

УДК 616.137.8/9-004.6-085.225.3

<https://doi.org/10.23888/HMJ202194619-630>

Перспективы применения цилостазола в комплексном лечении больных облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей

Р. Е. Калинин, И. А. Сучков[✉], Е. В. Поршенева, А. А. Крылов

Рязанский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова,
Рязань, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку: Сучков Игорь Александрович, i.suchkov@rzgmu.ru

АННОТАЦИЯ

Несмотря на интенсивное изучение патофизиологии, молекулярных и клеточных механизмов развития атеросклероза, разработку и внедрение целого ряда новых консервативных и хирургических методов лечения, до настоящего времени заболевания артерий нижних конечностей (ЗАНК) является одной из наиболее актуальных проблем современной сосудистой хирургии и медицины в целом. Интенсивное развитие рентгенэндоваскулярных методов лечения заболеваний артерий нижних конечностей привело к существенному пересмотру тактики ведения этой категории пациентов в последние годы. Несмотря на достижения рентгенэндоваскулярной хирургии, частота нарушений проходимости после хирургической реваскуляризации конечностей остается высокой, как в раннем, так и в позднем послеоперационном периодах. Также необходимо отметить, что несмотря на интенсивное развитие методов терапии пациентов с ЗАНК, по-прежнему остается высоким показатель частоты ампутаций конечности у данной категории пациентов. Одной из актуальных проблем ведения пациентов с ЗАНК после эндоваскулярного лечения является проблема рестеноза. В последние годы разработаны и внедрены в клиническую практику новые эффективные методы фармакотерапии ЗАНК, что позволило значительно улучшить прогноз у данной категории пациентов и добиться улучшения исходов. Следует отметить, что стандартные подходы к антитромботической терапии, применяемые у пациентов после эндоваскулярных вмешательств и основанные на применении антиагрегантных препаратов, могут уменьшать только частоту тромботических осложнений, но не рестеноза, которое с точки зрения патофизиологии представляет собой прежде всего гиперпролиферативное состояние. Среди перспективных подходов к лечению рестеноза можно отметить применение цилостазола, эффективность которого была показана в ряде исследований после эндоваскулярных вмешательств на коронарных и периферических артериях.

Ключевые слова: *заболевания артерий нижних конечностей; атеросклероз; эндотелиальная дисфункция; рестеноз; рентгенэндоваскулярная реваскуляризация; антиагрегантная терапия; цилостаз*

Для цитирования:

Калинин Р. Е., Сучков И. А., Поршенева Е. В., Крылов А. А. Перспективы применения цилостазола в комплексном лечении больных облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей // Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2021. Т. 9, № 4. С. 619–630. <https://doi.org/10.23888/HMJ202194619-630>.

<https://doi.org/10.23888/HMJ202194619-630>

Prospects of using cilostazol in combined treatment of patients with obliterating atherosclerosis of lower limb arteries

Roman E. Kalinin, Igor' A. Suchkov[✉], Ekaterina V. Porsheneva, Andrey A. Krylov

Ryazan State Medical University, Ryazan, Russian Federation

Corresponding author: Igor' A. Suchkov, i.suchkov@rzgmu.ru

ABSTRACT

Despite intensive study of pathophysiology, of molecular and cell mechanisms of progression of atherosclerosis, development and introduction of a wide range of new conservative and surgical treatment methods, until now the diseases of lower limb arteries (DLLA) are one of the most urgent problems of the modern vascular surgery and medicine in general. Intensive development of roentgen-endovascular methods of treatment for the diseases of lower limb arteries has led to a considerable revision of the tactics of management of this category of patients in the recent years. Despite the achievements of roentgen-endovascular surgery, frequency of obstructions after surgical revascularization of limbs remains high, both in early and late postoperative periods. It should also be noted that despite the intensive development of methods of therapy of patients with DLLA, frequency of limbs amputation in this category of patients remains high. One of the urgent problems of management of patients with DLLA after endovascular treatment is the problem of restenosis. In the recent years, new efficient methods of pharmacotherapy of DLLA have been developed and introduced into clinical practice, which allows significant improvement of medical prognosis in this category of patients and improvement of the outcomes. It should be noted that standard approaches to antithrombotic therapy in patients after endovascular surgeries based on use of antiaggregant drugs, can only decrease the rate of thrombotic complications, but not of restenosis, which, from the point of view of pathophysiology, is mainly hyperproliferative condition. Among promising approaches to treatment of restenosis, there is use of cilostazol, efficiency of which after endovascular surgeries on coronary and peripheral arteries has been proven in a number of studies.

Keywords: *diseases of lower limb arteries; atherosclerosis; endothelial dysfunction; restenosis; roentgen-endovascular revascularization; antiaggregant therapy; cilostazol*

For citation:

Kalinin R. E., Suchkov I. A., Porsheneva E. V., Krylov A. A. Prospects of using cilostazol in combined treatment of patients with obliterating atherosclerosis of lower limb arteries. *Science of the young (Eruditio Juvenium)*. 2021;9(4):619–630. <https://doi.org/HMJ202194619-630>.

Под термином «заболевания артерий нижних конечностей» (ЗАНК) понимают синдром, связанный с изменением анатомической структуры и функции артерий нижних конечностей. ЗАНК является одним из распространённых вариантов заболеваний периферических артерий. Основной причиной ЗАНК является атеросклероз, хотя развитие данного синдрома возможно и при целом ряде других более редких заболеваний. Несмотря на интенсивное изучение патофизиологии, молекулярных и клеточных механизмов развития атеросклероза, разработку и внедрение целого ряда новых консервативных и хирургических методов лечения, до настоящего времени ЗАНК является одной из наиболее актуальных проблем современной сосудистой хирургии и медицины в целом [1, 2]. В настоящее время общепринятой является классификация ЗАНК по стадиям, которые отражают основные клинические проявления заболевания в зависимости от выраженности поражения артерий нижних конечностей. Выделяют следующие стадии ЗАНК: асимптомное течение, перемежающаяся хромота (ПХ), критическая ишемия нижних конечностей (КИНК). Основным патогенетическим механизмом развития всех стадий ЗАНК является поражение артерий (в подавляющем большинстве случаев атеросклеротическое), которое приводит к стенозу различной степени выраженности и снижению объёмной скорости кровотока.

