2017; 17 (1): 40. DOI: 10.1186/s12883-017-0800-y.
58. Khadivi A., Shobeiri P., Momtazmaneh S., et al. Cilostazol as an adjunctive treatment in major depressive disorder: a pilot randomized, double-blind, and placebo-controlled clinical trial. *Psychopharmacology (Berl).* 2022; 239 (2): 551-559. DOI: 10.1007/s00213-021-06041-0.
59. El-Sayed R. M., Abdelaziz A. M., Zaki H. F., Abdel Rasheed N. O. Cilostazol novel neuroprotective mechanism against rotenone-induced Parkinson's disease in rats: Correlation between Nrf2 and HMGB1/TLR4/PI3K/Akt/mTOR signaling. *Int Immunopharmacol.* 2023; 117: 109986. DOI: 10.1016/j.intimp.2023.109986.
60. El-Ezz D. A., Aldahmash W., Esatbeyoglu T., et al. Cilostazol Combats Lipopolysaccharide-Induced Hippocampal Injury in Rats: Role of AKT/GSK3 β /CREB Curbing Neuroinflammation. *Adv Pharmacol Pharm Sci.* 2024; 2024: 3465757. Published 2024 Sep 26. DOI: 10.1155/2024/3465757.
61. El-Hachem N., Fardoun M. M., Slika H., Baydoun E., Eid A. H. Repurposing Cilostazol for Raynaud's Phenomenon. *Curr Med Chem.* 2021; 28 (12): 2409-2417. DOI: 10.2174/0929867327666200903114154.
62. Jeon J. W., Kim H. R., Lee E., et al. Effect of cilostazol on arteriovenous fistula in hemodialysis patients. *Nefrologia (Engl Ed).* 2021; 41 (6): 625-631. DOI: 10.1016/j.nefro.2022.01.006.
63. Abedi A., Sizdahkhani S., Choi W., et al. Cilostazol for the management of moyamoya disease: a systematic review of the early evidence, efficacy, safety, and future directions. *Neurosurg Focus.* 2023; 55 (4): E9. DOI: 10.3171/2023.7.FOCUS23327.
64. Comerota A. J., Grewal N. K., Thakur S., Assi Z. Endovenectomy of the common femoral vein and intraoperative iliac vein recanalization for chronic iliofemoral venous occlusion. *J Vasc Surg.* 2010; 52 (1): 243-247. DOI: 10.1016/j.jvs.2010.02.260.
65. Laparra-Escareño H., Ortega-Gómez A., Zentella-Dehesa A., et al. The effect of cilostazol on the platelet-derived growth factor-beta/beta isoform reduction on venous hyperplasia in an experimental balloon-induced injury model. *Vascular.* 2024; 32 (4): 842-849. DOI: 10.1177/17085381231162160.
66. Megaly M., et al. Outcomes with cilostazol after endovascular therapy of PAD. *Vascular Medicine.* 2019; 24 (4): 313-323. DOI: 10.1177/1358863X19838327.
67. Miura T., et al. Cilostazol effectiveness in reducing drug-coated stent restenosis in the superficial femoral artery: The ZERO study. *PLoS ONE.* 17 (7): e0270992. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0270992>.
68. Gornik, et al. 2024 ACC/AHA/AACVPR/APMA/ABC/SCAI/SVM/SVN/SVS/SIR/VESS Guideline for the Management of Lower Extremity Peripheral Artery Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. DOI: 10.1161/CIR.0000000000001251.
69. Консервативная терапия ПХ у пациентов с ЗАНК. Согласительный документ. МЖИК. 2025; 81. doi.org/10.24835/1727-818X-81-9. Conservative therapy of intermittent claudication in patients with diseases of the arteries of the lower extremities. The conciliation document. МЖИК. 2025; 81. (In Russ.) <https://doi.org/10.24835/1727-818X-81-9>.
70. Eun J. R., Kim S. U. Repurposing of Antiplatelet Agent: Cilostazol for the Treatment of Alcohol-Related Liver Disease. *Gut Liver.* 2025; 19 (3): 318-326. DOI: 10.5009/gnl240295.
71. Min T., Qiu S., Bai Y., Cao H., Guo J., Su Z. Cilostazol Attenuates Hepatic Steatosis and Intestinal Disorders in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Int J Mol Sci.* 2024; 25 (11): 6280. Published 2024 Jun 6. DOI: 10.3390/ijms25116280.
72. Motta N. A. V., Autran L. J., Brazão S. C., et al. Could cilostazol be beneficial in COVID-19 treatment? Thinking about phosphodiesterase-3 as a therapeutic target. *Int Immunopharmacol.* 2021; 92: 107336. DOI: 10.1016/j.intimp.2020.107336.
73. Al-Rabia M. W., Asfour H. Z., Alhakamy N. A., et al. Cilostazol is a promising anti-pseudomonal virulence drug by disruption of quorum sensing. *AMB Express.* 2024; 14 (1): 87. Published 2024 Aug 1. DOI: 10.1186/s13568-024-01740-1.
74. Kleindorfer D. O., et al. 2021 Guideline for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2021; 52 (7): e364-e467. DOI: 10.1161/STR.0000000000000375.

Сведения об авторах:

Ахметзянов Рустем Вилевич, д.м.н., доцент кафедры сердечно-сосудистой и эндоваскулярной хирургии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49; сердечно-сосудистый хирург отделения сосудистой хирургии, Государственное автономное учреждение здравоохранения «Межрегиональный клинико-диагностический центр»; Россия, 420101, Казань, ул. Карбышева, 12а; arustemv@mail.ru
Суханов Дмитрий Сергеевич, д.м.н., клинический фармаколог, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2; dmitriysukhanov@mail.ru

Information about the authors:

Rustem V. Akhmetzianov, Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Cardio-Vascular and Endovascular Surgery, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Kazan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 49 Butlerova str., Kazan, 420012, Russia; cardiovascular surgeon of the Department of Vascular Surgery, State Autonomous Healthcare Institution Interregional Clinical and Diagnostic Center; 12a Karbysheva str., Kazan, 420101, Russia; arustemv@mail.ru
Dmitriy S. Sukhanov, Dr. of Sci. (Med.), clinical pharmacologist, Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Saint Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2 Litovskaya str., Saint Petersburg, 194100, Russia; dmitriysukhanov@mail.ru

Поступила/Received 03.04.2026

Поступила после рецензирования/Revised 05.05.2026

Принята в печать/Accepted 08.05.2026