

ГИПОТЕНЗИВНАЯ ТЕРАПИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ КОНЕЧНОСТИ И ОСТРОЙ ТРОМБОТИЧЕСКОЙ ОККЛЮЗИИ

Н.В. Теплова¹, В.И. Вечорко², К.И. Баирова³, Е.М. Евсиков⁴, М.Х. Жапуева⁵,
А.Г. Джексембеков⁶

^{1,3,4,5,6} ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

^{2,4} Городская клиническая больница № 15 им. О. М. Филатова, Москва, Россия

¹ teplova.nv@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4259-0945>

² <https://orcid.org/0000-0002-4211-0684>.

³ bairova@list.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9391-5175>

⁴ dr.Evsikov@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-1448-9077>

⁵ zhapueva.mareta@mail.ru.

⁶ dzheksembekov1@mail.ru <https://orcid.org/0000-0003-2518-1373>

Аннотация

Цель исследования – оценить эффективность и безопасность лечения синдрома артериальной гипертензии у больных с заболеваниями периферических артерий нижних и верхних конечностей и проанализировать эффективность воздействия оперативной реваскуляризации артерий конечностей на характер течения артериальной гипертензии. **Материалы и методы.** Поиск литературных источников глубиной 15 лет проведен в электронных ресурсах Pubmed.com, Sciencedirect.com, Library.ru. **Результаты и обсуждение.** Гипотензивная терапия у больных с поражением периферических артерий и локальными «атеротромботическими» механизмами острой тромботической окклюзии основными группами препаратов, обеспечивающими метаболическую безопасность длительного лечения, может существенно влиять на риск развития повторных артериальных тромбозов и критической ишемии, в том числе после проведения реконструктивных сосудистых операций. Международные методические материалы и рекомендации практически не освещают вопросы перспективы гипотензивной терапии больных с эмболическим характером острой артериальной окклюзии при хронической ишемии нижних конечностей. Отдельно эти категории больных в контролируемых проспективных исследованиях не выделяются, поэтому требуется планирование дополнительных работ по изучению вопроса. **Заключение.** Адекватно подобранная гипотензивная терапия и контроль за уровнем артериального давления у больных с периферическим атеросклерозом нижних конечностей позволяет не только обеспечить целевой уровень снижения артериального давления, но и уменьшить риск развития тромботических осложнений, в том числе приводящих к развитию критической ишемии и гангрены конечностей.

Ключевые слова: атеросклероз артерий нижних конечностей, артериальная гипертензия, гипотензивные препараты.

Для цитирования: Теплова Н.В., Вечорко В.И., Баирова К.И., Евсиков Е.М., Жапуева М.Х., Джексембеков А.Г. Гипотензивная терапия артериальной гипертензии при хронической ишемии конечности и острой тромботической окклюзии. Уральский медицинский журнал. 2022;21(4):93-100. <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2022-21-4-93-100>

@ Теплова Н.В., Вечорко В.И., Баирова К.И., Евсиков Е.М., Жапуева М.Х., Джексембеков А.Г.

@ Teplova N.V., Vechorko V.I., Bairova K.I., Evsikov E.M., Zhapueva M.Kh., Dzheksembekov A.G.

HYPOTENSIVE THERAPY OF ARTERIAL HYPERTENSION IN CHRONIC LIMB ISCHEMIA AND ACUTE THROMBOTIC OCCLUSIONN.V. Teplova¹, V.I. Vechorko², K.I. Bairova³, E.M. Evsikov⁴, M.Kh. Zhapueva⁵, A.G. Dzheksembekov⁶^{1,3,4,5,6} Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia^{2,4} Municipal Clinical Hospital No. 15 named after O.M. Filatov, Moscow, Russia¹ teplova.nv@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4259-0945>² <https://orcid.org/0000-0002-4211-0684>.³ bairova@list.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9391-5175>⁴ dr.Evsikov@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-1448-9077>⁵ zhapueva.mareta@mail.ru.⁶ dzheksembekov1@mail.ru <https://orcid.org/0000-0003-2518-1373>**Abstract**

The aim of the investigation was to evaluate the efficacy and safety of the treatment of arterial hypertension syndrome in patients with peripheral arterial disease of the lower and upper extremities and to analyze the efficiency of the effect of operative revascularization of the limb arteries on the course of arterial hypertension.

Materials and methods. Literature sources were searched for 15 years in electronic resources of Pubmed.com, Sciencedirect.com, eLibrary.ru. **Results and Discussion.** Hypotensive therapy, in patients with peripheral arterial disease and local "atherothrombotic" mechanisms of acute thrombotic occlusion, the main groups of drugs providing metabolic safety of long-term treatment can significantly affect the risk of repeated arterial thrombosis and critical ischemia, including, after reconstructive vascular surgery. International methodological materials and recommendations practically do not cover the issues of perspective hypotensive therapy of patients with embolic character of acute arterial occlusion in chronic lower limb ischemia. These categories of patients were not singled out separately in the controlled prospective studies, therefore, planning of additional works on the study of the issue is required. **Conclusion.** Adequately selected hypotensive therapy and blood pressure control in patients with lower limb peripheral atherosclerosis allows not only to provide the target level of blood pressure reduction, but also to reduce the risk of thrombotic complications, including those leading to critical limb ischemia and gangrene.

Key words: atherosclerosis of the arteries of the lower extremities, arterial hypertension, hypotensive drugs.

