

Cilostazol w leczeniu niedokrwienia kończyn dolnych

Cilostazol in the therapy of lower limb ischemia

Jerzy Chudek¹, Damian Ziąja²

¹Zakład Patofizjologii Katedry Patofizjologii, Wydziału Lekarskiego w Katowicach, Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach (Department of Pathophysiology, Silesian Medical University, Katowice, Poland)

²Zakład Fizjoterapii Katedry Fizjoterapii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego (Department of Physiotherapy, Silesian Medical University, Katowice, Poland)

Streszczenie

Cilostazol jest selektywnym, odwracalnym inhibitorem fosfodiesterazy typu 3, który hamuje agregację płytek oraz działa wazodylatacyjnie. Ze względu na swoje działanie lek ten jest stosowany w terapii objawowego, przewlekłego niedokrwienia kończyn dolnych. Lek jest stosowany na świecie od ponad 15 lat, jednak dotychczas nie był powszechnie dostępny w Polsce.

W randomizowanych badaniach klinicznych z zastosowaniem placebo wykazano, że lek ten stosowany w dawce 100 mg 2 razy dziennie wydłuża dystans chromania o średnio 30–40 metrów. Ponadto obserwacje kliniczne wskazują na potencjalne korzyści ze stosowania cilostazolu w krytycznym niedokrwieniu kończyn dolnych — mniejszą częstość amputacji i szybsze gojenie się owrzodzeń.

Stosowanie cilostazolu, podobnie jak kwasu acetylosalicylowego, zmniejsza ryzyko wystąpienia udaru mózgu, a u chorych po zabiegach wewnątrznaczyniowych (stentowania w odcinku udowo-podkolanowym) zmniejsza ryzyko zakrzepicy stentu i restenozy. Potencjalne korzyści ze stosowania cilostazolu łącznie z innymi lekami przeciwplateletowymi są kwestionowane i pozostają przedmiotem naukowych debat.

Ostatnio opublikowane wyniki badań wskazują na potencjalne korzyści związane ze zwolnieniem przebiegu choroby Alzheimera i obniżeniem ciśnienia w tętnicy płucnej wśród pacjentów leczonych preparatami cilostazolu.

Niniejszy artykuł stanowi podsumowanie aktualnej wiedzy dotyczącej stosowania cilostazolu i jego ograniczeń w leczeniu przewlekłego niedokrwienia kończyn dolnych z uwzględnieniem zaleceń Europejskiej Agencji Leków z 2013 roku.

Słowa kluczowe: cilostazol, przewlekłe niedokrwienie kończyn dolnych, miażdżyca kończyn dolnych, chromanie przestankowe

Chirurgia Polska 2014, 16, 1, 6–11

Abstract

Cilostazol is a selective, reversible inhibitor of phosphodiesterase type 3, which inhibits platelet aggregation and exerts a vasodilation effect. These therapeutic properties justified its use in the conservative treatment of chronic lower limb ischemia. Cilostazol is used worldwide for over 15 years, but has not been widely available in Poland.

Randomized clinical trials with placebo showed that the drug used at a dose of 100 mg twice daily increases the claudication distance of by an average of 30–40 meters. In addition, clinical observations indicate its potential benefits in patients with critical ischemia of the lower limbs, pointing out lower incidence of amputation and acceleration of ulcers healing.

The use of cilostazol, like aspirin, reduces the risk of stroke, and in patients after endovascular treatment (the femoro-popliteal stenting) reduces the risk of stent thrombosis and restenosis. The potential benefits of cilostazol in the combination with other antiplatelet agents are being questioned and remain subject to scientific debates.

Recently published studies indicate the potential benefits related to slowing progression of Alzheimer's disease and reduced pulmonary artery pressure in patients treated with cilostazol.

This article summarizes current knowledge on the use of cilostazol and its limitations in the treatment of chronic ischemia of the lower limbs, and presenting the recommendations of the European Medicines Agency issued in 2013.