Проведенные эпидемиологические исследования демонстрируют крайне высокую распространённость ЗАНК в общей популяции. По некоторым оценкам, заболеваниями периферических артерий в мире болеют около 200 млн. человек [3], при этом отмечается, что в последние годы частота данных заболеваний прогрессивно увеличивается. Критическая ишемия нижних конечностей (КИНК) — самая тяжелая стадия ЗАНК — встречается с частотой около 1% в общей популяции, составляя около 10% в структуре всех ЗАНК [4]. Увеличение распространённости ЗАНК с воз-

растом убедительно показано в большом количестве исследований. У пациентов старше 60 лет частота встречаемости заболеваний периферических артерий составляет 12–20%, а у пациентов старше 80 лет — 50% и более [3–5]. В отношении пола при анализе данных ряда исследований четких гендерных различий не выявлено [3].

В последние годы достигнуты большие успехи в области изучения молекулярных и клеточных механизмов развития атеросклероза. В настоящее время не вызывает сомнений, что атеросклеротические поражение сосудов нижних конечностей, как и в целом атеросклероз, является сложным мультифакториальным процессом, в который вовлечены различные клеточные популяции и множество молекулярных механизмов [6, 7]. В настоящее время атеросклероз рассматривается прежде всего как хроническое системное воспалительное заболевание с преимущественным поражением крупных и средних артерий. Показано, что в процессе атерогенеза ключевое значение имеют такие процессы, как накопление липопротеидов, рекрутмент воспалительных и иммунных клеток, апоптоз и его нарушения, кальцификация, ангиогенез и микрокровоизлияния, ремоделирование экстрацеллюлярного матрикса, разрыв бляшки и тромбообразование [6]. При ЗАНК особое значение отводят таким механизмам как воспалительные изменения, вазоконстрикция, нарушения свертывающих свойств крови с формированием протромбогенного состояния, жесткость сосудистой стенки, эндотелиальная дисфункция, микроваскулярные нарушения. Непосредственной причиной развития всех этих механизмов являются хорошо известные факторы риска развития ЗАНК — курение, сахарный диабет, гиперхолестеринемия, гиперлипидемия, гипергомоцистеинемия, повышение содержания С-реактивного белка, артериальная гипертензия, почечная недостаточность (снижение скорости клубочковой фильтрации) [8].

Одним из ключевых молекулярных механизмов развития и прогрессирования ЗАНК является эндотелиальная дисфункция (ЭД). Под ЭД понимают дисбаланс между факторами вазорелаксации и вазоконстрикции. Патологическое значение ЭД при атеросклерозе реализуется за счет нескольких механизмов: активации экспрессии молекул адгезии, увеличения воспалительных изменений, усиления окисления липопротеинов низкой плотности, а также активации миграции и пролиферации гладкомышечных клеток [10]. Одним из важнейших патофизиологических последствий ЭД является индукция окислительного стресса. Большое значение в развитии ЭД играет снижение биосинтеза или биодоступности оксида азота (NO) — ключевого фактора, обеспечивающего вазодилатацию. Доказана связь между снижением продукции оксида азота и развитием окислительного стресса, при этом достаточно убедительно показано, что окислительному стрессу принадлежит важная роль в развитии и промоции атеросклероза [11, 12]. Одним из механизмов развития ЭД при окислительном стрессе является быстрая инактивация оксида азота под действием активных форм кислорода с образованием пероксинитрита, которая сопровождается увеличением образования супероксида [13].

Среди вазоконстрикторных факторов важное значение в патогенезе атеросклероза принадлежит эндотелину-1 и тромбоксану [14, 15]. Эндотелин-1 и его рецепторы экспрессируются большим количеством клеточных популяций, вовлеченных в патогенез атеросклероза, включая моноциты, макрофаги, гладкомышечные клетки и фибробласты. Показано увеличение экспрессии эндотелина-1 эндотелиальными клетками и гладкомышечными клетками у пациентов с атеросклерозом рассматривается как важный фактор снижения биодоступности оксида азота [16]. Кроме вазоконстрикции, при атеросклерозе большое значение имеют провоспалительные и пролиферативные свойства эн-

дотелина-1 [17]. В экспериментальных работах показано, что увеличение экспрессии эндотелина-1 эндотелиальными клетками ускоряет и утяжеляет формирование атероматозных бляшек [18].

Развитие ЭД приводит к увеличению содержания целого ряда провоспалительных цитокинов, а также молекул клеточной адгезии, что приводит к миграции в интиму моноцитов, которые в последующем за счет секреции целого ряда цитокинов опосредуют поляризацию макрофагов в сторону провоспалительного фенотипа [19]. Одним из перспективных маркеров ЭД и атеросклероза является ИЛ-6 — многофункциональный цитокин, основным источником которого являются макрофаги, лимфоциты, эндотелиальные клетки и фибробласты [20]. Действие ИЛ-6 в контексте патогенеза атеросклероза является разноплановым и включает активацию эндотелиальных клеток, усиление пролиферации лимфоцитов, поддержание протромбогенного состояния. Концентрация ИЛ-6 у пациентов с атеросклерозом статистически значимо отрицательно коррелирует с эндотелий-зависимой вазодилатацией, что может указывать на тесную связь ЭД с воспалительными изменениями. Кроме того, показано, что полиморфизмы гена ИЛ-6, приводящие к увеличению его концентрации в сыворотке крови приводят к статистически значимому увеличению частоты сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ЗАНК [21]. Эти данные позволяют рассматривать ИЛ-6 в качестве перспективного маркера ЭД и воспаления при ЗАНК.