For citation:

Teplova N.V., Vechorko V.I., Bairova K.I., Evsikov E.M., Zhapueva M.Kh., Dzheksembekov A.G. Hypotensive therapy of arterial hypertension in chronic limb ischemia and acute thrombotic occlusion. Ural medical journal. 2022;21(4):93-100. <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2022-21-4-93-100>

ВВЕДЕНИЕ

Поражения артерий нижних конечностей (ПАНК) относятся к атеросклеротическим заболеваниям, в которые вовлечены подвздошные, бедренные или более дистальные артерии нижних конечностей. Эта патология широко распространена во всех регионах мира. Так, в Северной Америке по имеющимся данным эпидемиологических исследований и статистики, приводимых в обзоре экспертов Университета Восточной Каролины (Гринвилл, США), заболевание диагностируется у 8–12 миллионов американцев. Факторы риска включают пожилой возраст, артериальную гипертензию, дислипидемию, диабет и курение сигарет. Приблизительно у 10–30 % пациентов с ПАНК имеется классический симптом перемежающейся хромоты, в остальных случаях заболевание протекает клинически малосимптомно [1]. В Европе, согласно статистическим данным объединенных Европейских эпидемиологических исследований, частота развития облитерирующего атеросклероза в старших возрастных группах (60–90 лет) превышает 18 %, при этом клинические проявления патологии сосудов нижних конечностей выявляются только у

трети страдающих данной формой патологии [2–4]. Острая тромботическая окклюзия артериальных сосудов нижних конечностей является частым осложнением атеросклеротического поражения абдоминального отдела аорты у больных с хронической ишемией нижних конечностей (синдромом Лериша). В Европе и Северной Америке ее распространенность в общей популяции колеблется от 18 до 95 % в различных возрастных группах [5–7].

Артериальную гипертензию (АГ) относят к самым значимым для прогноза жизни факторам риска развития атеросклероза аорты, среди которых также называют: табакокурение, нарушения липидного обмена, базальную гиперинсулинемию, нарушение толерантности к глюкозе, сахарный диабет, висцеральное ожирение, почечную недостаточность [7–10].

Цель исследования – оценить эффективность и безопасность лечения синдрома артериальной гипертензии у больных с заболеваниями периферических артерий нижних и верхних конечностей и проанализировать эффективность воздействия оперативной реваскуляризации артерий конечностей на характер течения артериальной гипертензии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для написания обзора использованы базы данных и электронные ресурсы Pubmed.com, Sciencedirect.com, Library.ru. Глубина поиска – 15 лет. Поиск осуществляли по ключевым словам: атеросклероз артерий нижних конечностей, артериальная гипертензия, гипотензивные препараты.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Адекватно подобранная гипотензивная терапия и контроль над уровнем артериального давления (АД) у больных с периферическим атеросклерозом нижних конечностей (ПАНК) позволяет не только обеспечить целевой уровень снижения АД, но и уменьшить риск развития тромботических осложнений, в том числе приводящих к развитию критической ишемии и гангрены конечности [10, 11, 12]. Имеющиеся в мировой научной литературе данные немногочисленных многоцентровых контролируемых исследований обнадеживают в том плане, что патогенетическая гипотензивная терапия наряду с хирургическими методами лечения может оказывать существенное влияние и на снижение числа калечащих, вынужденных оперативных вмешательств, и показатели смертности у этой категории больных [13, 14].

Артериальная гипертензия (АГ) считается наиболее значимым фактором риска в развитии поражения периферических артерий, но при этом существует мало доказательных исследований об эффективности гипотензивной терапии для лечения и профилактики осложнений ПАНК [15]. С целью уточнения этих вопросов сотрудниками Министерства по делам ветеранов США (Мемфис) было запланировано и проведено закончившееся в 2014 г. рандомизированное двойное слепое исследование пациентов с гипертонической болезнью (ГБ) высокого риска развития ишемической болезни сердца (ИБС). В ходе исследования был проведен контроль за гипотензивным и гиполипидемическим лечением ALLHAT, изучена эффективность различных по механизму гипотензивных препаратов для первичной профилактики ПАНК и определены целевые значения уровня АД при медикаментозной терапии [14]. В исследование были включены 42 448 больных с АГ средней тяжести и высоким риском развития коронарной болезни, получавшие терапию диуретиком хлорталидоном, блокатором кальциевых каналов амлодипином, ингибитором ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) лизиноприлом и блокатором альфа-рецепторов доксазазином. Вторым компонентом лечения был гиполипидемический препарат из группы статинов. Во время второй рандомизированной фазы заболевания была оценена эффективность гипотензивной терапии 830 больных, у которых развились осложнения или было диагностировано ПАНК. Средний период наблюдения составил 8,8 года. После корректировки исходных характеристик участников исследования авторы констатировали, что ни назначение антагониста кальциевого канала амлодипина, ни ингибитора АПФ лизиноприла не имело преимуществ в предупреждении риска развития клинических форм ПАНК по сравнению с таковыми в группе больных, получавших хлорталидон. Из 830 пациентов в группе больных с осложнениями ПАНК умерли

63 % по сравнению с 34 % больных с неосложненным течением поражения артерий нижних конечностей. Не было выявлено значимых различий в этих группах лечения таких сердечно-сосудистых событий, как нефатальный инфаркт миокарда выполненной коронарной реваскуляризации, инсульт, сердечная недостаточность или смерть от осложнений. Исследователи сделали вывод, что эффективность использованных гипотензивных препаратов в предупреждении ПАНК у больных АГ с высоким коронарным риском не превышает эффективности применения диуретика хлорталидона. При развитии у таких больных ПАНК риск сердечно-сосудистых осложнений и смертности остается высоким независимо от типа антигипертензивного лечения [14]. Однако терапия статинами позволяет улучшить отдаленный прогноз у этой категории пациентов [17, 18].