Key words: cilostazol, chronic lower limb ischemia, atherosclerosis of the lower extremities, intermittent claudication

Polish Surgery 2014, 16, 1, 6–11

Wprowadzenie

Miażdżyca zarostowa kończyn dolnych jest chorobą postępującą, prowadzącą do zwężeń, a następnie niedrożności tętnicy udowej powierzchownej (w 70%), zwykle zlokalizowanej w jej środkowym odcinku — tak zwanym kanale przywodzicieli. U większości pacjentów blok udowo-podkolanowy kończy się ponad szparą stawu kolanowego, ale czasami obejmuje on trójkąt tętnicy podkolanowej. Rzadziej występuje niedrożność aortalno-biodrowa. Naczyniem zwykle niezmiennym miażdżycowo jest tętnica głęboka uda, która stanowi naturalne źródło krążenia obocznego i u części pacjentów w starszym wieku zapewnia zadawalający komfort życia. W następstwie niedrożności tętnicy udowej powierzchownej, podkolanowej i u części jej trójkąta rozwija się przewlekłe niedokrwienie kończyn dolnych objawiające się chromaniem przestankowym. Pacjenci zwykle zwracają uwagę na dyskomfort poruszania się, gdy objawy bólowe w obrębie goleni lub przy niedrożności aortalno-udowej w obrębie pośladków pojawiają się po przejściu około 400 m (odcinek między przystankami komunikacji, droga do sklepu, kościoła itp.). Dalszy postęp choroby prowadzi do skrócenia dystansu chromania, a następnie do pojawienia się bólów spoczynkowych i nocnych. Kolejnym etapem choroby, związanym z niewydolnością krążenia obocznego i zaburzeniami w mikrokrążeniu, są: krytyczne niedokrwienie i obwodowe zmiany martwicze.

Miażdżyca kończyn dolnych dotyka 6–18% Europejczyków w 55. roku życia, 20% w wieku 70 lat i aż 60% po 85 roku życia [1]. Dwukrotnie częściej chorują mężczyźni. Czynniki ryzyka, poza wiekiem i płcią, są: palenie tytoniu, cukrzyca, zaburzenia lipidowe i nadciśnienie tętnicze [1].

Natomiast objawowe przewlekłe niedokrwienie kończyn dolnych rozpoznawane na podstawie wartości wskaźnika kostka–ramię (ABI, *ankle-brachial index*) poniżej 0,9, występuje rzadziej: u 0,9% osób poniżej 50. roku życia, wzrastając do 6,7% w wieku 50–70 lat, by osiągnąć odsetek powyżej 14,5% po 70. roku życia [2].

Rozpoznanie przewlekłego niedokrwienia kończyn dolnych, poza zebraniem wywiadu i przeprowadzeniem starannego zbadania tętna obwodowego, wymaga oceny ABI i wykonania badania USG metodą duplex Doppler. Uzupełnieniem diagnostyki u chorych z dystansem chromania krótszym niż 200 m, wstępnie akceptujących podjęcie leczenia zabiegowego, jest wykonanie badania angio-CT (lub angio-MRI).

Po zdiagnozowaniu przewlekłego niedokrwienia kończyn dolnych klinicysta powinien zaplanować strategię leczenia, która obejmuje postępowanie zachowawcze oraz zabiegowe u chorych z dystansem chromania poniżej 200 m.

Postępowanie zachowawcze zawsze obejmuje modyfikację czynników ryzyka (zaprzestanie palenia tytoniu, leczenie otyłości, optymalizację leczenia cukrzycy, zaburzeń lipidowych, nadciśnienia tętniczego), wykonywanie ćwiczeń i regularny trening marszowy, stosowanie leków przeciwplatekcyjnych (głównie z powodu zwiększonego ryzyka sercowo-naczyniowego) i wydłużających dystans chromania przestankowego (cilostazol, pentoksyfilina). Rehabilitacja ruchowa, nie będąc metodą leczenia kontraktowaną przez NFZ w przewlekłym niedokrwieniu kończyn dolnych, często nie jest akceptowana przez pacjentów i nie jest stosowana, zwłaszcza we wczesnych stadiach choroby. U chorych z krytycznym niedokrwieniem w trakcie hospitalizacji stosowane są analogi prostaglandyn: iloprost lub alprostatyl (brak randomizowanych badań potwierdzających ich skuteczność), heparyny drobnocząsteczkowe lub sulodeksyd.

