

Zastosowanie cilostazolu w chromaniu przestankowym u chorych z przewlekłym niedokrwieniem kończyn dolnych

The use of cilostazol in intermittent claudication in patients with peripheral arterial disease

Paweł Wierzchowski, Arkadiusz Migdalski, Arkadiusz Jawień

Katedra i Klinika Chirurgii Naczyniowej i Angiologii Collegium Medicum w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu (Department of Vascular Surgery and Angiology Collegium Medicum in Bydgoszcz, Nicolaus Copernicus University in Toruń, Poland)

Streszczenie

Chromanie przestankowe jest najczęstszym objawem choroby tętnic obwodowych (PAD). Wydłużenie dystansu wolnego od bólu uzyskuje się poprzez leczenie chirurgiczne, endowaskularne oraz odpowiednią farmakoterapię. Inhibitory fosfodiesterazy III (PDE) są grupą leków, które wykazują bardzo silny efekt antyagregacyjny. Oprócz tego mają działanie wazodylatacyjne, hipolipemizujące i antyproliferacyjne, co sprawia, że są przedmiotem licznych publikacji naukowych. Cilostazol jest najlepiej zbadanym inhibitorem PDE. Choć niepozbawiony działań niepożądanych, lek ma udowodniony wpływ na wydłużenie dystansu chromania przestankowego. W porównaniu z placebo i pentoksyliną istotnie wpływa na maksymalny dystans chromania (MWD) i dystans wolny od bólu (PWD). Ponadto skutecznie zapobiega restenozie po leczeniu endowaskularnym naczyń wieńcowych i obwodowych. Cilostazol może być także alternatywą w przypadku zjawiska oporności na tradycyjne leki przeciwplateletkowe. W wytycznych TASC II rekomenduje się stosowanie 3–6-miesięcznej terapii cilostazolem w celu złagodzenia objawów chromania przestankowego. Leczenie wymaga monitorowania i weryfikacji specjalisty.

Słowa kluczowe: chromanie przestankowe, cilostazol, niedokrwienie kończyn, choroba tętnic obwodowych

Abstract

Intermittent claudication is the most frequent one symptom of peripheral arterial disease (PAD). Extending the distance free from pain is achieved by surgical treatment, endovascular and appropriate pharmacotherapy. Phosphodiesterase III (PDE) are a group of drugs that have a very strong anti-aggregation effect. In addition, they have vasodilator activity, lipid-lowering and anti-proliferative what makes them the subject of numerous scientific publications. Cilostazol is the best studied PDE inhibitor. Though not devoid of side effects the drug has been shown to influence the extension of claudication distance. Compared to the placebo and pentoxifylline significantly affect the maximum claudication distance (MWD) and pain-free distance (PWD). In addition, effectively prevents restenosis after endovascular treatment of coronary and peripheral vessels. Cilostazol may also be an alternative in the case of the development of resistance to conventional anti-platelet agents. TASC II guidelines recommend the use of 3–6 months treatment with cilostazol in alleviating the symptoms of intermittent claudication. Treatment for monitoring and verification requires specialist.

Key words: intermittent claudication, cilostazol, lower limb ischemia, peripheral arterial disease

Acta Angiol 2014; 20, 3: 101–105

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Arkadiusz Jawień
Katedra i Klinika Chirurgii Naczyniowej i Angiologii
Szpital Uniwersytecki nr 1 im. dr. A. Jurasza
Collegium Medicum UMK
ul. M. Skłodowskiej-Curie 9, 85–094 Bydgoszcz
e-mail: ajawien@cm.umk.pl