Позже данные исследования ALLHAT были использованы сотрудниками Министерства здравоохранения и социальных служб США и Медицинской школы Стэнфордского университета для проведения анализа безопасности гипотензивной терапии больных ПАНК и определения уровня целевого АД [15]. Основным результатом проведенного анализа было определение сроков выявления начального поражения сосудов одной из нижних конечностей. Событиями, связанными с ПАНК, авторы считали: ухудшение течения заболевания с вынужденной госпитализацией, диагностические и лечебные процедуры, начало терапии или смерть, связанную с осложнениями ПАНК. Учитывая наличие продольных стандартизированных измерений артериального давления, авторы проанализировали уровни систолического артериального давления (САД), диастолического артериального давления (ДАД) и пульсового давления как категориальных переменных, изменяющихся во времени. Контрольными уровнями САД были выбраны значения 120–129 мм рт. ст., для ДАД – 70–79 мм рт. ст. и для пульсового давления – 45–54 мм рт. ст. В анализ были включены данные 33 357 пациентов (средний возраст – 67,4 года, мужчин – 53,1 %, больных с сахарным диабетом – 36,2 %). Среднее исходное артериальное давление пациентов составляло 146/84 мм рт. ст. Участников наблюдали в среднем в течение 4,3 года (межквартильный интервал, 3,6–5,3), в течение которых 1489 (4,5 %) имели ПАНК-осложнения сосудов нижних конечностей, и 4148 (12,4 %) пациента умерли. Исследователи установили, что в группах, скорректированных по демографическим и клиническим характеристикам, низкие значения САД (< 120 мм рт. ст.) сочетались с более высокой опасностью для событий ПАНК по сравнению с САД от 120 до 129 мм рт. ст. Низкий уровень ДАД был связан с более высокой опасностью неблагоприятных событий ПАНК: в группе больных для ДАД < 60 мм рт. ст. относительный риск развития осложнений составлял 1,72. Пульсовое давление имело U-образную связь с событиями ПАНК. Авторы сделали вывод, что при повторном анализе данных из ALLHAT они обнаружили более высокую частоту осложнений ПАНК в сосудах нижних конечностей у больных как с аномально высоким, так и низким САД и пульсовым давлением.

Развитие побочных эффектов и осложнений ПАНК у пациентов с АГ, получающих гипотензивную терапию, было отмечено в исследовании ALLHAT как при недостаточном активном снижении АД, так и при передозировке препаратов с развитием гипотензии. Эту закономерность подтвердили и данные исследования, проведенного сотрудниками отделения сосудистой хирургии университета Миссури (США), в котором были проанализированы причины повторного, в срок до 30 дней после операции, поступления пациентов с заболеваниями периферических артерий нижних конечностей в стационар. Выборка была сделана из базы национальных электронных медицинских карт, Cerner Health Facts® (2008–2014). Анализировались данные больных, которым было проведено 2781 открытая и 2611 эндоваскулярных процедур. Число повторных госпитализаций составило 10,9 % (9,6 % открытых против 12,3 % эндоваскулярных вмешательств). Факторами риска повторных госпитализаций после эндоваскулярных вмешательств чаще были хронические заболевания, в том числе ишемическая болезнь сердца, заболевание почек, в том числе с терминальной ХПГ, нарушения водно-электролитного баланса, артериальная гипертензия и передозировка гипотензивных препаратов (вазо-дилататоры). Авторами был сделан вывод, что развитие побочных эффектов и осложнений ПАНК у пациентов с АГ, получающих гипотензивную терапию, наблюдается часто как при недостаточно активном снижении АД, так и при передозировке препаратов с развитием гипотензии [19].

Эти сведения были учтены при разработке последней редакции рекомендаций Европейского общества по борьбе с АГ в 2018 г., согласно которым рекомендуется в качестве первого целевого уровня снизить АД до значений < 140/90 мм рт. ст. у всех пациентов, а при условии хорошей переносимости терапии у большинства больных, получающих лечение, снизить АД до целевого уровня < 130/80 мм рт. ст. или ниже. Большинству пациентов моложе 65 лет, получающих антигипертензивную терапию, рекомендуется снижать САД до значений 120–129 мм рт. ст. [20]. Пожилым пациентам (≥ 65 лет), получающим антигипертензивную терапию, рекомендуется: снижать САД до целевых значений 130–139 мм рт. ст. и тщательно мониторить развитие нежелательных явлений.

Такие целевые значения АД были рекомендованы экспертами вне зависимости от уровня расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) и наличия сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Авторы считают, что целевыми значениями ДАД следует считать уровень < 80 мм рт. ст. у всех пациентов с АГ, вне зависимости от уровня риска и наличия сопутствующих заболеваний [21]. При наличии критической ишемии конечностей процесс снижения АД должен быть медленным и может привести к усугублению ишемии [22].

Аналогичные уровни безопасного снижения АД при лечении синдрома АГ у больных с ПАНК при развитии критической ишемии, в том числе после оперативных вмешательств, ранее были названы и в рекомендациях экспертов Национального центра кардиохирургии им. А. Н. Бакулева по лечению данной патологии [7].