Подтверждение значимости ЭД при атеросклерозе дает возможность применять маркеры ЭД не только в качестве предиктора тяжести атеросклеротического поражения, но и использовать полученные данные для дальнейшего совершенствования консервативного лечения с целью профилактики рестенозов.

Основными направлениями фармакотерапии у пациентов с ЗАНК являются

гиполипидемическая, антитромботическая и гипотензивная терапия [22]. Одним из важнейших направлений медикаментозной терапии пациентов с ЗАНК является антитромботическая терапия, показанием для назначения которой является наличие у пациента симптомного ЗАНК.

К настоящему времени предложены несколько вариантов антитромботической терапии при ЗАНК: однокомпонентная антиагрегатная терапия (как правило, включающая ацетилсалициловую кислоту (АСК) или клопидогрель), двойная антиагрегатная терапия, комбинированная антиагрегатная и антикоагулянтная терапия. В целом в настоящее время эффективность однокомпонентной антиагрегатной терапии у пациентов с ЗАНК в отношении снижения риска кардиоваскулярных событий считается убедительно доказанной [23].

Несмотря на значительные достижения в области фармакотерапии ЗАНК, до настоящего время реваскуляризация остается «краеугольным» камнем ведения пациентов с выраженным атеросклеротическим процессом [24]. К основным реконструктивным операциям при ЗАНК относятся шунтирование, протезирование, эндоваскулярная ангиопластика со стентированием. В последние десятилетия особенно интенсивно наблюдалось развитие эндоваскулярных методов лечения ЗАНК. Разрабатывается ряд новых технологий для улучшения исходов эндоваскулярных вмешательств, включая применение баллонов с лекарственным покрытием, использованием новых конструкций стентов, а также применение методики атерэктомии [25]. Несомненным преимуществом эндоваскулярных вмешательств является снижение риска интраоперационных осложнений и возможность проведения вмешательства у пациентов с коморбидной патологией [24]. В настоящее время эндоваскулярная реваскуляризация рассматривается как стандарт лечения при большинстве случаев ЗАНК [26]. Согласно отечественным рекомендациям (2019), при наличии тех-

нической возможности с учетом локализации и протяженности поражения на первом этапе необходимо рассматривать возможности проведения эндоваскулярного вмешательства как наименее инвазивного.

В настоящее время одной из наиболее актуальных проблем эндоваскулярной хирургии является высокая частота развития рестеноза внутри стента [27]. До настоящего времени точные патофизиологические механизмы развития рестеноза после эндоваскулярных вмешательств остаются окончательно неизученными [28]. Ведущее значение в развитии рестеноза принадлежит механическому повреждению стенки артерии с запуском эндотелиальной дисфункции и сложного каскада воспалительных изменений, которые в совокупности приводят к активации тромбоцитов, формированию локального протромботического состояния, отложению фибриногена, ремоделированию экстрацеллюлярного матрикса и гиперпролиферации гладкомышечных клеток (ГМК) [29]. Предполагается, что с точки зрения патофизиологии рестеноз внутри стента включает 2 основных этапа: 1) воспаление и тромбообразование; 2) неоинтимальная гиперплазия (стадия локальных гиперпролиферативных процессов). К настоящему времени установлен целый ряд факторов риска развития рестеноза внутри стента после проведения эндоваскулярных вмешательств. Среди них в первую очередь необходимо отметить наличие сахарного диабета, дислипидемии и хронической почечной недостаточности [30]. С точки зрения изучения патофизиологии большой интерес представляют исследования, в которых показана связь между частотой развития рестеноза и содержанием воспалительных биомаркеров. В исследовании, проведенном S. Guo, и et al. (2020), показано, что после проведения стентирования бедренно-подколенного сегмента наблюдается статистически значимое увеличение содержания в плазме ИЛ-6 и СРБ, при этом концентрация ИЛ-6

является независимым и более чувствительным, чем СРБ, предиктором риска развития рестеноза через 6 месяцев после вмешательства [31]. В то же время необходимо отметить, что прогностическая значимость ИЛ-6 показана не во всех работах. Таким образом, прогностическая значимость содержания биомаркеров воспаления в отношении развития рестеноза внутри стента нуждается в дополнительном изучении.

К настоящему времени предложено несколько подходов к предотвращению развития рестеноза после эндоваскулярных вмешательств. Одним из таких подходов является применение стентов с лекарственным покрытием, которые высвобождают препараты с антипролиферативной активностью. Тем не менее, использование стентов с лекарственным покрытием не позволяет полностью решить проблему развития рестеноза внутри стента. Среди подходов к предотвращению развития рестеноза особое внимание в последние годы привлекает применение препарата цилостазол. По основному механизму действия цилостазол представляет собой ингибитор фосфодиэстеразы III типа, приводящий к увеличению внутриклеточной концентрации циклического АМФ (цАМФ). Основными фармакологическими эффектами цилостазола являются антиагрегантный, вазодилатирующий и антипролиферативный [32]. В контексте применения цилостазола для предотвращения рестеноза крайне значимыми могут быть следующие дополнительные эффекты цилостазола [33]: 1) усиление реэндотелизации за счет влияния на фактор роста гепатоцитов, а также экспрессию CXCR4 (С-Х-С хемокиновый рецептор 4 типа), при этом показано, что при применении цилостазола наблюдается увеличение активации прекурсоров эндотелиальных клеток и усиление пролиферации эндотелия; 2) противовоспалительный эффект, связанный, в частности, со снижением экспрессии молекул клеточной адге-