Postępowanie zabiegowe obejmuje metody endowaskularne (plastykę balonową z implantacją stentu naczyniowego lub bez niej), a jeśli z przyczyn technicznych nie jest możliwe ich przeprowadzenie, należy kwalifikować chorych do klasycznego leczenia operacyjnego z wszczepieniem pomostu naczyniowego. Elementem leczenia zabiegowego jest amputacja, której nie należy odwlekać przy istniejących wskazaniach do jej wykonania. Przed podjęciem decyzji o wykonaniu amputacji należy rozważyć wykonanie farmakologicznej lub operacyjnej sympatektomii lędźwiowej. U części chorych zabiegi te umożliwiają obniżenie poziomu amputacji z zachowaniem stawu kolanowego.

Planując strategię leczenia, należy uwzględnić nie tylko stopień zaawansowania choroby, ale również stan ogólny chorego, zaawansowanie chorób współistniejących, aktywność zawodową, wydolność fizyczną, stopień niesprawności i oczekiwania chorego.

Niniejsza praca omawia jedynie aspekt stosowania leków wydłużających dystans chromania przestankowego, ze szczególnym uwzględnieniem ostatnio wprowadzonych na rynek preparatów generycznych cilostazolu. Preparat oryginalny cilostazolu (Pletal®) nigdy w Polsce nie był powszechnie dostępny.

Działanie biologiczne cilostazolu

Cilostazol jest selektywnym, odwracalnym inhibitorem fosfodiesterazy typu 3. Zablokowanie aktywności tego enzymu powoduje zahamowanie hydrolizy cyklicznego 3',5'-adenozynomonofosforanu (cAMP) i cyklicznego 3',5'-guanozynomonofosforan (cGMP) w trombocytach, komórkach mięśni gładkich naczyń, komórkach śródbłonka i innych komórkach zawierających fosfodiesterazę typu 3 [3]. Efektem zahamowania rozkładu, głównie cAMP, jest zahamowanie aktywacji i agregacji trombocytów, hamowanie skurczu i proliferacji komórek gładkich mięśni naczyń i w konsekwencji zwiększenie przepływu krwi w kończynach dolnych [3].

Cilostazol hamuje agregację płytek mniej efektywnie od kwasu acetylosalicylowego czy klopidoogrelu. Po 2-tygodniowej monoterapii stwierdzono wydłużenie czasu krwawienia o 55% przy stosowaniu 325 mg kwasu acetylosalicylowego, o 137% przy stosowaniu 75 mg klopidoogrelu i 26% przy stosowaniu cilostazolu w dawce 100 mg 2 ×/dobę [4]. Największe wydłużenie czasu krwawienia obserwowano przy stosowaniu łącznie kwasu acetylosalicylowego i klopidoogrelu (o 305%), a dołączenie cilostazolu nie powodowało dalszego wydłużenia czasu krwawienia [4]. Przytoczone badanie wskazuje, że działanie przeciwplatek cilostazolu nie jest działaniem bardzo silnym, i nie może zastąpić leków przeciwplatekowych stosowanych w profilaktyce wtórnej epizodów sercowo-naczyniowych, jak również że łączenie cilostazolu z innymi lekami przeciwplatekowymi (podwójna terapia) jest bezpieczne. Ponadto wolno sądzić, że hamowanie agregacji płytek nie jest jedynym działaniem, które powoduje wydłużeniu dystansu chowania u chorych z przewlekłym niedokrwieniem kończyn dolnych leczonych cilostazolem.

Istotnym efektem działania cilostazolu jest nasilenie zależnej od śródbłonka wazodylatacji tętniczek prawdopodobnie w krążeniu obocznym, związanej z aktywacją śródbłonkowej syntazy tlenu azotu (eNOS) i nasileniem wydzielania przez endotelium tlenu azotu [5]. Zwiększenie wydzielania tlenu azotu ma również stymulować proces neoangiogenezy [6]. Działania te przekładają się na niewielką poprawę ABL, wykazaną jedynie w niektórych badaniach klinicznych u chorych z przewlekłym niedokrwieniem kończyn dolnych [7].

Ponadto cilostazol w badaniach doświadczalnych stymuluje proces śródbłonkowania stentów poprzez mobilizację komórek progenitorowych, hamuje proliferację miocytów ściany naczyniowej i powstawanie neointymy po zabiegach rewaskularyzacyjnych [8]. Wykazano również w modelu doświadczalnym korzystny wpływ cilostazolu na układ limfatyczny — stymulację przepływu limfatycznego [9].

