

Сучасні аспекти комплексного лікування пацієнтів з нейроішемічною формою діабетичної стопи

Резюме. Актуальність. Нейроішемічна форма діабетичної стопи (ДС) характеризується поєднаним ураженням периферичних судин і нервів, що призводить до хронічних виразок, больового синдрому та високого ризику ампутацій. Пошук додаткових методів поліпшення периферичної перфузії є актуальним. Цилостазол — інгібітор фосфодіестерази III з вазодилатуючими й антиагрегантними властивостями — потенційно здатний поліпшувати мікроциркуляцію та перебіг нейропатії при цукровому діабеті (ЦД). **Мета:** оцінити клінічну ефективність додавання цилостазолу до стандартної терапії у пацієнтів з нейроішемічною формою діабетичної стопи, зокрема вплив на больовий синдром, частоту ампутацій та ризик шлунково-кишкових кровотеч. **Матеріали та методи.** Проведено відкрите рандомізоване дослідження за участю 72 пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу (ЦД2) та нейроішемічною формою ДС. Дослідна група ($n = 38$) додатково до стандартної антитромбоцитарної терапії отримувала цилостазол 100 мг/добу, контрольна група ($n = 34$) — лише стандартну терапію (ацетилсаліцилова кислота в поєднанні з клопідогрелем). Тривалість лікування — 6 місяців. Оцінювали інтенсивність больового синдрому за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ), частоту малих та великих ампутацій нижніх кінцівок, випадки шлунково-кишкових кровотеч. **Результати.** Додавання цилостазолу сприяло суттєвому полегшенню болю: вже через 2 місяці у 84,2 % пацієнтів основної групи інтенсивність болю зменшилася до ≤ 3 бали за ВАШ без потреби в додаткових анальгетиках, тоді як у контролі — лише у 11,76 % ($p < 0,001$). За 6 місяців частка пацієнтів, яким виконано малі ампутації, була значно нижчою у групі цилостазолу (7,89 проти 32,35 %, $p = 0,018$). Частота великих ампутацій не відрізнялася (приблизно 5 % в обох групах). Випадки шлунково-кишкових кровотеч були поодинокими (5,26 проти 5,88 %, $p > 0,05$). Значущих побічних ефектів терапії цилостазолом не виявлено. **Висновки.** У пацієнтів із нейроішемічною формою діабетичної стопи додавання цилостазолу до стандартної терапії вірогідно зменшує хронічний біль та потребу в малих ампутаціях, не підвищуючи ризику шлунково-кишкових кровотеч. Цилостазол можна розглядати як ефективний і відносно безпечний препарат у комплексному лікуванні діабетичної стопи.

Ключові слова: діабетична стопа; мікроциркуляція; ангіопротектор; антиагрегантна терапія; цукровий діабет; нейроішемія; ампутація; біль; Плестазол

Вступ

Цукровий діабет 2-го типу (ЦД2) є однією з основних причин розвитку тяжких мікро- та макросудинних ускладнень. Одне з найтяжчих ускладнень — діабетична стопа (ДС), що визначається як ураження стопи у пацієнта з наявним або раніше діагнованим цукровим діабетом, яке включає один чи більше з таких факторів: периферична нейропатія, захворювання периферичних артерій, інфекція, виразка(-ки), нейро-

остеоартропатія, гангрена або ампутація [1, 2]. ДС часто призводить до інвалідизації, зниження якості життя та суттєвого підвищення вартості лікування [3]. За оцінками вчених, до 34 % пацієнтів з ЦД протягом життя мають виразки стопи, а кожні 20 секунд у світі відбувається ампутація нижньої кінцівки у хворого на ЦД [3].