Choroba tętnic obwodowych (PAD, *peripheral artery disease*) rozwijająca się na podłożu miażdżycy objawia się chromaniem przestankowym z dystansem zależnym od stopnia zaawansowania zmian. Szacuje się, że typowe zmiany miażdżycowe charakterystyczne dla PAD występują u 20% osób populacji europejskiej powyżej 55. roku życia [1]. Chromanie jest najczęstszym objawem, występuje u około 25% chorych, ze wskaźnikiem pogorszenia wynoszącym 2–3% rocznie [2]. Współcześnie dostęp do leczenia endowaskularnego zmienia praktykę kliniczną. Coraz częściej do leczenia są kwalifikowani chorzy zarówno w początkowym stadium choroby, jak i ze znacznym stopniem jej zaawansowania, z licznymi chorobami towarzyszącymi. Zmienia się także farmakoterapia, zarówno przed leczeniem chirurgicznym, jak i po zabiegach endowaskularnych. Wydaje się, że leki przeciwplatekcyjne w monoterapii oraz w leczeniu skojarzonym nie wystarczają. Poszukuje się alternatywnych środków antyagregacyjnych, które w bezpieczny sposób wpłyną na wydłużenie dystansu chromania przestankowego oraz zapobiegą restenozie po angioplastyce. Zaowocowało to badaniami nad cilostazolem. Lek został zarejestrowany około 15 lat temu do leczenia chorych z objawami chromania przestankowego, a ze względu na właściwości przeciwplatekcyjne, antyproliferacyjne oraz efekt wazodylatacyjny przeżywa aktualnie renesans i wskazuje się coraz częściej na nowe możliwości jego zastosowania.

Kliniczne aspekty terapii PAD

Choroba tętnic obwodowych wiąże się z powstaniem uciążliwych dla pacjenta objawów. Progresywny charakter schorzenia determinuje postępowanie lecznicze, które w swym założeniu eliminuje jego objawy, ale też wpływa na spowolnienie postępu procesu chorobowego. Celami farmakoterapii są więc: redukcja zaawansowania miejscowego zmian miażdżycowych, łagodzenie objawów klinicznych, poprawa jakości życia chorego oraz doprowadzenie do zmniejszenia zachorowalności oraz śmiertelności z powodu incydentów sercowo-naczyniowych. Należy pamiętać, że chorzy z PAD to jedna z najliczniejszych grup pacjentów leczonych zachowawczo. Ryzyko powikłań na skutek interwencji zabiegowych determinuje postępowanie chirurgiczne w ściśle określonym stopniu zaawansowania klinicznego [3]. Pomimo podejmowanych wysiłków w terapii, ryzyko zgonów z powodu incydentów sercowo-naczyniowych u pacjentów z chromaniem przestankowym wynosi 20% w ciągu 5 lat od postawienia rozpoznania. Dlatego leczenie powinno obejmować wszystkie elementy prewencji wtórnej chorób sercowo-naczyniowych, w tym zaprzestanie palenia,

aktywność fizyczną, kontrolę ciśnienia tętniczego, leczenie przeciwplatekcyjne, konsultację dietetyczną, leczenie cukrzycy i hiperlipidemii [4]. Farmakoterapia jest więc składową całego procesu leczenia, a nie jego jedynym aspektem. Podkreśla się, że konieczna jest modyfikacja wszystkich czynników ryzyka, aby uzyskać optymalny rezultat leczenia. Zastosowanie nowych leków nie może eliminować wysiłków w promowaniu szeroko rozumianych zachowań prozdrowotnych.