Сходные предложения по уровню достижения целевого АД и оптимальному выбору гипотензивных средств при лечении АГ у больных ПАНК были разработаны экспертами Американской Коллегии кардиологов (Американской Ассоциации сердца по лечению пациентов с заболеваниями артерий нижних конечностей) с учетом результатов исследования ALLHAT и отражены в рекомендациях 2016 г. [13].

Сотрудниками британского центра экологии и профилактической медицины (Centre for Environmental and Preventive Medicine, Wolfson Institute of Preventive Medicine, Barts and The London School of Medicine, Queen Mary University of London) для лечения больных АГ с ПАНК была рекомендована антигипертензивная терапия с достижением целевого АД < 140/90 мм рт. ст. на том основании, что у них имеется высокий риск развития инфаркта миокарда, инсульта, сердечной недостаточности и сердечно-сосудистой смерти [24]. Проведенные исследования по изучению этого вопроса у больных гипертонией с ПАНК дали основание считать, что выбор антигипертензивного препарата менее важен, чем реальный контроль АД [9, 10]. Так, проспективный наблюдательный анализ результатов в британском исследовании UKPDS показал, что у больных с диабетом частота ампутаций и смертность, связанные с ПАНК, находятся в сильной обратной связи с уровнем САД, достигнутым на фоне лечения [25, 26].

В немногочисленных рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) была проведена оценка безопасности применения нескольких классов гипотензивных препаратов у больных с ПАНК, среди которых назывались препараты, снижающие активность ренин-ангиотензиновой системы, в том числе АПФ-ингибиторы и блокаторы ангиотензиновых рецепторов (БРА). Эффективность и безопасность применения АПФ-ингибиторов для лечения гипертонии у больных с ПАНК и его осложнениями была оценена в нескольких рандомизируемых контролируемых исследованиях, выполненных в США и Европе. В крупном Северо-Американском исследовании по профилактике сердечных исходов (НОРЕ) более чем у 4000 пациентов с ПАНК с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений проводился анализ эффективности применения ингибитора АПФ рамиприла. При анализе подгрупп больных, получавших ингибиторы АПФ (исследуемая группа) и не лечившихся рамиприлом (группа сравнения), количество сердечно-сосудистых осложнений и лечебно-диагностических вмешательств, с ними связанных, оказалось достоверно более низким. Авторы пришли к выводу, что говорить о высокой эффективности в предупреждении таких осложнений преждевременно, так как в группе, получавшей ингибиторы АПФ, исходный уровень АД был ниже, чем в группе сравнения [28].

В другом рандомизированном многоцентровом ретроспективном исследовании, проведенном сотрудниками отделений сосудистой и эндоваскулярной хирургии Гарвардского и Бостонского университетов (США) и медицинского университета г. Утрехт (Нидерланды), были проанализированы данные всех пациентов с критической ишемией нижних конечностей, перенесших впервые оперативные вмешательства с реваскуляризацией (шун-

тирование или эндоваскулярные процедуры). Они были проведены в период между 2005 и 2014 гг. Авторы выделили группы пациентов, получавших ингибитор АПФ (ингибитор ангиотензин-превращающего фермента или блокатор рецепторов ангиотензина), которые сравнили с группами пациентов, не получавшими ингибиторы РАС (ренин-ангиотензиновой системы). Были проанализированы данные 1161 пациента, у которых было проведено 1303 вмешательства на конечностях. Из этих пациентов 52 % были выписаны из стационара на терапии ингибитором РАС, из них у 67 % проводилась терапия высокой дозой и у 33 % терапия низкой дозой препаратов. Использовался регрессионный анализ для определения долгосрочного риска смертности и серьезных побочных эффектов терапии. Был проведен анализ чувствительности для оценки дозозависимого терапевтического ответа ингибиторов АПФ (низкие дозы по сравнению с высокими дозами терапии). Пациенты, получавшие ингибиторы РАС, чаще страдали диабетом, гипертонией и инфарктом миокарда, тогда как пациенты, не получавшие ингибитор РАС, отличались большей частотой хронических заболеваний почек. Не было различий в доле пациентов, перенесших ампутацию конечности. После корректировки групп по исходным вариантам сердечно-сосудистой патологии авторами было установлено, что использование ингибитора РАС было связано с более низкими показателями частоты поздней смертности (отношение рисков – 0,78). Лечение высокой дозой ингибитора РАС было связано с более низким показателем смертности (отношение рисков – 0,70), в то время как применение низких дозировок препаратов не было связано с меньшей смертностью (отношение рисков – 0,95) по сравнению с пациентами, не получавшими ингибитор РАС. Не было обнаружено связи между использованием ингибитора РАС и частотой развития серьезных осложнений и нарушениями кровотока в оперированной конечности: большой ампутацией или повторным вмешательством. Эти показатели не отличались при сравнении групп больных, принимавших ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, по сравнению с принимавшими блокаторы рецепторов ангиотензина, и не зависели от типа выполненной ранее реваскуляризации конечности. Исследователи сделали вывод, что у пациентов ПАНК, оперированных по поводу критической ишемии конечности, которым назначали ингибитор РАС после выписки из стационара, имелись значительно более низкие показатели долгосрочной смертности и отсутствие повторных операций на пораженных конечностях. Подчеркивается важность использования высоких доз данного класса препаратов у больных с осложненными формами ПАНК [29].