Останніми роками з'являються дані про перспективність використання цилостазолу — інгібітора фосфодіестерази III з вазодилатуючими та антиагрегантними

властивостями — у лікуванні ДС. Спочатку цилостазол зарекомендував себе як ефективний засіб для полегшення симптомів переміжної кульгавості, підвищення безболісної дистанції ходьби та поліпшення периферичного кровотоку у хворих на облітеруючий атеросклероз судин нижніх кінцівок [4, 5]. Однак додатково були виявлені його потенційні ангіопротекторні та нейропротекторні ефекти у пацієнтів із ЦД. Зокрема, Kim та співавт. (2021) показали, що цилостазол сприяє відновленню ендотеліальної функції за умов гіперглікемії через активацію сигнального шляху AdipoR1/SIRT1/AMPK, який відіграє ключову роль у підтриманні мікроциркуляції [3]. Це підтверджує дані досліджень, де цилостазол запобіг прогресуванню дисфункції ендотелію та стимулював ангіогенез в умовах високої глікемії [6, 7, 10]. Дослідження Tsai та співавт. (2022) показало, що у пацієнтів із захворюванням периферичних артерій додавання цилостазолу до стандартної антитромботичної терапії асоціюється зі зниженням ризику ампутацій кінцівки [12].

Клінічні настанови все більше звертають увагу на цилостазол як складову частину лікування захворювань периферичних артерій. Згідно з рекомендаціями Європейського товариства судинної хірургії (ESVS), цилостазол може розглядатись як ефективний препарат для збільшення дистанції ходьби у пацієнтів з переміжною кульгавістю, яким не показане хірургічне втручання [15]. Американська асоціація серця/Американський коледж кардіології (AHA/ACC) також надає цилостазолу клас рекомендації I для полегшення симптомів у хворих на переміжну кульгавість (за відсутності протипоказань) [10]. У настановах Міжнародної робочої групи з діабетичної стопи (IWGDF) згадується потенційна користь включення цилостазолу до мультимодальної терапії пацієнтів з критичною ішемією нижніх кінцівок при ЦД [2]. Отже, дослідження впливу цилостазолу на клінічні результати у хворих з нейроішемічною формою ДС є актуальним і перспективним напрямком, що може відкрити нові можливості для зменшення ускладнень та поліпшення якості життя пацієнтів.

Мета: оцінити клінічну ефективність додавання цилостазолу до стандартної терапії у пацієнтів з нейроішемічною формою діабетичної стопи, зокрема вплив на больовий синдром, частоту ампутацій та ризик шлунково-кишкових кровотеч.

Матеріали та методи

У дослідженні взяли участь 72 пацієнти з ЦД2, ускладненим нейроішемічною формою ДС. Критерії включення: вік 40–75 років; підтверджений ЦД2; наявність периферичної діабетичної нейропатії з порушенням усіх видів чутливості у стопі та больовим синдромом; хронічна артеріальна недостатність нижніх кінцівок II–III ступеня за Фонтейном. Пацієнтів рандомізовано на дві групи: дослідну ($n = 38$) та контрольну ($n = 34$). Обидві групи не відрізнялися за віком, статтю, тривалістю ЦД, супутніми захворюваннями та рівнем глікованого гемоглобіну (HbA1c), що становив у середньому $7,4 \pm 0,3$ %. Контрольна група отримувала стандартну подвійну антиагрегантну терапію: ацетилсаліцилову кислоту 100 мг/добу та клопидогрель 75 мг/добу.

Дослідна група додатково отримувала цилостазол (в нашому дослідженні препарат Плестазол виробництва АТ «Київський вітамінний завод») у дозі 50 мг двічі на добу. З метою профілактики шлунково-кишкових ускладнень усі пацієнти обох груп отримували пантопразол 40 мг/добу. Всі пацієнти також отримували рекомендації щодо модифікації способу життя, зокрема щоденних піших прогулянок у зручному взутті тривалістю 45 хвилин. Тривалість спостереження становила 6 місяців з щомісячним клінічним оглядом. Оцінювали динаміку больового синдрому в нижніх кінцівках за 10-бальною візуальною аналоговою шкалою (ВАШ), потребу в додаткових анальгетиках, частоту виконання великих та малих ампутацій нижніх кінцівок, а також випадки шлунково-кишкових кровотеч (ШКК). Великою вважали ампутацію на рівні гомілки або вище, малою — ампутацію дистальніше гомілковостопного суглоба (пальці, передня чи середня частина стопи) [11]. Для оцінки вірогідності відмінностей частоти подій між групами застосовували критерій χ^2 (з розрахунком точного p), а для кількісних показників — t -критерій Стьюдента; значення $p < 0,05$ вважали статистично значущим.