Mechanizm działania i farmakokinetyka

Cilostazol jest inhibitorem fosfodiesterazy III (PDE, *phosphodiesterase*), metabolizowanym w wątrobie przez cytochrom CYP3A4 i w mniejszym stopniu przez CYP2C19. Posiada 2 aktywne metabolity: 3,4-dehydrocilostazol, który jest nawet 7-krotnie bardziej aktywny i odpowiada za około 50% jego biologicznej aktywności, oraz 4'-trans-hydroksy-cilostazol, który odpowiada za 20% aktywności leku. Cilostazol i metabolity są wydalane głównie z moczem (74%) oraz częściowo z kałem (20%). Czas półtrwania leku i metabolitów wynosi około 11–13 godzin [5]. Cilostazol *ex vivo* znacznie skuteczniej — bo 10–30 razy silniej — niż kwas acetylosalicylowy hamuje agregację płytek krwi [6]. Efekt przeciwplatekowy w przypadku cilostazolu wynika z hamowania degradacji cAMP i zwiększenia jego stężenia w płytkach krwi. Podobnie efekt wazodylatacyjny jest osiągany poprzez wzrost stężenia cAMP w ścianie naczynia [7]. W sposób nie do końca poznany cilostazol wpływa także na gospodarkę lipidów, zmniejszając stężenie triglicerydów, chylomikronów oraz lipoprotein o bardzo małej gęstości (VLDL, *very low-density lipoprotein*), co wzmacnia efekt antyagregacyjny. *In vitro* cilostazol hamuje proliferację komórek mięśni gładkich, co *in vivo* może dawać efekt przeciwmiażdżycowy [8]. Ponadto wpływa na zwiększenie stężenia tlenu azotu (NO, *nitric oxide*) poprzez aktywację śródbłonkowej NO-syntetazy (eNOS) [9, 10]. Agrawal i wsp. wykazali także efekt przeciwzapalny cilostazolu u chorych z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą [11].

Cilostazol w badaniach klinicznych

Poprawa wydolności, a więc i jakości życia wiąże się ze zwiększeniem maksymalnego dystansu chromania przestankowego (MWD, *maximal walking distance*) oraz dystansu chromania wolnego od bólu (PWD, *pain-free walking distance*). Cilostazol jest lekiem o najlepiej udokumentowanym korzystnym wpływie na redukcję objawów chromania przestankowego [3]. Thomson i wsp. przedstawili metaanalizę podsumowującą wyniki 8 badań randomizowanych (2702 chorych), w których porównywano wpływ cilostazolu na redukcję objawów

chromania przestankowego w porównaniu z placebo lub pentoksyfiliną [12]. Według zebranych przez autorów danych cilostazol w ciągu 12–24-tygodniowej terapii wydłużył MWD i PWD odpowiednio o 50% i 67%. Zwiększenie MWD wykazano w 6 spośród 8 analizowanych badań randomizowanych, a PWD w 5 z nich. Poprawa kliniczna była wyraźniejsza przy dłuższym okresie stosowania leku. Dawka 100 mg 2 razy na dobę była skuteczniejsza od dawki 50 mg. Efekt leczenia był podobny u kobiet i mężczyzn, wiek pacjenta oraz współistniejąca cukrzyca nie wpływały na skuteczność cilostazolu. Podawanie leku przez 24 tygodnie spowodowało obniżenie stężenia triglicerydów o 16% i zwiększenie stężenia lipoprotein o dużej gęstości (HDL, *high-density lipoprotein*) o 13%. Najczęstszymi objawami ubocznymi były bóle głowy, biegunka i zaburzenia rytmu serca. Z tego powodu udział w badaniu klinicznym przerwało 511 chorych. Wykazano także istotną poprawę jakości życia po zastosowaniu cilostazolu.

Podobnie Dawson i wsp. w 2 randomizowanych badaniach klinicznych, w grupie 81 i 698 chorych, wykazali istotne wydłużenie dystansu chromania po zastosowaniu cilostazolu w porównaniu z pentoksyfiliną i placebo [13, 14].

Także w innym badaniu randomizowanym przeprowadzonym w Wielkiej Brytanii i opublikowanym w 2009 roku udowodniono, że cilostazol korzystnie wpływa na wydłużenie dystansu chromania przestankowego. Po 6 tygodniach leczenia maksymalny dystans chromania wydłużył się o 77%, a po 24 miesiącach o 161%. Wydłużenie dystansu chromania było istotne w porównaniu z przyjmowanym placebo [15].