Dodatkowo cilostazol wywiera korzystne działanie na profil lipidowy, prawdopodobnie zwiększając aktywność lipazy lipoproteinowej, powodując około 15% obniżenie stężenie triglicerydów i 10% wzrost stężenia frakcji HDL cholesterolu w surowicy [10], oraz zmniejsza nasilenie układowej reakcji zapalnej i stresu oksydacyjnego [11]. Działania te są korzystne u chorych z miażdżycą i mogą

przyczynić się do hamowania progresji miażdżycy, jak i przewlekłego niedokrwienia kończyn dolnych.

Farmakokinetyka i jej implikacje kliniczne

Cilostazol szybko wchłania się z przewodu pokarmowego, osiągając maksymalne stężenie we krwi po niespełna 3 godzinach. Wiąże się w 95–98% z białkami, głównie z albuminami. W procesie jego eliminacji uczestniczą izoenzymy układu cytochromu P450: głównie CYP3A4, a w mniejszym stopniu CYP2C19. Powstające metabolity (dehydro-cilostazol, monohydroksy-cilostazol) są wydalane z moczem. Część z nich wykazuje aktywność biologiczną [12]. Przewlekła choroba nerek, aż do stadium 4 (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) nie powoduje ryzyka kumulacji leku i jego metabolitów w organizmie. Ze względu na dominujący udział wątroby w eliminacji leku nie należy go stosować u pacjentów z marskością wątroby.

Zalecana dawka cilostazolu wynosi 100 mg 2 ×/dobę. Cilostazol należy przyjmować 30 minut przed śniadaniem oraz 30 minut przed wieczornym posiłkiem. Wykazano, że przyjmowanie cilostazolu z posiłkiem zwiększa maksymalne stężenie cilostazolu w osoczu, co może powodować większą częstość działań niepożądanych [13].

Do leków często stosowanych w praktyce klinicznej należą inhibitory pompy protonowej. Omeprazol, esomeprazol i lanzoprazol należą do leków silnie hamujących aktywność CYP2C19, powodujących zwolnienie metabolizmu cilostazolu [14]. Dlatego u chorych stale stosujących te leki zaleca się zmniejszenie dawki do 50 mg 2 ×/dobę.

Bezpieczeństwo leczenia

Do najczęstszych działań niepożądanych cilostazolu należą: bóle głowy i zaburzenia żołądkowo-jelitowe. Spośród raportowanych działań niepożądanych w badaniach nieinterwencyjnych największą grupę stanowią krwawienia (8% działań niepożądanych) oraz tachykardia i zaburzenia rytmu (5% działań niepożądanych) [15]. W przeprowadzonych badaniach klinicznych cilostazol nie zwiększał ryzyka udaru mózgu i zawału serca [16, 17]. Nie wykazano również, aby cilostazol zwiększał ryzyko wystąpienia niewydolności serca. Nie zmienia to faktu, że stosowanie tego leku jest przeciwwskazane w zastoinowej niewydolności serca, przy wydłużonym odstępie QTc oraz częstoskurczu komorowym, migotaniu komór lub wieloogniskowej ekstrasystolii komorowej w wywiadzie. Przeciwwskazaniem jest również niestabilna dławica piersiowa, przebyty w ostatnich 6 miesiącach zawał serca lub interwencja w obrębie naczyń wieńcowych w ostatnich 6 miesiącach [15]. Analizy retrospektywne wskazują na bezpieczeństwo stosowania cilostazolu również u chorych z zastoinową niewydolnością serca [18].

Ograniczenia te wynikają przede wszystkim z braku stosownych badań wskazujących na bezpieczeństwo stosowania cilostazolu w tych grupach chorych oraz złe doświadczenia związane ze stosowaniem innego inhibitora fosfodiesterazy typu 3 — milrinonu [19].