зии и уменьшением активации лейкоцитов; 3) антипролиферативный эффект в отношении ГМК сосудов, который препятствует развитию и прогрессированию неоинтимальной гиперплазии [34]. Кроме основного антиагрегантного эффекта, связанного с увеличением концентрации цАМФ в тромбоцитах, цилостазол также способен увеличивать синтез простагландина I₂ [35]. Еще одним важнейшим компонентом эффекта цилостазола является увеличение высвобождения оксида азота, дефицит которого является основным фактором развития эндотелиальной дисфункции [12, 36]. Антиагрегантный и противовоспалительный эффект цилостазола показан в клинических исследованиях. В частности, выявлено, что добавление цилостазола к двойной антиагрегантной терапии после эндоваскулярной реваскуляризации миокарда приводит к снижению агрегации тромбоцитов на 60% [37]. У пациентов с атеросклерозом и сахарным диабетом через год после назначения цилостазола выявлено статистически значимое снижение концентрации маркеров воспаления (С-реактивный белок, фактор некроза опухоли-альфа и хемоаттрактантный белок моноцитов-1), а также молекул клеточной адгезии (Е-селектин, VCAM-1 и ICAM-1) [38].

На актуальность проблемы развития рестеноза внутри стента указывают результаты крупных многоцентровых ретроспективных исследований, в которых проводился анализ частоты проходимости стента в отдаленные сроки после эндоваскулярного вмешательства. К настоящему времени лучше всего изучена эффективность цилостазола в отношении предотвращения рестеноза после эндоваскулярных вмешательств на коронарных артериях. В метаанализе с суммарным включением более 5000 пациентов показано, что добавление цилостазола к двойной антиагрегантной терапии после стентирования коронарных артерий привело не только к уменьшению частоты тромбоза внутри

стента, но и к снижению количества сердечно-сосудистых событий и уменьшению смертности [37]. Данные об эффективности цилостазола в отношении предотвращения развития рестеноза после эндоваскулярных вмешательств были получены также в ряде исследования для сонных артерий. В метаанализе 7 исследований с суммарным включением более 1000 пациентов показано снижение частоты развития рестеноза на 85% при назначении цилостазола, а также снижение частоты развития инфаркта миокарда и инсульта на 28% [39]. Необходимо отметить, что 6 из 7 исследований, включенных в этот метаанализ, являлись наблюдательными, что ограничивает значимость его результатов.

Отдельного внимания заслуживают результаты рандомизированных исследований, направленных на изучение эффективности цилостазола в отношении уменьшения риска рестеноза после эндоваскулярных вмешательств на артериях нижних конечностей. По данным исследования, проведенного в 2021 году, были опубликованы результаты с включением более 200 пациентов, в котором была подтверждена ассоциация между назначением цилостазола и снижением риска развития рестеноза [40].

Во всех проведенных исследованиях по оценке эффективности цилостазола после эндоваскулярных вмешательств показаны хорошая переносимость и благоприятный профиль безопасности данного препарата [33]. Среди побочных эффектов чаще всего развиваются преходящие и умеренно выраженные головная боль и желудочно-кишечные симптомы. Стандартная дозировка цилостазола в качестве терапии для уменьшения симптомов и увеличения про-

ходимой дистанции у пациентов с заболеванием периферических артерий и ПХ составляет — 100 мг 2 раза в день [41].

Противопоказания к назначению цилостазола включают тяжелую почечную и печеночную недостаточность, беременность, высокий риск развития кровотечения, декомпенсированную сердечную недостаточность, тяжелые аритмии. Необходимо отметить, что Европейское медицинское агентство в 2013 году в качестве противопоказаний к применению цилостазола добавило еще 3 позиции: нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда или чрескожное коронарное вмешательство в предшествующие 6 месяцев [33]. В связи с этим интерес представляют схема назначения цилостазола через 6 месяцев после проведения эндоваскулярного вмешательства, представленная в работе Н. Ueda, et al. (2016) [42].

Заключение

Полученные данные свидетельствуют о том, что существующие схемы антиагрегантной терапии при ЗАНК приводит не только к уменьшению событий со стороны конечности и сердечно-сосудистых осложнений, но и сопровождается регрессом симптомов и увеличением дистанции безболевой ходьбы. Но несмотря на то, что известно большое количество препаратов, влияющих на патогенез заболевания, результаты медикаментозного лечения ЗАНК оставляют желать лучшего. Поэтому, дальнейшее изучение эффективности цилостазола может иметь большое значение для улучшения исходов эндоваскулярных вмешательств на нижних конечностях.

Литература

1. Национальные рекомендации по диагностике и лечению заболеваний артерий нижних конечностей. М.; 2019. Доступно по: http://www.angiosurgery.org/library/recommendations/2019/recommendations_LLA_2019.pdf. Ссылка активна на 2 мая 2021.
2. Biscetti F., Nardella E., Rando M.M., et al. Outcomes of Lower Extremity Endovascular Revascularization: Potential Predictors and Prevention Strategies // International Journal of Molecular Sciences. 2021. Vol. 22, № 4. P. 2002. doi: 10.3390/ijms22042002