Kolejna metaanaliza podsumowująca wyniki 26 badań randomizowanych została opublikowana w 2011 roku. Oceniono, że naftidrofuryl i cilostazol w porównaniu z placebo istotnie wydłużają dystans chromania przestankowego. Zwrócono uwagę na stosunkowo krótkie czasy obserwacji w analizowanych badaniach. Zalecono dalszą obserwację chorych przyjmujących wymienione leki, między innymi z powodu ryzyka wystąpienia poważnych objawów ubocznych [16].

Istotny problem poruszyli Soga i wsp. w badaniu oceniającym wpływ cilostazolu na redukcję restenoz po leczeniu endowaskularnym w odcinku udowo-podkolanowym. Badanie kliniczne zostało zaprojektowane i przeprowadzone jako wieloośrodkowe i randomizowane. Chociaż włączono do niego niewielką liczbę chorych (80 badanych), wykazano zmniejszenie odsetka restenoz w grupie przyjmującej cilostazol [17]. Kontynuacją tego badania jest wieloośrodkowy projekt *The Sufficient Treatment of Peripheral Intervention by Cilostazol (STOP-IC)*, w którym wykazano korzystny

wpływ cilostazolu na zmniejszenie odsetka restenoz po implantacji stentów nitinolowych poniżej więzadła pachwinowego [18]. Do badania włączono 200 chorych, a stopień zwężenia oceniano w kontrolnej angiografii po 12-miesięcznej obserwacji. Podobne wnioski wyciągnęli ci sami autorzy w innym badaniu, oceniając odsetek restenoz na podstawie badania USG i pomiaru wskaźnika kostka–ramię (ABI, *ankle-brachial index*) [19].

Warner i wsp. w swej metaanalizie wykazali, że cilostazol w połączeniu z innym lekiem przeciwplateletowym może skutecznie zapobiegać restenozie i amputacjom po interwencji endowaskularnej u chorych z PVD (analiza 6 badań klinicznych, n = 1522) [20].

Podwójna terapia przeciwplateletowa w konwencjonalnym ujęciu obejmuje stosowanie kwasu acetylosalicylowego i kłopidogrelu. Oba te leki u części chorych charakteryzują się stosunkowo wysokim odsetkiem oporności. Dotyczy to zwłaszcza populacji azjatyckiej, u której obserwuje się hiperreaktywność płytek krwi stymulowanych leczeniem. Dlatego w takich przypadkach zaleca się stosowanie podwójnej dawki leku (zwłaszcza kłopidogrelu) u chorych poddawanych angioplastyce wieńcowej i u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym. W takich sytuacjach alternatywą wydaje się terapia trójlekowa [21]. Połączenie kwasu acetylosalicylowego, kłopidogrelu i cilostazolu u pacjentów z chorobą wieńcową wielonaczyniową może skutecznie zapobiegać zakrzepicy w stencie bez znaczącego wzrostu ryzyka krwawienia [22]. Odsetek restenoz naczyń wieńcowych po zastosowaniu terapii trójlekowej może być mniejszy nawet o 50% [23]. Również Park i wsp. porównywali terapię trójlekową (TAPT, *triple antiplatelet therapy*) i dwulekową przy podwójnej dawce kłopidogrelu (DDAT, *double-dose antiplatelet therapy*). Badanie przeprowadzono wśród 3755 chorych poddawanych angioplastyce wieńcowej. Choć okres obserwacji był bardzo krótki, wykazano, że TAPT może być równie skuteczna, co więcej — zaobserwowano tendencję przemawiającą za korzyściami ze stosowania TAPT, ale wymaga to dalszych badań [24]. Inni autorzy potwierdzają wysoką skuteczność przeciwplateletową terapii trójlekowej, ale nie potwierdzają korzyści z jej stosowania [25]. W krajach Unii Europejskiej nie zaleca się stosowania terapii trójlekowej.