Результати

На початку дослідження всі пацієнти скаржились на хронічний біль у стопах і гомілках, інтенсивність якого за ВАШ становила в середньому 5 ± 1 бал. Через 1 місяць терапії у дослідній групі 23 із 38 пацієнтів (60,25 %) відзначили зменшення болю на 2–3 бали без необхідності додаткових анальгетиків, тоді як у контрольній групі жоден пацієнт не відчув полегшення без знеболювальних. До кінця другого місяця спостереження частка пацієнтів зі зменшенням болю до 1–3 балів у дослідній групі зросла до 84,2 % (32 із 38), тоді як у контрольній групі лише 4 із 34 пацієнтів (11,76 %) досягли такого поліпшення ($p < 0,001$). Надалі ці показники залишалися стабільними до кінця шостого місяця спостереження: біль був значно полегшений у більшості (84,2 %) пацієнтів, що отримували цилостазол, на відміну від лише 11,76 % пацієнтів контрольної групи, у яких спостерігалось поліпшення (рис. 1). У контроль-

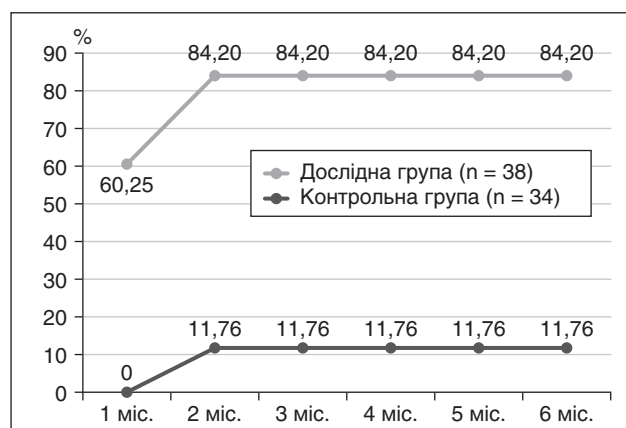


Рисунок 1. Динаміка зменшення болю (частка пацієнтів із рівнем болю ≤ 3 бали за ВАШ) протягом шести місяців спостереження в дослідній та контрольній групах, %

ній групі для полегшення симптомів більшість хворих потребувала періодичного прийому аналгетиків, тоді як у групі цилостазолу додаткові аналгетики практично не застосовувалися.

На рис. 1 показано, що з другого місяця терапії цилостазолом частка пацієнтів з полегшенням болю є стабільно вищою у дослідній групі, ніж у контрольній (різниця статистично вірогідна, $p < 0,001$).

За період спостереження потреба у великих ампутаціях була невисокою в обох групах. Загалом за 6 місяців спостереження частота великих ампутацій становила 2 випадки (5,26 %) у дослідній групі та 2 (5,88 %) у контрольній (різниця незначуща). Водночас щодо малих ампутацій (ампутації пальців чи частини стопи) відмінності між групами були суттєвими. У перший місяць у контрольній і дослідній групі виконано по 2 ампутації. Але на 2–3-му місяці кількість нових малих ампутацій у групі цилостазолу зменшилася до нуля, тоді як у контрольній продовжували проводитися оперативні втручання з приводу некректомій на рівні пальців і переднього відділу стопи. У підсумку сумарна частота малих ампутацій за весь період становила лише 3 випадки (7,89 % від кількості пацієнтів) у дослідній групі проти 11 випадків (32,35 %) у контрольній групі; ця різниця є статистично вірогідною ($p = 0,018$). На рис. 2 зіставлено частоту малих і великих ампутацій у двох групах: видно, що частка пацієнтів, які потребували малих ампутацій, у групі цилостазолу значно нижча, ніж у контрольній ($p < 0,05$), тоді як за великими ампутаціями різниця несуттєва.