3. Fowkes F.G.R., Rudan D., Rudan I., et al. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis // *Lancet*. 2013. Vol. 382, № 9901. P. 1329–1340. doi: 10.1016/s0140-6736(13)61249-0
4. Farber A., Eberhardt R.T. The Current State of Critical Limb Ischemia: A Systematic Review // *JAMA Surgery*. 2016. Vol. 151, № 11. P. 1070–1077. doi: 10.1001/jamasurg.2016.2018
5. Benjamin E.J., Virani S.S., Callaway C.W., et al. Heart Disease and Stroke Statistics–2018 Update: A Report from The American Heart Association // *Circulation*. 2018. Vol. 137, № 12. P. e67–e492. doi: 10.1161/cir.0000000000000580
6. Moriya J. Critical roles of inflammation in atherosclerosis // *Journal of Cardiology*. 2019. Vol. 73, № 1. P. 22–27. doi: 10.1016/j.jjcc.2018.05.010
7. Munjal A., Khandia R. Atherosclerosis: orchestrating cells and biomolecules involved in its activation and inhibition // *Advances in Protein Chemistry and Structural Biology*. 2020. Vol. 120. P. 85–122. doi: 10.1016/bs.apcsb.2019.11.002
8. Nativel M., Potier L., Alexandre L., et al. Lower extremity arterial disease in patients with diabetes: a contemporary narrative review // *Cardiovascular Diabetology*. 2018. Vol. 17, № 1. P. 138. doi: 10.1186/s12933-018-0781-1
9. Ismaeel A., Brumberg R.S., Kirk J.S., et al. Oxidative Stress and Arterial Dysfunction in Peripheral Artery Disease // *Antioxidants*. 2018. Vol. 7, № 10. P. 145. doi: 10.3390/antiox7100145
10. Калинин Р.Е., Абаленихина Ю.В., Пшениников А.С., и др. Взаимосвязь окислительного карбонилирования белков и лизосомального протеолиза плазмы в условиях экспериментального моделирования ишемии и ишемии-реперфузии // *Наука молодых (Eruditio Juvenium)*. 2017. № 3. С. 338–351. doi: 10.23888/HMJ20173338-351
11. Калинин Р.Е., Сучков И.А., Пшениников А.С. Коррекция эндотелиальной дисфункции как компонент в лечении облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей // *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2014. Т. 20, № 3. С. 17–22.
12. Förstermann U. Nitric oxide and oxidative stress in vascular disease // *Pflugers Archiv*. 2010. Vol. 459, № 6. P. 923–939. doi: 10.1007/s00424-010-0808-2
13. Huang W.-C., Teng H.-I., Chen H.-Y., et al. Association between asymmetric dimethylarginine and in-stent restenosis tissue characteristics assessed by optical coherence tomography // *International Journal of Cardiology*. 2019. Vol. 289. P. 131–137. doi: 10.1016/j.ijcard.2019.05.003
14. Medina-Leyte D.J., Zepeda-García O., Domínguez-Pérez M., et al. Endothelial Dysfunction, Inflammation and Coronary Artery Disease: Potential Biomarkers and Promising Therapeutical Approaches // *International Journal of Molecular Sciences*. 2021. Vol. 22, № 8. P. 3850. doi: 10.3390/ijms22083850
15. Barton M., Yanagisawa M. Endothelin: 30 Years From Discovery to Therapy // *Hypertension*. 2019. Vol. 74, № 6. P. 1232–1265. doi: 10.1161/hypertensionaha.119.12105
16. Pernow J., Shemyakin A., Böhm F. New perspectives on endothelin-1 in atherosclerosis and diabetes mellitus // *Life Sciences*. 2012. Vol. 91, № 13–14. P. 507–516. doi: 10.1016/j.lfs.2012.03.029
17. Simeone S.M.C., Li M.W., Paradis P., et al. Vascular gene expression in mice overexpressing human endothelin-1 targeted to the endothelium // *Physiological Genomics*. 2011. Vol. 43. P. 148–160. doi: 10.1152/physiolgenomics.00218.2009
18. Saenz-Pipaon G., Martínez-Aguilar E., Orbe J., et al. The Role of Circulating Biomarkers in Peripheral Arterial Disease // *International Journal of Molecular Sciences*. 2021. Vol. 22, № 7. P. 3601. doi: 10.3390/ijms22073601
19. Tyrrell D.J., Goldstein D.R. Ageing and atherosclerosis: vascular intrinsic and extrinsic factors and potential role of IL-6 // *Nature Reviews. Cardiology*. 2021. Vol. 18, № 1. P. 58–68. doi: 10.1038/s41569-020-0431-7
20. Hartman J., Frishman W.H. Inflammation and atherosclerosis: a review of the role of interleukin-6 in the development of atherosclerosis and the potential for targeted drug therapy // *Cardiology in Review*. 2014. Vol. 22, № 3. P. 147–151. doi: 10.1097/crd.0000000000000021
21. Bevan G.H., White Solaru K.T. Evidence-Based Medical Management of Peripheral Artery Disease // *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology*. 2020. Vol. 40, № 3. P. 541–553. doi: 10.1161/atvbaha.119.312142
22. Vrsalovic M., Aboyans V. Antithrombotic Therapy in Lower Extremity Artery Disease // *Current Vascular Pharmacology*. 2020. Vol. 18, № 3. P. 215–222. doi: 10.2174/1570161117666190206230516
23. Hiramoto J.S., Teraa M., de Borst G.J., et al. Interventions for lower extremity peripheral artery disease // *Nature Reviews. Cardiology*. 2018. Vol. 15, № 6. P. 332–350. doi: 10.1038/s41569-018-0005-0
24. Klein A.J., Ross C.B. Endovascular treatment of lower extremity peripheral arterial disease // *Trends in Cardiovascular Medicine*. 2016;26(6): 495–512. doi: 10.1016/j.tcm.2016.02.007
25. Kersting J., Kamper L., Das M., et al. Guideline-Oriented Therapy of Lower Extremity Peripheral Artery Disease (PAD) — Current Data and Perspectives // *RoFo*. 2019. Vol. 191, № 4. P. 311–322. doi: 10.1055/a-0690-9365
26. Ho K.J., Owens C.D. Diagnosis, classification, and treatment of femoropopliteal artery in-stent restenosis // *Journal of Vascular Surgery*. 2017. Vol. 65, № 2. P. 545–557. doi: 10.1016/j.jvs.2016.09.031
27. Singh A.D., Singal A.K., Mian A., et al. Recurrent