Współczesne zastosowanie kliniczne

Cilostazol jest lekiem o działaniu dość dobrze udokumentowanym w wielu badaniach klinicznych. Wskazania do jego stosowania zostały precyzyjnie określone. Stosuje się go u chorych z chromaniem przestankowym w II okresie według Fontaine'a, w przypadku gdy modyfikacja stylu życia oraz inne metody leczenia nie

złagodziły w wystarczający sposób objawów chromania. W tej sytuacji, zgodnie z rekomendacją nr 15 wytycznych *Trans-Atlantic Inter-Society Consensus II* (TASC II), zaleca się w pierwszej kolejności farmakoterapię cilo-stazolem przez okres 3–6 miesięcy w celu zmniejszenia objawów chromania. Lek może być stosowany w połączeniu z kwasem acetylosalicylowym, natomiast nie jest zarejestrowany do stosowania w trójlekowej terapii przeciwplatekowej. Takie leczenie może zwiększać liczbę krwawień, natomiast sam cilostazol lub w połączeniu z jednym z leków przeciwplatekowych nie zwiększa ryzyka krwawienia. Optymistyczne są też wyniki badania *Cilostazol: A Study in Long-term Effects* (CASTLE), oceniającego wpływ długoterminowego stosowania cilostazolu na układ krążenia. Odsetek zgonów po 3 latach obserwacji był podobny w grupie stosującej lek i placebo (49 v. 52 chorych, grupa badana: n = 1439, badanie zakończono ze względu na dużą liczbę chorych przerywających przyjmowanie cilostazolu) [26]. W krajach nienależących do Unii Europejskiej lek można stosować u chorych po planowej angioplastyce wieńcowej w ramach prewencji zakrzepicy w stencie, natomiast jego stosowanie jest przeciwwskazane u chorych z ostrym zawałem serca (do 6 miesięcy od jego wystąpienia). Inne przeciwwskazania dotyczą chorych z niewydolnością krążenia, zaburzeniami rytmu serca oraz retinopatią cukrzycową. Cilostazol może mieć także zastosowanie u pacjentów z chorobą Buergera oraz neuropatią cukrzycową — w Polsce brak takiej rejestracji. Europejska Agencja Leków w 2013 roku zaleciła ograniczenie stosowania cilostazolu do ściśle określonych wskazań. Wydano zalecenie monitorowania terapii i jej oceny po 3 miesiącach stosowania leku. W sytuacji gdy nie jest zauważalna poprawa kliniczna, zaleca się przerwanie leczenia cilostazolem. Terapię powinni prowadzić lekarze z doświadczeniem w zakresie leczenia chorych z chromaniem przestankowym. Dawka leku powinna być modyfikowana w przypadku stosowania innych leków wpływających na cytochrom CYP3A4 i CYP2C19 (np. erytromycyna, omeprazol). Najczęstsze objawy uboczne po zastosowaniu leku to bóle głowy, nieprawidłowe stolce i biegunki, nieco rzadziej obserwowano tachyarytmie, bóle w klatce piersiowej, zawroty głowy, nudności i wymioty, zmiany skórne.

Podsumowanie

Cilostazol jako inhibitor fosfodiesterazy III ma działanie przeciwplatekowe, którego efekt wynika ze zwiększania stężenia cAMP w płytkach krwi. Wpływa na rozszerzenie naczyń, poprawia funkcję śródbłona, hamuje wzrost komórek mięśni gładkich naczyń,