Значимость использования больших доз гипотензивных препаратов с вазодилатирующей активностью, к которым относятся и АПФ, и БРА, для эффективного снижения высокого АД и профилактики сердечно-сосудистых осложнений у больных с атеросклерозом абдоминальной аорты и ее ветвей, в том числе с ПАНК, может быть существенно связана с наличием у многих из них состояния псевдогипертензии, когда измеряющий АД

не достигает достаточной компрессии сосуда из-за повышенной артериальной жесткости плечевой или бедренной артерии (более типичной для больных старческого возраста, особенно с выраженным кальцинозом артерий), которая препятствует адекватной компрессии артерии [30,31].

Все классы антигипертензивных препаратов уменьшают жесткость артерий, так как снижение АД снижает нагрузку на жесткие структуры артериальной стенки, что ведет к пассивному снижению скорости пульсовой волны (СПВ). Данные, опубликованные в журнале *Hypertension* по результатам метаанализа и метарегрессионного анализа РКИ по применению блокаторов РАС, отраженные в исследованиях, проведенных в 2008–2012 гг., подтвердили, что вазодилататоры этих классов – ингибиторы АПФ, и блокаторы рецепторов ангиотензина уменьшают скорость пульсовой волны (СПВ) [32, 33]. Однако из-за нехватки качественных РКИ с достаточной статистической мощностью остается неясным, превосходят ли эти препараты по своему влиянию на жесткость артерий другие антигипертензивные средства.

Способность блокаторов РАС уменьшать жесткость артерий, о которой судят по СПВ, по-видимому, не зависит от их способности снижать АД [31, 35]. Имеющиеся данные о характере применения гипотензивных препаратов у больных с периферическим атеросклерозом позволяют с высоким уровнем доказательности считать, что больным АГ с СПВ более 10 м/сек целесообразно назначать любые антигипертензивные препараты при условии достижения стойкого снижения уровня АД до < 140/90 мм рт. ст. [36, 37].

Вопрос адекватной диагностики псевдогипертензии и оценки способности гипотензивного препарата влиять на жесткость артерий, видимо, может быть решен на новом методическом уровне с применением метода УЗДГ артерий конечности с расчетом сердечно-лодыжечного сосудистого индекса (СЛСИ). СЛСИ имеет высокую ценность при старении пациентов и при многих артериосклеротических заболеваниях, а также у лиц с основными коронарными факторами риска. Кроме того, индекс снижается при введении блокатора альфа-1-рецепторов доксазозина в течение 2–4 часов. Результаты показали, что СЛСИ отражает артериальную жесткость, состоящую из органических компонентов и контрактуры клеток гладких мышц. Блокатор рецепторов ангиотензина II олмесартан снижал СЛСИ намного больше, чем антагонист кальциевых каналов амлодипин, хотя показатели снижения артериального давления были почти одинаковыми. По оценке значений индекса СЛСИ можно дифференцировать агенты, понижающие кровяное давление, от точки воздействия на адекватно оцененные параметры артериальной жесткости [36].

Препараты, снижающие активность симпатико-адреналовой системы больных ПАНК, в том числе бета-адреноблокаторы, сравнительно недавно стали упоминаться в национальных и международных рекомендациях как препараты для лечения АГ [20, 24]. В медицинской литературе высказывались опасения, что применение бета-блокаторов у больных с ПАНК может ухудшить симптомы перемежающейся хромоты, однако данные

метаанализа, проведенного сотрудниками университета г. Шеффилд, Англия (Academic Vascular Unit, The University of Sheffield, UK), оценивавшего результаты исследований выполненных у больных ПАНК с мало- и умеренно выраженной ишемией нижних конечностей, не подтвердили опасений, что лечение бета-блокаторами может сопровождаться обострением симптомов заболевания и перемежающейся хромоты [38].

Данные о положительном влиянии на показатели, отражающие эластичность аорты и крупных артерий и препаратов этого класса, были получены по результатам рандомизированного исследования, проведенного в Эстонии сотрудниками университета г. Тарту (Department of Cardiology, University of Tartu, Estonia). Исследователями было установлено, что у больных мягкой и умеренной АГ годичная терапия вазодилатирующим бета-блокатором небивололом снижала центральное пульсовое давление в большей степени, чем лечение бета-блокатором метопрололом, не обладающим вазодилатирующим эффектом. Существенной разницы между индексами усиления или скорости каротидно-фemorальной волны при сравнении эффектов двух препаратов исследователями выявлено не было [39].

Для оценки эффективности и безопасности применения бета-адреноблокаторов (ББ) у больных ПАНК сотрудниками отделения васкулярной медицины европейского госпиталя имени Ж. Помпиду (Париж, Франция) было спланировано и проведено РКИ по анализу клинического действия и безопасности лечения ББ у такой когорты пациентов. Необходимость проведения исследования обосновывалась тем, что пациенты с заболеванием периферических артерий имеют повышенный уровень смертности из-за сопутствующего поражения коронарных артерий, им могут быть обоснованно назначены бета-блокаторы, особенно в случае сердечной недостаточности. Тем не менее безопасность препаратов является спорной из-за предполагаемых периферических гемодинамических последствий, которые могут привести к ухудшению симптомов у больных. Исследователями была поставлена задача определить влияние ББ на общую и сердечно-сосудистую смертность и частоту ампутаций через 1 год после госпитализации по поводу ПАНК в популяции реестра COPART. Это проспективное многоцентровое обсервационное исследование включало данные пациентов, госпитализированных по поводу осложнений ПАНК в отделения сосудистой медицины четырех академических больниц Франции. Больные с перемежающейся хромотой, критической ишемией конечностей или острой ишемией нижних конечностей, имеющие в анамнезе документированную ПАНК, были включены в группы пациентов, получающих терапию бета-блокаторами и без их назначения. Сравнивались результаты у лиц, пролеченных ББ, с теми, у кого препаратов не было в их списке рецептов при выписке из больницы. Средний возраст исследуемой популяции составлял 70,9 года, в основном это были мужчины (71 %). Среди 1267 пациентов при поступлении 28 % лечились ББ от гипертонии, у них был в анамнезе перенесенный инфаркт миокарда или сердечная недостаточность. Во время пребывания в стационаре 40 %