- Drug-Eluting Stent In-Stent Restenosis: A State-of-the-Art Review of Pathophysiology, Diagnosis, and Management // *Cardiovascular Revascularization Medicine*. 2020. Vol. 21, № 9. P. 1157–1163. doi: 10.1016/j.carrev.2020.01.005
28. Cornelissen A., Vogt F.J. The effects of stenting on coronary endothelium from a molecular biological view: Time for improvement? // *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2019. Vol. 23, № 1. P. 39–46. doi: 10.1111/jcmm.13936
29. Lee M.S., Banka G. In-stent Restenosis // *Interventional Cardiology Clinics*. 2016. Vol. 5, № 2. P. 211–220. doi: 10.1016/j.iccl.2015.12.006
30. Guo S., Zhang Z., Wang L., et al. Six-month results of stenting of the femoropopliteal artery and predictive value of interleukin-6: Comparison with high-sensitivity C-reactive protein // *Vascular*. 2020. Vol. 28, № 6. P. 715–721. doi: 10.1177/1708538120921005
31. Desai K., Han B., Kuziez L., et al. Literature review and meta-analysis of the efficacy of cilostazol on limb salvage rates after infrainguinal endovascular and open revascularization // *Journal of Vascular Surgery*. 2021. Vol. 73, № 2. P. 711–721.e3. doi: 10.1016/j.jvs.2020.08.125
32. de Donato G., Setacci F., Mele M., et al. Restenosis after Coronary and Peripheral Intervention: Efficacy and Clinical Impact of Cilostazol // *Annals of Vascular Surgery*. 2017. Vol. 41. P. 300–307. doi: 10.1016/j.avsg.2016.08.050
33. Kawabe-Yako R., Ii M., Masuo O., et al. Cilostazol activates function of bone marrow-derived endothelial progenitor cell for re-endothelialization in a carotid balloon injury model // *PLoS One*. 2011. Vol. 6. P. e24646. doi: 10.1371/journal.pone.0024646
34. Hashimoto A., Tanaka M., Takeda S., et al. Cilostazol induces PGI₂ production via activation of the downstream Epac1/Rap1 signaling cascade to increase intracellular calcium by PLCepsilon and to activate p44/42 MAPK in human aortic endothelial cells // *PLoS One*. 2015. Vol. 10, № 7. P. e0132835. doi: 10.1371/journal.pone.0132835
35. Moncada S. Adventures in vascular biology: a tale of two mediators // *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*. 2006. Vol. 361, № 1469. P. 735–759. doi: 10.1098/rstb.2005.1775
36. Bangalore S., Singh A., Toklu B., et al. Efficacy of cilostazol on platelet reactivity and cardiovascular outcomes in patients undergoing percutaneous coronary intervention: insights from a meta-analysis of randomised trials // *Open Heart*. 2014. Vol. 1, № 1. P. e000068. doi: 10.1136/openhrt-2014-000068
37. Chao T.-H., Tseng S.-Y., Chen I.-C., et al. Cilostazol enhances mobilization and proliferation of endothelial progenitor cells and collateral formation by modifying vasculo-angiogenic biomarkers in peripheral arterial disease // *International Journal of Cardiology*. 2014. Vol. 172, № 2. P. e371–e374. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.12.295
38. Galyfos G., Geropoulos G., Sigala F., et al. Meta-analysis of studies evaluating the effect of cilostazol on major outcomes after carotid stenting // *Journal of Endovascular Therapy*. 2016. Vol. 23, № 1. P. 186–195. doi: 10.1177/1526602815619409
39. de Donato G., Benedetto F., Stilo F., et al. Evaluation of Clinical Outcomes After Revascularization in Patients With Chronic Limb-Threatening Ischemia: Results From a Prospective National Cohort Study (RIVALUTANDO) // *Angiology*. 2021. Vol. 72, № 5. P. 480–489. doi: 10.1177/0003319720980619
40. Сучков И.А., Калинин Р.Е., Гаджимурадов Р.У., и др. Клиническое исследование эффективности и безопасности Адуцила при хронической ишемии нижних конечностей // *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2019. Т. 25 № 3. С. 29–36. doi: 10.33529/ANGIO2019305
41. Ueda H., Kido A., Matsuhisa S., et al. Addition of cilostazol to aspirin therapy for secondary prevention of cardiovascular and cerebrovascular disease in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a randomized, open-label trial // *American Heart Journal*. 2016. Vol. 173. P. 134–142. doi: 10.1016/j.ahj.2015.12.014

References

1. Natsional'nyye rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu zabolevaniy arteriy nizhnikh konechnostey. Moscow; 2019. Available at: http://www.angiolsurgery.org/library/recommendations/2019/recommendations_LLA_2019.pdf. Accessed: 2021 May 02.
2. Biscetti F, Nardella E, Rando MM, et al. Outcomes of Lower Extremity Endovascular Revascularization: Potential Predictors and Prevention Strategies. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(4):2002. doi: 10.3390/ijms22042002
3. Fowkes FGR, Rudan D, Rudan I, et al. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis. *Lancet*. 2013;382(9901):1329–40. doi: 10.1016/s0140-6736(13)61249-0
4. Farber A, Eberhardt RT. The Current State of Critical Limb Ischemia: A Systematic Review. *JAMA Surgery*. 2016;151(11):1070–7. doi: 10.1001/jama surg.2016.2018
5. Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, et al.