hamuje rozrost błony wewnętrznej. Wydaje się, że dzięki temu wielozadaniowemu wpływowi zmniejsza ryzyko nawrotu zwężenia naczyń, przez co zmniejsza ryzyko wystąpienia niekorzystnego incydentu sercowo-naczyniowego. Dotyczy to zarówno chorych po zabiegach interwencyjnych w zakresie naczyń wieńcowych, jak i naprawczych w odcinku udowo-podkolanowym. Z dotychczasowych obserwacji wynika, że cilostazol nie zwiększa odsetka poważnych incydentów krwotocznych i posiada potencjał kardioprotekcyjny [27, 28]. Aktualnie jego głównym zastosowaniem jest łagodzenie objawów chromania przestankowego. Cilostazol jest rekomendowany w wytycznych TASC II jako jeden z dwóch leków pierwszoplanowych o najlepiej udokumentowanym naukowo działaniu w leczeniu chromania przestankowego. Dodatkowo wydaje się ciekawą alternatywą dla standardowych leków przeciwplatekowych.

Piśmiennictwo

1. Hankey GJ, Norman PE, Eikelboom JW (2006) Medical treatment of peripheral arterial disease. *JAMA*; 295: 547–553.
2. Schmieder FA, Comerota AJ (2001) Intermittent claudication: magnitude of the problem, patient evaluation, and therapeutic strategies. *Am J Cardiol*; 87: 3D–13D.
3. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR et al (2007) Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *Eur J Vasc End Surg*; 33 (suppl 1).
4. Steg PG, Bhatt DL, Wilson PW, D'Agostino Sr R, Ohman EM, Rother J et al. (2007) One-year cardiovascular event rates in outpatients with atherothrombosis. *JAMA*; 297: 1197–1206.
5. Bramer SL, Tata PNV, Mallikaarjun S (1997) Disposition of 14 C-cilostazol after single dose administration to healthy human subjects. *Phar Res*; 14 (suppl): S612.
6. Ikeda Y, Kikuchi M, Murakami H et al (1987) Comparison of the inhibitory effects of cilostazol, acetylsalicylic acid and ticlopidine on platelet functions ex vivo. Randomized, double-blind cross-over study. *Arzneimittelforschung*; 37: 563–566.
7. Chapman TM, Goa KL (2003) Cilostazol: a review of its use in intermittent claudication. *Am J Cardiovasc Drugs*; 3: 117–138.
8. Takahashi S, Oida K, Fujiwara R et al (1992) Effect of cilostazol, a cyclic AMP phosphodiesterase inhibitor, on the proliferation of rat aortic smooth muscle cells in culture. *J Cardiovasc Pharmacol*; 20: 900–906.
9. Hashimoto A, Miyakoda G, Hirose Y et al (2006) Activation of endothelial nitric oxide synthase by cilostazol via a cAMP/protein kinase A- and phosphatidylinositol 3-kinase/Akt-dependent mechanism. *Atherosclerosis*; 189: 350–357.
10. Hori A, Shibata R, Morisaki K, Murohara T, Komori K (2012) Cilostazol stimulates revascularisation in response to ischaemia via an eNOS-dependent mechanism. *Eur J Vasc Endovasc Surg*; 43: 62–65.