Випадки ШКК протягом дослідження реєструвалися поодинокі і не відрізнялися між групами. Зокрема, за перші 2 місяці спостереження було зафіксовано по одному епізоду нетяжких ШКК в кожній групі (ймовірно, гастродуоденальна ерозія на тлі антикоагулянтної терапії), які успішно лікувалися консервативно. На 3–4-му місяці відзначено ще по одному епізоду ШКК у різних групах (1 випадок у дослідній групі на третьому місяці та 1 випадок у контрольній групі на четвертому місяці). Таким чином, загальна частота ШКК становила 2 випадки (5,26 %) у групі цилостазолу та 2 випадки (5,88 %) у контрольній групі, різниця між групами статистично незначуща ($p > 0,05$). Важливо, що всі ці ускладнення мали легкий або середній ступінь тяжкості і виникли на тлі нерегулярного прийому пацієнтами інгібітора протонної помпи. Додаткових серйозних побічних ефектів терапії (таких як головний біль, тахікардія чи набряки, характерні для цилостазолу) в жодній групі не відзначено.

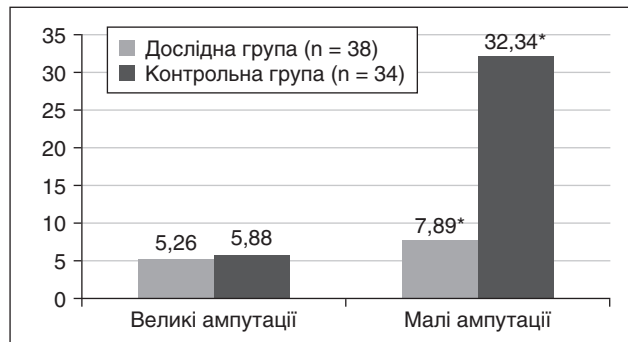


Рисунок 2. Частота ампутацій у дослідній та контрольній групах (за 6 місяців лікування), %
Примітка: * — статистично значуща різниця між групами ($p < 0,05$ для малих ампутацій).

У табл. 1 узагальнено ключові клінічні результати в обох групах за час спостереження. Як видно, додавання Плестазолу найбільш виражено вплинуло на частоту зменшення больового синдрому та на зниження потреби у малих ампутаціях, тоді як показники великих ампутацій і ШКК суттєво не відрізнялися між групами.

Обговорення

Результати дослідження продемонстрували, що додавання цилостазолу до стандартної терапії пацієнтів з нейроішемічною формою ДС поліпшує клінічний перебіг захворювання. Зокрема, застосування цилостазолу призвело до вірогідного зменшення інтенсивності хронічного болю в нижніх кінцівках. Уже протягом першого місяця 60,25 % хворих дослідної групи відзначили полегшення болю без потреби в аналгетиках, тоді як у контрольній групі такого ефекту не спостерігалось. На другому місяці перевага цилостазолу стала ще більш очевидною: біль зменшився до легкого (≤ 3 бали за ВАШ) у 84,2 % пацієнтів, що отримували цю терапію, порівняно з 11,76 % у контрольній групі ($p < 0,001$). Отримані дані узгоджуються з відомим ефектом цилостазолу щодо полегшення симптомів переміжної кульгавості та якості життя пацієнтів із облітеруючим атеросклерозом судин нижніх кінцівок.