больных перенесли реваскуляризацию (шунтирование – 29 % и ангиопластику – 74 %), у 17 % потребовалась ампутация конечности, а 5 % умерли от сердечно-сосудистых осложнений. Общая годовая смертность пациентов с ББ не отличалась от таковой без ББ – 23 % против 23 %. Частота ампутаций в течение года наблюдения также не отличалась в группах (4 % против 6 %). Авторы сделали вывод, что у пациентов, госпитализированных по поводу симптоматики и осложнений ПАНК и получавших ББ после выписки из стационара по рецепту, не ухудшились клинические признаки заболевания через год наблюдения по сравнению с пациентами без назначения бета-блокаторов [40].

При проведении гипотензивной терапии с целью профилактики рецидивов заболевания и развития новых сердечно-сосудистых осложнений у больных ПАНК, особенно у перенесших операции шунтирования или ампутации конечностей, принципиально важны вопросы приверженности к проводимому лечению. Даже у самой тяжелой категории больных ПАНК вопросы комплаентности, приверженности к лечению, степени соответствия поведения пациента рекомендациям, полученным от врача, видимо, остаются большой проблемой и требуют постоянного контроля [41, 42]. Особенно остро стоит проблема приверженности к терапии и развития депрессии, которая является самостоятельным фактором, снижающим приверженность к терапии [43].

Вопросы приверженности к терапии у больных ПАНК были изучены в скрининговом исследовании, проведенном сотрудниками отделения хирургии и коллегии медицинских исследований университетского госпиталя в г. Аккра (Гана). Авторы установили, что частота выявления ПАНК среди участников исследования составила 71 %. Двадцать восемь процентов обследуемых УЗДГ с признаками ХИНК в одной конечности также имели признаки ПАНК и в другой. Диагноз ПАНК был установлен в 71 % случаев на основании снижения показателя ЛПИ. Из пациентов в этой выборке 27 % пациентов, страдающих гипертонией, 17 % с диабетом и все пациенты с гиперхолестеринемией не принимали никаких лекарств. Авторы сделали вывод, что большинство пациентов с ПАНК имели заболевание умеренной тяжести или тяжелой формы, и у них необходимо было проведение мер по выявлению факторов риска ПАНК и контролю за выполнением медицинских назначений [44].

Следовательно, адекватная гипотензивная терапия у больных с поражением периферических артерий и локальными «атеротромботическими» механизмами острой тромботической окклюзии основными группами препаратов, обеспечивающими метаболическую безопасность длительного лечения, видимо, может существенно влиять на риск развития повторных артериальных тромбозов и критической ишемии, в том числе после проведения реконструктивных сосудистых операций. Менее определено исследователи проблемы оценивают перспективы гипотензивной терапии при лечении больных с эмболическим характером острой артериальной окклюзии при хронической ишемии нижних конечностей. Имеющиеся международные методические материалы и рекомендации практически не освещают данные вопросы.

Отдельно эти категории больных в контролируемых проспективных исследованиях не выделяются, что требует планирования дополнительных работ по изучению данной проблемы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Гипотензивная терапия, проводимая с учетом особенностей патогенеза заболевания и механизма действия вазодилиатирующих и антиадренергических препаратов, и контроль за уровнем артериального давления (АД) у больных с периферическим атеросклерозом нижних конечностей позволяют не только обеспечить целевой уровень снижения АД, но и уменьшить риск развития тромботических осложнений, в том числе приводящих к развитию критической ишемии и гангрены конечности.