- Heart Disease and Stroke Statistics—2018 Update: A Report from The American Heart Association. *Circulation*. 2018;137(12):e67–e492. doi: 10.1161/cir.0000000000000580
6. Moriya J. Critical roles of inflammation in atherosclerosis. *Journal of Cardiology*. 2019;73(1):22–7. doi: 10.1016/j.jjcc.2018.05.010
 7. Munjal A, Khandia R. Atherosclerosis: orchestrating cells and biomolecules involved in its activation and inhibition. *Advances in Protein Chemistry and Structural Biology*. 2020;120:85–122. doi: 10.1016/bs.apcsb.2019.11.002
 8. Nativel M, Potier L, Alexandre L, et al. Lower extremity arterial disease in patients with diabetes: a contemporary narrative review. *Cardiovascular Diabetology*. 2018;17(1):138. doi: 10.1186/s12933-018-0781-1
 9. Ismaeel A, Brumberg RS, Kirk JS, et al. Oxidative Stress and Arterial Dysfunction in Peripheral Artery Disease. *Antioxidants*. 2018;7(10):145. doi: 10.3390/antiox7100145
 10. Kalinin RE, Abalenikhina JV, Pshennikov AS, et al. Interrelation between oxidative carbonylation of proteins and lysosomal proteolysis of plasma in experimentally modelled ischemia and ischemia-reperfusion. *Science of the young (Eruditio Juvenium)*. 2017;(3):338–51. (In Russ). doi: 10.23888/HMJ20173338-351
 11. Kalinin RE, Suchkov IA, Pshennikov AS. Correction of endothelial dysfunction as a component in the treatment of obliterating atherosclerosis of lower limb arteries. *Angiology and Vascular Surgery*. 2014;20(3):17–22. (In Russ).
 12. Förstermann U. Nitric oxide and oxidative stress in vascular disease. *Pflugers Archiv*. 2010;459(6):923–39. doi: 10.1007/s00424-010-0808-2
 13. Huang W-C, Teng H-I, Chen H-Y, et al. Association between asymmetric dimethylarginine and in-stent restenosis tissue characteristics assessed by optical coherence tomography. *International Journal of Cardiology*. 2019;289:131–7. doi: 10.1016/j.ijcard.2019.05.003
 14. Medina-Leyte DJ, Zepeda-García O, Domínguez-Pérez M, et al. Endothelial Dysfunction, Inflammation and Coronary Artery Disease: Potential Biomarkers and Promising Therapeutical Approaches. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(8):3850. doi: 10.3390/ijms22083850
 15. Barton M, Yanagisawa M. Endothelin: 30 Years From Discovery to Therapy. *Hypertension*. 2019;74(6):1232–65. doi: 10.1161/hypertensionaha.119.12105
 16. Pernow J, Shemyakin A, Böhm F. New perspectives on endothelin-1 in atherosclerosis and diabetes mellitus. *Life Sciences*. 2012;91(13–14):507–16. doi: 10.1016/j.lfs.2012.03.029
 17. Simeone SMC, Li MW, Paradis P, et al. Vascular gene expression in mice overexpressing human endothelin-1 targeted to the endothelium. *Physiological Genomics*. 2011;43:148–60. doi: 10.1152/physiolgenomics.00218.2009
 18. Saenz-Pipaon G, Martínez-Aguilar E, Orbe J, et al. The Role of Circulating Biomarkers in Peripheral Arterial Disease. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(7):3601. doi: 10.3390/ijms22073601
 19. Tyrrell DJ, Goldstein DR. Ageing and atherosclerosis: vascular intrinsic and extrinsic factors and potential role of IL-6. *Nature Reviews. Cardiology*. 2021;18(1):58–68. doi: 10.1038/s41569-020-0431-7
 20. Hartman J, Frishman WH. Inflammation and atherosclerosis: a review of the role of interleukin-6 in the development of atherosclerosis and the potential for targeted drug therapy. *Cardiology in Review*. 2014;22(3):147–51. doi: 10.1097/crd.000000000000021
 21. Bevan GH, White Solaru KT. Evidence-Based Medical Management of Peripheral Artery Disease. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology*. 2020;40(3):541–53. doi: 10.1161/atvbaha.119.312142
 22. Vrsalovic M, Aboyans V. Antithrombotic Therapy in Lower Extremity Artery Disease. *Current Vascular Pharmacology*. 2020;18(3):215–22. doi: 10.2174/1570161117666190206230516
 23. Hiramoto JS, Teraa M, de Borst GJ, et al. Interventions for lower extremity peripheral artery disease. *Nature Reviews. Cardiology*. 2018;15(6):332–50. doi: 10.1038/s41569-018-0005-0
 24. Klein AJ, Ross CB. Endovascular treatment of lower extremity peripheral arterial disease. *Trends in Cardiovascular Medicine*. 2016;26(6):495–512. doi: 10.1016/j.tcm.2016.02.007
 25. Kersting J, Kamper L, Das M, et al. Guideline-Oriented Therapy of Lower Extremity Peripheral Artery Disease (PAD) — Current Data and Perspectives. *RoFo*. 2019;191(4):311–22. doi: 10.1055/a-0690-9365
 26. Ho KJ, Owens CD. Diagnosis, classification, and treatment of femoropopliteal artery in-stent restenosis. *Journal of Vascular Surgery*. 2017;65(2):545–57. doi: 10.1016/j.jvs.2016.09.031
 27. Singh AD, Singal AK, Mian A et al. Recurrent Drug-Eluting Stent In-Stent Restenosis: A State-of-the-Art Review of Pathophysiology, Diagnosis, and Management. *Cardiovascular Revascularization Medicine*. 2020;21(9):1157–63. doi: 10.1016/j.carrev.2020.01.005
 28. Cornelissen A, Vogt FJ. The effects of stenting on coronary endothelium from a molecular biological view: Time for improvement? *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2019;23(1):39–46. doi: 10.1111/jcmm.13936
 29. Lee MS, Banka G. In-stent Restenosis. *Interventional Cardiology Clinics*. 2016;5(2):211–20. doi: 10.1016/j.iccl.2015.12.006
 30. Guo S, Zhang Z, Wang L, et al. Six-month results