За даними метааналізів, прийом цилостазолу асоціюється з підвищенням максимальної дистанції безбольової ходьби на 15 % порівняно з плацебо. Механізми цього ефекту пов'язані як з вазодилатацією та поліпшенням мікроциркуляції, так і з впливом на ендотелій та метаболічні процеси у тканинах. Зокрема, експериментальні роботи підтверджують, що цилостазол активує сигнальні шляхи, важливі для функції ендотелію

Таблиця 1. Клінічні результати у групах лікування (через 6 місяців), n (%)

Показник	Дослідна група (n = 38)	Контрольна група (n = 34)	p
Зменшення болю (за ВАШ ≤ 3 бали без аналгетиків)	32 (84,2)	4 (11,76)	$< 0,001$
Великі ампутації	2 (5,26)	2 (5,88)	n.s. ($p > 0,05$)
Малі ампутації	3 (7,89)	11 (32,35)	0,018
Шлунково-кишкові кровотечі	2 (5,26)	2 (5,88)	n.s. ($p > 0,05$)

Примітка: n.s. — відмінності статистично невірогідні.

(AMPK/SIRT1 та інші), завдяки чому запобігає ендотеліальній дисфункції в умовах гіперглікемії і сприяє неогенезу [7, 16, 18]. Крім того, деякі дані вказують, що цилостазол може позитивно впливати і на перебіг діабетичної нейропатії. Так, у досліджах на тваринах було показано поліпшення регенерації нервових волокон на тлі терапії цилостазолом, імовірно, за рахунок поліпшення кровопостачання нервової тканини та зниження окисного стресу [13, 14]. Це особливо актуально для нейроішемічної форми ДС, коли поєднуються як судинні, так і нейропатичні ураження.

Важливим клінічним ефектом нашого дослідження є значне зниження частоти малих ампутацій у групі пацієнтів, які отримували цилостазол. За 6 місяців спостереження у дослідній групі малі ампутації були потрібні лише 7,89 % пацієнтів, тоді як у контрольній групі майже третина хворих (32,35 %) перенесла оперативні втручання на пальцях або частині стопи ($p = 0,018$). Ця різниця є клінічно вагомою, адже малі ампутації часто передують більш масштабним втручанням і відображають прогресування уражень стопи. Отримані дані узгоджуються з результатами інших досліджень. Зокрема, нещодавно проведене багаточентрове дослідження в Кореї (Cha та співавт., 2023) показало, що у пацієнтів з ЦД після ендоваскулярного лікування оклюзій артерій нижніх кінцівок застосування потрібної антитромботичної терапії (аспірин + клопидогрель + цилостазол) вірогідно зменшувало ризик малих ампутацій порівняно зі стандартною подвійною терапією (2,0 проти 6,3 % за 2 роки; $HR = 0,35$) [8]. В іншому метааналізі, що включав понад 3000 пацієнтів з периферичним атеросклерозом (більшість з критичною ішемією кінцівок), лікування цилостазолом вірогідно поліпшувало віддалені результати реваскуляризації: підвищувало показник виживання без ампутацій ($HR = 0,79$) та частку збережених кінцівок ($HR = 0,42$), знижувало частоту рестенозів та повторних втручань [5, 13, 14]. Хоча пряма екстраполяція цих даних на популяцію хворих з діабетичною стопою потребує обережності, наші результати підтверджують тенденцію: додаткова терапія цилостазолом сприяє кращій перфузії тканин нижніх кінцівок і швидшому загоєнню виразково-некротичних дефектів, що в підсумку зменшує потребу в ампутаціях.

Частота великих ампутацій у нашому дослідженні була низькою і не відрізнялася між групами (по 2 випадки в кожній). Це можна пояснити відносно не тривалим періодом спостереження (6 місяців) та тим, що пацієнтам за можливості своєчасно виконували реваскуляризацію або малі ампутації для профілактики прогресування захворювання. Цилостазол не впливав на необхідність великих ампутацій у такий короткий термін, що узгоджується з даними літератури: у згаданому дослідженні Cha і співавт. (2023) частота великих ампутацій (та повторних реваскуляризацій) була подібною між групами з цилостазолом і без нього [8]. Проте варто відзначити, що в дослідженнях з більшою тривалістю спостереження додаткова терапія цилостазолом асоціювалася з тенденцією до довгострокового збереження кінцівки. Можна припустити, що тривале застосування

цилостазолу у поєднанні з повноцінним хірургічним лікуванням здатне відтермінувати високі ампутації або запобігти їм у пацієнтів з критичною ішемією.