Skuteczność cilostazolu w badaniach klinicznych u chorych z przewlekłym niedokrwieniem kończyn dolnych

Chromanie przestankowe

W badaniach klinicznych u pacjentów z objawowym przewlekłym niedokrwieniem kończyn dolnych skuteczność cilostazolu określano na podstawie wydłużenia wolnego od bólu dystansu chromania. Wyniki 7 randomizowanych badań klinicznych z zastosowaniem placebo podsumowano w 2008 roku [20]. Czas obserwacji w podsumowanych badaniach obejmował okres 12–24 tygodni. Wyniki tej metaanalizy wskazują, że zastosowanie cilostazolu w dawce 100 mg 2 ×/dobę zwiększa dystans chromania o 31 (95% CI: od 21 do 41) metrów. Podobny efekt uzyskano stosując dawkę 50 mg 2 ×/dobę — wydłużenie dystansu chromania o 41 (95% CI: od –7 do 90) metrów. Ponadto przeprowadzona metaanaliza nie wykazała zwiększonego ryzyka występowania działań niepożądanych u pacjentów leczonych cilostazolem.

We wcześniej przeprowadzonej metaanalizie opartej na tych samych badaniach klinicznych obejmujących 2399 chorych oceniano względne, wyrażone procentowo względem wartości wyjściowej, wydłużenie dystansu chromania wolnego od bólu [21]. W grupie leczonej cilostazolem dystans chromania zwiększył się o 50% po 12 tygodniach i o 67% po 24 tygodniach leczenia. Natomiast w grupie otrzymującej placebo zwiększenie dystansu chromania było znacząco mniejsze (22% po 12 i 40% po 24 tyg.).

Rendell i wsp. wykazali podobną skuteczność cilostazolu u chorych z objawowym przewlekłym niedokrwieniem kończyn dolnych bez względu na współwystępowanie cukrzycy [22]. Ostatnio wykazano również, że cilostazol może zmniejszać ryzyko wystąpienia stopy cukrzycowej. W trwającej 16 miesięcy obserwacji chorych z cukrzycą i niedokrwieniem kończyn dolnych u 25% pacjentów leczonych przez 24 tygodnie cilostazolem i u 48% nieleczonych tym lekiem pojawiło się owrzodzenie stopy [23]. Wyniki tej obserwacji klinicznej wymagają potwierdzenia w badaniu randomizowanym.

Wydłużenie dystansu chromania jest już istotne po 4 tygodniach stosowania cilostazolu [24]. Jednak dopiero przy nieuzyskaniu poprawy w ciągu 3 miesięcy leczenie należy uznać za nieskuteczne i przerwać terapię [15]. Poprawy można oczekiwać u około 70% pacjentów systematycznie przyjmujących cilostazol [25].

Część badań wskazuje na zależność uzyskanej poprawy od zastosowanej dawki cilostazolu. Beebe i wsp. w wieloośrodkowym badaniu randomizowanym z udziałem 516 chorych z objawowym przewlekłym niedokrwieniem kończyn dolnych wykazali zwiększenie dystansu chromania o 51% (ze 132 do 199 m) przy stosowaniu dawki 50 mg 2 ×/dobę i o 99% (ze 130 do 259 m) przy stosowaniu dawki 100 mg 2 ×/dobę przez 24 tygodnie [24].

Należy podkreślić, że wszystkie analizy porównawcze wskazują na wyższą skuteczność cilostazolu w porównaniu z pentoksyfeliną w wydłużaniu dystansu chromania [21, 26]. Dlatego w konsensusie TASC II z 2007 roku nie

zaleca się stosowania pentoksyfilyny w przewlekłym niedokrwieniu kończyn dolnych [27].

W badaniach klinicznych wydłużenie dystansu chromania wiązało się również z poprawą jakości życia. Obserwowano zwłaszcza poprawę aspektów zdrowia fizycznego (*physical summary scores*), która była proporcjonalna do stopnia wydłużenia dystansu chromania ($r = 0,29$, $p < 0,001$) [28].

Krytyczne niedokrwienie kończyn dolnych

Wydaje się, że cilostazol zastosowany u chorych z krytycznym niedokrwieniem kończyn dolnych, zdyskwalifikowanych z leczenia rewaskularyzacyjnego, zmniejsza ryzyko amputacji kończy dolnych. Zastosowany u 23 chorych z krytycznym niedokrwieniem spowodował istotną poprawę kliniczną u 5 chorych. W ciągu przeciętnie 11,8 miesięcy w obserwowanej grupie zaistniała konieczność przeprowadzenia tylko jednej większej amputacji [29].