- of stenting of the femoropopliteal artery and predictive value of interleukin-6: Comparison with high-sensitivity C-reactive protein. *Vascular*. 2020; 28(6):715–21. doi: 10.1177/1708538120921005
31. Desai K, Han B, Kuziez L, et al. Literature review and meta-analysis of the efficacy of cilostazol on limb salvage rates after infrainguinal endovascular and open revascularization. *Journal of Vascular Surgery*. 2021;73(2):711–21.e3. doi: 10.1016/j.jvs.2020.08.125
32. de Donato G, Setacci F, Mele M, et al. Restenosis after Coronary and Peripheral Intervention: Efficacy and Clinical Impact of Cilostazol. *Annals of Vascular Surgery*. 2017;41:300–7. doi: 10.1016/j.avsg.2016.08.050
33. Kawabe-Yako R, Ii M, Masuo O, et al. Cilostazol activates function of bone marrow-derived endothelial progenitor cell for re-endothelialization in a carotid balloon injury model. *PLoS One*. 2011; 6:e24646. doi: 10.1371/journal.pone.0024646
34. Hashimoto A, Tanaka M, Takeda S, et al. Cilostazol induces PGI₂ production via activation of the downstream Epac1/Rap1 signaling cascade to increase intracellular calcium by PLCepsilon and to activate p44/42 MAPK in human aortic endothelial cells. *PLoS One*. 2015;10(7):e0132835. doi: 10.1371/journal.pone.0132835
35. Moncada S. Adventures in vascular biology: a tale of two mediators. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*. 2006;361(1469):735–59. doi: 10.1098/rstb.2005.1775
36. Bangalore S, Singh A, Toklu B, et al. Efficacy of cilostazol on platelet reactivity and cardiovascular outcomes in patients undergoing percutaneous coronary intervention: insights from a meta-analysis of randomised trials. *Open Heart*. 2014; 1(1):e000068. doi: 10.1136/openhrt-2014-000068
37. Chao T-H, Tseng S-Y, Chen I-C, et al. Cilostazol enhances mobilization and proliferation of endothelial progenitor cells and collateral formation by modifying vasculo-angiogenic biomarkers in peripheral arterial disease. *International Journal of Cardiology*. 2014;172(2):e371-4. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.12.295
38. Galyfos G, Geropapas G, Sigala F, et al. Meta-analysis of studies evaluating the effect of cilostazol on major outcomes after carotid stenting. *Journal of Endovascular Therapy*. 2016;23(1):186–95. doi: 10.1177/1526602815619409
39. de Donato G, Benedetto F, Stilo F, et al. Evaluation of Clinical Outcomes After Revascularization in Patients With Chronic Limb-Threatening Ischemia: Results From a Prospective National Cohort Study (RIVALUTANDO). *Angiology*. 2021; 72(5):480–9. doi: 10.1177/0003319720980619
40. Suchkov IA, Kalinin RE, Gadzhimuradov RU, et al. Clinical study of efficacy and safety of aducil in patients with chronic lower limb ischaemia. *Angiology and Vascular Surgery*. 2019;25(3):29–36. (In Russ). doi: 10.33529/ANGIO2019305
41. Ueda H, Kido A, Matsuhisa S, et al. Addition of cilostazol to aspirin therapy for secondary prevention of cardiovascular and cerebrovascular disease in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a randomized, open-label trial. *American Heart Journal*. 2016;173:134–42. doi: 10.1016/j.ahj.2015.12.014

Дополнительная информация

Финансирование. Работа выполнена в рамках реализации гранта Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских ученых — кандидатов наук МК-1393.2021.3 и иных источников финансирования не имеет.

Информация об авторах:

Калинин Роман Евгеньевич — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной, оперативной хирургии и топографической анатомии, SPIN: 5009-2318, <https://orcid.org/0000-0002-0817-9573>, e-mail: r.kalinin@rzgmu.ru

✉ *Сучков Игорь Александрович* — д.м.н., профессор, профессор кафедры сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной, оперативной хирургии и топографической анатомии, SPIN: 6473-8662, <https://orcid.org/0000-0002-1292-5452>, e-mail: i.suchkov@rzgmu.ru

Поршневна Екатерина Витальевна — аспирант кафедры сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной, оперативной хирургии и топографической анатомии, SPIN: 8347-3141, <https://orcid.org/0000-0001-8770-1499>.

Funding. The work was carried out as part of the implementation of the grant of the President of the Russian Federation for state support of young Russian scientists — candidates of sciences MK-1393.2021.3 and has no other sources of funding.

Information about the authors:

Roman E. Kalinin — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Cardiovascular, X-ray Endovascular Surgery and Radiation Diagnostics, SPIN: 5009-2318, <https://orcid.org/0000-0002-0817-9573>.

✉ *Igor' A. Suchkov* — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Cardiovascular, X-ray Endovascular Surgery and Radiation Diagnostics, SPIN: 6473-8662, <https://orcid.org/0000-0002-1292-5452>.

Ekaterina V. Porsheneva — Post-graduate Student of the Department of Cardiovascular, X-ray Endovascular Surgery and Radiation Diagnostics, SPIN: 8347-3141, <https://orcid.org/0000-0001-8770-1499>.

Крылов Андрей Александрович — канд. мед. наук, ассистент кафедры сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной хирургии и лучевой диагностики; врач сердечно-сосудистый хирург отделения сосудистой хирургии, SPIN: 6638-6461, <https://orcid.org/0000-0002-2393-0716>, andrewkrylov1992@gmail.com

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Andrey A. Krylov — MD, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Cardiovascular, X-ray Endovascular Surgery and Radiology; Cardiovascular Surgeon of the Department of Vascular Surgery, SPIN: 6638-6461, <https://orcid.org/0000-0002-2393-0716>, andrewkrylov1992@gmail.com

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Рукопись получена: 28.06.2021
Received: 28.06.2021

Рукопись одобрена: 01.12.2021
Accepted: 01.12.2021

Опубликована: 31.12.2021
Published: 31.12.2021