Безпека застосування цилостазолу в умовах комбінованої антитромбоцитарної терапії є ще одним важливим аспектом. Відомо, що цилостазол як інгібітор агрегації тромбоцитів загалом не підвищує ризик серйозних кровотеч настільки, як антикоагулянти або подвійна антитромботична терапія, оскільки його механізм дії відрізняється і він має також вазопротекторні ефекти [9, 14, 17]. У нашому дослідженні частота ШКК в обох групах була низькою, 5,26 та 5,88 %, різниці між групами не виявлено. Усі зафіксовані кровотечі були некритичними (легкого або середнього ступеня тяжкості) і виникали переважно у пацієнтів, які порушували режим прийому інгібіторів протонної помпи. Таким чином, додавання цилостазолу не призвело до зростання ШКК на тлі подвійної антитромбоцитарної терапії. Це узгоджується з даними про відносно безпечний профіль цилостазолу: в дослідженнях у кардіологічних хворих його тривале призначення не супроводжувалося підвищенням ризику тяжких кровотеч порівняно зі стандартною терапією [10]. Типовими побічними ефектами цилостазолу є головний біль, серцебиття, припливи, пронос — вони зумовлені вазодилатацією та підвищенням серцевого викиду. В нашій вибірці такі ефекти не спостерігалися або були мінімальними, що може бути пов'язано з відносно невеликою дозою (100 мг/добу) та поступовим титруванням препарату.

З огляду на отримані результати можна стверджувати, що цилостазол є ефективним доповненням до комплексної терапії нейроішемічної форми ДС. Особливо доцільно розглядати його призначення у пацієнтів із хронічною ішемією нижніх кінцівок, у яких зниження перфузії поєднується з невропатією і виразковими ураженнями та які вже отримують базову антитромбоцитарну терапію. Наші дані демонструють, що додавання цилостазолу поліпшує симптоматику (біль, кульгавість) і може знизити необхідність малих ампутацій, не підвищуючи ризику ШКК за умов належної гастропротекції. Це відкриває перспективу ширшого застосування цилостазолу у практиці під наглядом мультидисциплінарної команди (сімейного лікаря, ендокринолога, судинного хірурга, кардіолога).

Висновки

1. Додавання цилостазолу (в нашому дослідженні Плестазол 50 мг 1 р/д) до стандартної антитромбоцитарної терапії у пацієнтів із нейроішемічною формою діабетичної стопи вірогідно зменшує інтенсивність больового синдрому за ВАШ вже з другого місяця лікування ($p < 0,001$).

2. У хворих, що отримували Плестазол, відзначено набагато нижчу частоту малих ампутацій нижніх кінцівок порівняно з контрольною групою (7,89 проти 32,35 %; $p = 0,018$), що свідчить про поліпшення периферичної перфузії та репаративних процесів.

3. Частота великих ампутацій (на рівні гомілки та вище) в обох групах була низькою і не відрізнялася статистично, що, ймовірно, пов'язано зі своєчасним хірургічним втручанням при прогресуванні захворювання.

4. Випадки шлунково-кишкових кровотеч були поодинокими (5,26 % — дослідна група, 5,88 % — контрольна група) і не залежали від наявності цилостазолу в схемі лікування; це підтверджує сприятливий профіль безпеки препарату за умов використання інгібіторів протонної помпи.