нергических препаратов, и контроль за уровнем артериального давления (АД) у больных с периферическим атеросклерозом нижних конечностей позволяют не только обеспечить целевой уровень снижения АД, но и уменьшить риск развития тромботических осложнений, в том числе приводящих к развитию критической ишемии и гангрены конечности.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Firnhaber JM, Powell CS. Lower Extremity Peripheral Artery Disease: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician*. 2019 Mar 15;99(6):362–369.
2. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ*. 2009;338:b1665.
3. Sigvant B, Wiberg-Hedman K, Bergqvist D, Rolandsson O, Andersson B, Persson E, Wablberg E. A population-based study of peripheral arterial disease prevalence with special focus on critical limb ischemia and sex differences. *J Vasc Surg*. 2007;45:1185–1191.
4. Brevetti J, Oliva G, Silvestro A, Scopacasa F, Chiariello M. Prevalence, risk factors and cardiovascular comorbidity of symptomatic peripheral arterial disease in Italy. *Atherosclerosis*. 2004;175:131–138.
5. Guidelines for the Management of Patients with Peripheral Arterial Disease, Management of Peripheral Arterial Disease (PAD). TransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC), 2007. *J Vasc Surg*. 2007 Jan;45 Suppl S:S5–67.
6. The TASC Steering Committee. An update on methods for revascularization and expansion of the TASC lesion classification to include below-the-knee arteries: a supplement to the Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *J Endovasc Ther*. 2015;22:657–671.
7. National guidelines for management of patients with vascular artery pathology (Russian consensus document). Part 1: peripheral artery. Ed. Bakulev national surgery centre. 2010. Russian. Moscow. 87 p.
8. Люсов В.А., Евсиков Е.М., Теплова Н.В. Этиология и факторы развития и прогрессирования тяжелой и злокачественной артериальной гипертензии. *Русский кардиологический журнал*. 2009;4(14):6–16. Lyusov V.A., Evsikov E.M., Teplova N.V. Etiology and factors of development and progression of severe and malignant arterial hypertension. *Russian journal of cardiology*. 2009;4(14):6–16.
9. Rosamond W, Flegal K, Furie K [et al]. Heart disease and stroke statistics-2008 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*. 2008;117:25–146.
10. Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases. *Eur. Heart J*. 2011;32:2851–2906.
11. Путилина М.В. Роль дисфункции эндотелия при цереброваскулярных заболеваниях. *Врач*. 2012;7:24–28. Putilina M.V. The role of endothelial dysfunction in cerebrovascular diseases. *Doctor*. 2012;7:24–28.
12. Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases. *Eur. Heart J*. 2011;32:2851–2906.
13. 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. Gerhard-Herman MD, Gornik HL, Barrett C, Barshes NR [et al]. *Circulation*. 2017 Mar 21;135(12):e726–e779.
14. Piller LB, Simpson LM, Baraniuk S, Habib GB, Rahman M, Basile JN, Dart RA, Ellsworth AJ, Fendley H, Probstfield JL, Whelton PK, Davis BR; Characteristics and long-term follow-up of participants with peripheral arterial disease during ALLHAT. ALLHAT Collaborative. *J Gen Intern Med*. 2014 Nov;29(11):1475–83.
15. Itoga NK, Tawfik DS, Lee CK, Maruyama S, Leeper NJ, Chang TI. Association of Blood Pressure Measurements with Peripheral Artery Disease Events. *Circulation*. 2018 Oct 23;138(17):1805–1814.
16. Люсов В.А., Евсиков Е.М., Теплова Н.В. Этиология и факторы развития и прогрессирования тяжелой и злокачественной артериальной гипертензии. *Русский кардиологический журнал*. 2009;4(14):6–16. Lyusov V.A., Evsikov E.M., Teplova N.V. Etiology and factors of development and progression of severe and malignant arterial hypertension. *Russian journal of cardiology*. 2009;4(14):6–16.
17. Теплова Н.В., Евсиков Е.М. Фармакоэкономическая эффективность нового генерика аторвастатина – препарата Тулип – у больных с гиперлипидемией. *PMЖ*. 2006;14(2):122–126. Evsikov E.M., Teplova N.V. Pharmacoeconomic efficiency of a new generic atorvastatin drug Tulip- in patients with hyperlipidemia. 2006;14(2):122–126.
18. Теплова Н.В. Вазилип в лечении атеросклероза и гиперлипидемии. *PMЖ*. 2005;13(2):94–96. Teplova N.V. Vasilip in the treatment of atherosclerosis and hyperlipidemia in breast cancer, 2005;13(2):94–96.
19. Vogel TR, Smith JB, Kruse RL. Hospital readmissions after elective lower extremity vascular procedures. *Vascular*. 2018 Jun;26(3):250–261.
20. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH) *Russian Journal of Cardiology*. 2018;23(12):143–228.
21. National guidelines for management of patients with vascular artery pathology (Russian consensus document). Part 1: peripheral artery. Ed. Bakulev national surgery centre. 2010. Russian. Moscow.
22. Путилина М.В., Теплова Н.В. Лекарственная безопасность как приоритетное направление отечественной медицины. Лечебное дело. 2019;4:7–14. DOI: 10.24411/2071-5315-2019-12152. Putilina M.V., Teplova N.V. Drug safety as a priority area of domestic medicine. *Medical business*. 2019;4:7–14 DOI: 10.24411/2071-5315-2019-12152.
23. Путилина М.В. Комбинированная нейропротекторная терапия при цереброваскулярных заболеваниях. *Врач*. 2012;4:69–73. Putilina M.V. Combined neuroprotective therapy in cerebrovascular diseases. *Doctor*. 2012;4:69–73.
24. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ*. 2009;338:b1665.
25. Korhonen PE, Kautiainen H, Kantola I. Patients with resistant hypertension have more peripheral arterial disease than other uncontrolled hypertensives. *J Hum Hypertens*. 2015 Jan;29(1):46–9.
26. Weber T, Arbeiter K, Ardelt F, Auer J, Aufricht C [et al]. Austrian Consensus on High Blood Pressure 2019. *Wien Klin Wochenschr*. 2019 Nov;131(Suppl 6):489–590.
27. Adler AI, Stratton IM, Neil HA, Yudkin JS, Matthews DR, Cull CA [et al]. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ*. 2000;321:412–419.

28. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl. J Med.* 2000;342:145–153.
29. Bodewes TCF, Darling JD, O'Donnell TFX, Deery SE, Shean KE, Mittleman MA, Moll FL, Schermerhorn ML. Long-term mortality benefit of renin-angiotensin system inhibitors in patients with chronic limb-threatening ischemia undergoing vascular intervention. *J Vasc Surg.* 2018 Mar;67(3):800–808.
30. Путилина М.В., Солдатов М.А. Церебральные инсульты в старческом возрасте. Особенности клинической картины, течение, лечение. *Врач.* 2006;5:29–34. Putilina M.V., Soldatov M. Cerebral strokes in old age. Features of the clinical picture, course, treatment. *Doctor.* 2006;5:29–34.
31. Теплова Н.В., Евсиков Е.М. Блокатор ангиотензиновых рецепторов Валсартан (Диован) в клинической практике. *РМЖ.* 2005;14:944. Teplova N.V., Evsikov E.M. Angiotensin receptor blocker Valsartan (Diovan) in clinical practice. 2005;14:944.
32. Ong KT, Delorme S, Pannier B, Safar ME, Benetos A, Laurent S, Boutouyrie P. Aortic stiffness is reduced beyond blood pressure lowering by short-term and long-term antihypertensive treatment: a meta-analysis of individual data in 294 patients. *J Hypertens.* 2011;29:1034–1042.
33. Shahin Y, Khan JA, Chetter I. Angiotensin converting enzyme inhibitors effect on arterial stiffness and wave reflections: a meta-analysis and meta-regression of randomized controlled trials. *Atherosclerosis.* 2012;221:18–33.
34. Karalliedde J, Smith A, De Angelis L, Miranda V, Kandra A, Botha J, Ferber P, Viberti G. Valsartan improves arterial stiffness in type 2 diabetes independently of blood pressure lowering. *Hypertension.* 2008;51:1617–1623.
35. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J.* 2006;27:2588–2605.
36. Saiki A, Sato Y, Watanabe R, Watanabe Y, Imamura H, Yamaguchi T, Ban N, Kawana H, Nagumo A, Nagayama D, Ohira M, Endo K, Tatsuno I. The Role of a Novel Arterial Stiffness Parameter, Cardio-Ankle Vascular Index (CAVI), as a Surrogate Marker for Cardiovascular Diseases. *J Atheroscler Thromb.* 2016;23(2):155–68.
37. Путилина М.В. Факторы риска, особенности клинического исследования и подходы к терапии у пациентов пожилого возраста с церебральным инсультом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2011;111(5):90–95. Putilina M.V. Risk factors, features of clinical course and treatment approaches in aged patients with cerebral stroke. *Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2011;111(5): 90–95.
38. Paravastu SC, Mendonca DA, Da Silva A. Beta blockers for peripheral arterial disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Sep 11;2013(9):CD005508.
39. Kampus P, Serg M, Kals J, Zagura M, Muda P, Karu K, et al. Differential effects of nebivolol and metoprolol on central aortic pressure and left ventricular wall thickness. *Hypertension.* 2011;57:1122–1128.
40. Mirault T, Galloula A, Cambou JP, Lacroix P, Aboyans V, Boulon C, Constans J, Bura-Riviere A, Messas E. Impact of betablockers on general and local outcome in patients hospitalized for lower extremity peripheral artery disease: The COPART Registry. *Medicine (Baltimore).* 2017 Feb;96(5):e5916.
41. Путилина М.В., Теплова Н.В. Алгоритмы рациональной терапии при хронической ишемии головного мозга. Клинические рекомендации. *Нервные болезни.* 2019;1:11–16. Putilina M.V., Teplova N.V. Rational therapy algorithms for chronic cerebral ischemia. *Clinical guidelines. Zhur. Nervous diseases.* 2019;1:11–16.
42. Теплова Н.В., Люсов В.Н., Оганов Р.Г., Евсиков Е.М., Шарипов Р.А. Нефрогенные факторы формирования резистентности к антигипертензивной терапии у больных первичной артериальной гипертензией; Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2015;6(11):590–594. Teplova N.V., Lyusov V.N., Oganov R.G., Evsikov E.M., Sharipov R.A. Nephrogenic factors of resistance formation to antihypertensive therapy in patients with primary arterial hypertension; *Rational pharmacotherapy in cardiology.* 2015; 6(11):590–594.
43. Путилина М.В., Федин А.И. Постинсультная депрессия, возможности терапии у больных в остром периоде инсульта. *Атмосфера. Нервные болезни.* 2005;1:6–9. Putilina M.V., Fedin A.I. Post-stroke depression, the possibilities of therapy in patients in the acute period of stroke. *Atmosphere. Nervous diseases.* 2005;1:6–9.
44. Bediako-Bowan AA, Adjei GO, Clegg-Lampsey JN, Naaeder SB. The burden and characteristics of peripheral arterial disease in patients undergoing amputation in Korle Bu Teaching Hospital, Accra, Ghana. *Ghana Med J.* 2017 Sep;51(3):108–114.

Сведения об авторах

Наталья Вадимовна Теплова – доктор медицинских наук
 Валерий Иванович Вечорко – кандидат медицинских наук
 Кермен Ивановна Баирова – кандидат медицинских наук
 Евгений Михайлович Евсиков – доктор медицинских наук
 Марета Хасановна Жапуева – аспирант
 Айдар Габитович Джексембеков – аспирант

Information about the authors

Natalija V. Teplova – Doctor of medicine
 Valerij I. Vechorko – MD
 Kermen I. Bairova – MD
 Evgenij I. Evsikov – Doctor of medicine
 Mareta Kh. Zhapueva – Postgraduate student
 Ajdar G. Dzheksembekov – Postgraduate student

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflicts of interests. The authors declare no conflicts of interests.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Этическая экспертиза не применима.

Ethics approval is not applicable.

Информированное согласие не требуется.

Informed consent is not required.

Статья поступила в редакцию 05.04.2022; одобрена после рецензирования 07.07.2022; принята к публикации 29.07.2022.

The article was submitted 05.04.2022; approved after reviewing 07.07.2022; accepted for publication 29.07.2022.