11. Agrawal NK, Maiti R, Dash D et al (2007) Cilostazol reduces inflammatory burden and oxidative stress in hypertensive type 2 diabetes mellitus patients. *Pharmacol Res*; 56: 118–123.
12. Thompson PD, Zimet R, Forbes WP, Zhang P (2002) Meta-analysis of results from eight randomized, placebo-controlled trials on the effect of cilostazol on patients with intermittent claudication. *Am J Cardiol*; 90: 1314–1319.
13. Dawson DL, Cutler BS, Meissner MH, Strandness DE Jr (1998) Cilostazol has beneficial effects in treatment of intermittent claudication: results from a multicenter, randomized, prospective, double-blind trial. *Circulation*; 98: 678–686.
14. Dawson DL, Cutler BS, Hiatt WR et al (2000) A comparison of cilostazol and pentoxifylline for treating intermittent claudication. *Am J Med*; 109: 523–530.
15. O'Donnell ME, Badger SA, Sharif MA et al (2009) The effects of cilostazol on exercise-induced ischaemia reperfusion injury in patients with peripheral arterial disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg*; 37: 326–335.
16. Squires H, Simpson E, Meng Y et al (2011) A systematic review and economic evaluation of cilostazol, naftidrofuryl oxalate, pentoxifylline and inositol nicotinate for the treatment of intermittent claudication in people with peripheral arterial disease. *Health Technol Assess*; 15: 1–210.
17. Soga Y, Yokoi H, Kawasaki T et al (2009) Efficacy of cilostazol after endovascular therapy for femoropopliteal artery disease in patients with intermittent claudication. *J Am Coll Cardiol*; 53: 48–53.
18. Iida O, Yokoi H, Soga Y et al; STOP-IC investigators (2013) Cilostazol reduces angiographic restenosis after endovascular therapy for femoropopliteal lesions in the Sufficient Treatment of Peripheral Intervention by Cilostazol study. *Circulation*; 127: 2307–2315.
19. Iida O, Nanto S, Uematsu M, Morozumi T, Kitakaze M, Nagata S (2008) Cilostazol reduces restenosis after endovascular therapy in patients with femoropopliteal lesions. *J Vasc Surg*; 48: 144–149.
20. Warner CJ, Greaves SW, Larson RJ et al (2014) Cilostazol is associated with improved outcomes after peripheral endovascular interventions. *J Vasc Surg*; 59: 1607–1614.
21. Jeong YH, Tantry US, Park Y et al (2012) Pharmacodynamic effect of cilostazol plus standard clopidogrel versus double-dose clopidogrel in patients with type 2 diabetes undergoing percutaneous coronary intervention. *Diabetes Care*; 35: 2194–2197.
22. Lee SW, Park SW, Kim YH et al, for the DECLARE-LONG II Study Investigators (2011) A randomized, double-blind, multicenter comparison study of triple antiplatelet therapy with dual antiplatelet therapy to reduce restenosis after drug-eluting stent implantation in long coronary lesions: results from the DECLARE-LONG II (Drug-Eluting Stenting Followed by Cilostazol Treatment Reduces Late Restenosis in Patients with Long Coronary Lesions) trial. *J Am Coll Cardiol*; 57: 1264–1270.
23. Jang JS, Jin HY, Seo JS et al (2012) A meta-analysis of randomized controlled trials appraising the efficacy and safety of cilostazol after coronary artery stent implantation. *Cardiology*; 122: 133–143.
24. Park KW, Kang S-H, Park JJ et al (2013) Adjunctive cilostazol versus double dose clopidogrel after drug-eluting stent implantation: the HOST-ASSURE randomized trial (Harmonizing Optimal Strategy for Treatment of Coronary Artery Stenosis–Safety & Effectiveness of Drug-Eluting Stents & Anti-platelet Regimen). *J Am Coll Cardiol Intv*; 6: 932–942.
25. Suh JW, Lee SP, Park KW et al (2011) Multicenter randomized trial evaluating the efficacy of cilostazol on ischemic vascular complications after drug-eluting stent implantation for coronary heart disease: results of the CLON-T (influence of Cilostazol-based triple antiplatelet therapy ON ischemic complication after drug-eluting stent implantation) trial. *J Am Coll Cardiol*; 57: 280–289.
26. Hiatt WR, Money SR, Brass EP (2008) Long-term safety of cilostazol in patients with peripheral artery disease: the CASTLE study (Cilostazol: A Study in Long-term Effects). *J Vasc Surg*; 47: 330–336.
27. Becker RW, Lusic E, Sohn RL, Kline RA (2005) Effects of cilostazol on human venous smooth muscle. *Ann Vasc Surg*; 19: 393–397.
28. Min PK, Jung JH, Ko YG, Choi D, Jang Y, Shim WH (2007) Effect of cilostazol on in-stent neointimal hyperplasia after coronary artery stenting: a quantitative coronary angiography and volumetric intravascular ultrasound study. *Circ J*; 71: 1685–1690.