5. Цилостазол можна рекомендувати як ефективний та відносно безпечний компонент комплексної терапії пацієнтів із нейроішемічною формою діабетичної стопи. Його застосування призводить до полегшення симптомів, поліпшує клінічний прогноз (знижує ризик ампутацій) та не супроводжується значним підвищенням частоти ускладнень. Подальші дослідження з довгим періодом спостереження допоможуть уточнити довгострокові переваги додаткової терапії цилостазолом у цій категорії пацієнтів.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Список літератури

1. Armstrong DG, Boulton AJM, Bus SA. Diabetic foot ulcers and their recurrence. *New England Journal of Medicine*. 2017;376(24):2367-2375. <https://doi.org/10.1056/NEJMr1615439>.
2. International Working Group on the Diabetic Foot. Definitions and criteria for diabetes-related foot disease. 2019. Retrieved from: <https://iwgdfguidelines.org>.
3. Kim MJ, Park KG, Lee KM, Lee MK. Cilostazol improves endothelial function in hyperglycemia via activation of AdipoR1/SIRT1/AMPK signaling [Abstract 1587]. *Diabetes*. 2021;70(Suppl 1).
4. Tseng SY, Chang HY, Li YH, Chao TH. Effects of cilostazol on angiogenesis in diabetes through adiponectin/AdipoR1/Sirtuin1 signaling pathway. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(23):14839. <https://doi.org/10.3390/ijms232314839>.
5. Cha JJ, Cho JY, Lim S, et al. Effect of cilostazol on patients with diabetes who underwent endovascular treatment for peripheral artery disease. *Journal of the American Heart Association*. 2023;12(12):e027334. <https://doi.org/10.1161/JAHA.122.027334>.
6. 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):711-721.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2020.08.125>.
7. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, et al.; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral arterial diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *European Heart Journal*. 2018;39(9):763-816. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx095>.

8. Gerhard-Herman MD, Gornik HL, Barrett C, et al. 2016 AHA/ACC guideline on the management of patients with lower extremity peripheral artery disease: A report of the American Heart Association/American College of Cardiology Task Force on clinical practice guidelines. *Circulation*. 2017;135(12):e726-e779. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000470>.

9. Hingorani A, LaMuraglia GM, Henke P, et al. The management of diabetic foot: A clinical practice guideline by the Society for Vascular Surgery in collaboration with the American Podiatric Medical Association. *Journal of Vascular Surgery*. 2016;63(2 Suppl):3S-21S. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2015.10.003>.

10. de Franciscis S, Gallelli L, Battaglia L, et al. Cilostazol prevents foot ulcers in diabetic patients with peripheral vascular disease: A randomized trial. *International Wound Journal*. 2015;12(3):250-253. <https://doi.org/10.1111/iwj.12085>.

11. Canonico ME, Piccolo R, Avvedimento M, et al. Antithrombotic therapy in peripheral artery disease: Current evidence and future directions. *Journal of Cardiovascular Development and Disease*. 2023;10(4):164. <https://doi.org/10.3390/jcdd10040164>.

12. Tseng SY, Chao TH, Li YH, et al. Cilostazol improves high glucose-induced impaired angiogenesis in human endothelial progenitor cells and vascular endothelial cells as well as enhances vasculoangiogenesis in hyperglycemic mice via the AMPK pathway. *Journal of Vascular Surgery*. 2016;63(4):1051-1062.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2014.10.103>.

13. Musial DC, Ajita ME, Bomfim GHS. Benefits of cilostazol's effect on vascular and neuropathic complications caused by diabetes. *Medical Sciences*. 2025;13(1):1. <https://doi.org/10.3390/medsci13010001>.

14. Chiu HW, Shih CC, Huang HJ, et al. Cilostazol attenuates vascular inflammation via the regulation of TICAM1/IRF3 signaling pathway. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2025;189:118275.

15. Chang L-L, Wu Y-M, Wang H-C, et al. Cilostazol ameliorates motor dysfunction and Schwann cell impairment in streptozotocin-induced diabetic rats. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024;25(14):7847. <https://doi.org/10.3390/ijms25147847>.

16. Petrenko O, Badziukh S, Korsia V, et al. Topical application of autologous plasma-derived plasminogen accelerates healing of chronic foot ulcers in type 2 diabetes patients. *The International Journal of Lower Extremity Wounds*. 2024. Advance online publication. <https://doi.org/10.1177/15347346241256025>.

17. Kolosovych IV, Hanol IV. Hemocoagulation factors of hemorrhagic complications in acute pancreatitis. *Fiziologichnyi Zhurnal*. 2022;68(1):56-61. <https://doi.org/10.15407/fz68.01.056>.

18. Prystupuk M. The use of inhaled analgesic Umerox (methoxyflurane) in a surgical inpatient setting. *PRMD [Internet]*. 2025 Jun 17;8(1):15-20. Available from: <https://perioperative.org.ua/index.php/prtmdc/article/view/132>.

Отримано/Received 24.06.2025

Рецензовано/Revised 31.07.2025

Прийнято до друку/Accepted 10.08.2025 ■

Information about authors

Maksym Prystupuk, PhD, Associate Professor, Department Surgery 2, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine, e-mail: maksym.prystupuk@nmu.ua; maksym.prystupuk@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-7725-1498>

Yuliana Trembovetska, 6th year student, Medical faculty 1, Department surgery 2, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine, e-mail: trembovetska02@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0008-6530-1935>

Pavlo Chemedanov, PhD, Assistant Professor, Department Surgery 2, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine, e-mail: chepvick@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-0854-6898>
Dmytro Yakymiv, PhD student at the Department Surgery 2, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine, e-mail: dimayakimiv96@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0008-3305-0449>

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

M. Prystupiyuk, Yu. Trembovetska, P. Chemodanov, D. Yakymiv
Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Modern aspects of the comprehensive treatment of patients with the neuroischemic form of diabetic foot

Abstract. Background. The neuroischemic form of diabetic foot is characterized by combined damage to peripheral vessels and nerves, leading to chronic ulcers, pain syndrome, and a high risk of amputations. The search for additional methods to improve peripheral perfusion remains relevant. Cilostazol, a phosphodiesterase III inhibitor with vasodilatory and antiplatelet properties, has the potential to improve microcirculation and the course of neuropathy in diabetes mellitus. The purpose of the study was to evaluate the clinical efficacy of adding cilostazol to standard therapy in patients with neuroischemic form of diabetic foot syndrome, in particular the effect on pain syndrome, amputation rate, and risk of gastrointestinal bleeding. **Materials and methods.** An open randomized study was conducted involving 72 patients with type 2 diabetes mellitus and the neuroischemic form of diabetic foot. The study group ($n = 38$) received cilostazol 100 mg/day in addition to standard antiplatelet therapy, while the control group ($n = 34$) received standard therapy alone (acetylsalicylic acid combined with clopidogrel). The treatment duration was 6 months. Pain intensity was assessed using the Visual Analogue Scale, along with the frequency of minor and major lower limb amputations and ca-

ses of gastrointestinal bleeding. **Results.** The addition of cilostazol significantly relieved pain: in 2 months, 84.2 % of patients in the main group experienced pain reduction to ≤ 3 points on the Visual Analogue Scale without the need for additional analgesics, compared to only 11.76 % in the control group ($p < 0.001$). After 6 months, the proportion of patients who underwent minor amputations was significantly lower in the cilostazol group (7.89 vs. 32.35 %; $p = 0.018$). The frequency of major amputations did not differ (approximately 5 % in both groups). Cases of gastrointestinal bleeding were rare (5.26 vs. 5.88 %, $p > 0.05$). No significant adverse effects of cilostazol therapy were identified. **Conclusions.** In patients with the neuroischemic form of diabetic foot, the addition of cilostazol to standard therapy significantly reduces chronic pain and the need for minor amputations without increasing the risk of gastrointestinal bleeding. Cilostazol can be considered an effective and relatively safe agent in the comprehensive treatment of diabetic foot.

Keywords: diabetic foot syndrome; microcirculation; angioprotector; antiplatelet therapy; diabetes mellitus; neuroischemia; amputation; pain