Ponadto rozpoczęcie terapii cilostazolem u chorych z owrzodzeniami niedokrwieniowymi kończyn dolnych, bez przeprowadzenia rewaskularyzacji wydaje się zwiększać szansę na ich zagojenie. W badaniu retrospektywnym, w grupie 82 pacjentów, prowadząc terapię cilostazolem średnio przez 278 dni, obserwowano 50-procentową szansę na wygojenie owrzodzeń bez przeprowadzenia zabiegu rewaskularyzacji, amputacji i przeszczepu skóry [30].

Wyniki tych obserwacji wymagają potwierdzenia w badaniach klinicznych.

Drożność stenów udowo-podkolanowych

Obecnie obowiązującym standardem w zapobieganiu wczesnej zakrzepicy po implantacji stentów metalowych w odcinku udowo-podkolanowym jest stosowanie podwójnej terapii przeciwplatekowej (kwas acetylosalicylowy z kłopidogrelem) co najmniej przez miesiąc. Natomiast w późniejszej profilaktyce zakrzepicy i restenozy zalecane jest stosowanie samego kwasu acetylosalicylowego. Podwójna terapia przeciwplatekowa oparta na kwasie acetylosalicylowym w połączeniu z kłopidogrelem nie okazała się bardziej skuteczna w zapobieganiu występowania restenozy [31]. Ostatnio opublikowano wyniki randomizowanego badania *Sufficient Treatment of Peripheral Intervention by Cilostazol* (STOP-IC), w którym jako drugi lek przeciwplatekowy zastosowano cilostazol [32]. W badaniu tym wykazano, że dołączenie cilostazolu do kwasu acetylosalicylowego po 12 miesiącach zmniejsza ryzyko potwierdzonej angiograficznie restenozy z 49 do 20% po implantacji długich stentów metalowych (12,8 ± 8,6 cm). Częstość występowania restenozy była również znacznie niższa niż w innych, wcześniej przeprowadzonych badaniach z implantacją długich stentów metalowych i stosowaniu kwasu acetylosalicylowego w profilaktyce zakrzepicy i restenozy (badanie VIENNA ABSOLUTE — 37% [33]).

Wyniki badania STOP-IC mogą mieć istotny wpływ na rekomendacje dotyczące profilaktyki restenozy u chorych po stentowaniu w odcinku udowo-podkolanowym, zwłaszcza u chorych z opornością na kłopidogrel, przenosząc doświadczenia nabyte przy stentowaniu tętnic wień-

cowych i szyjnych [34, 35]. Ponadto leczenie takie można rozważyć jako leczenie sekwencyjne po zakończeniu zalecanej miesięcznej terapii klopidogrelem oraz w przypadku występowania poważnych epizodów krwawień przy standardowej podwójnej terapii przeciwplatekowej.

Redukcja ryzyka mózgowo-naczyniowego

Chorzy z objawowym niedokrwieniem kończyn dolnych ze względu na wiek i stopień zaawansowania zmian miażdżycowych w krążeniu wieńcowym i mózgowym charakteryzują się bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Śmiertelność sercowo-naczyniowa jest znacznie wyższa niż częstość amputacji kończyn. Roczna śmiertelność od chwili rozpoznania przewlekłego niedokrwienia kończyn dolnych jest szacowana na 20%, a 5-letnie ryzyko amputacji na 2%. Natomiast w przypadku krytycznego niedokrwienia kończyn dolnych roczne ryzyko amputacji jest wyższe od ryzyka zgonu (45% v. 30%) [36].

W randomizowanych badaniach klinicznych nie wykazano, aby cilostazol wpływał na śmiertelność sercowo-naczyniową u pacjentów z chromaniem przestankowym. Jednak badana populacja (ok. 1400 chorych) była eksponowana na działanie leku stosunkowo krótko — nie dłużej niż 24 tygodnie [20]. Natomiast metaanalizy badań randomizowanych obejmujące również pacjentów po stentowaniu tętnic wieńcowych i z miażdżycą naczyń mózgowych wykazały, że cilostazol zmniejsza względem placebo ryzyko epizodu mózgowo-naczyniowego o 42%, lecz nie wpływa na ryzyko sercowo-naczyniowe [37]. A w porównaniu z kwasem acetylosalicylowym zmniejsza o 73% ryzyko udaru krwotocznego i o 28% ryzyko wystąpienia połączonych punktów końcowego (udar, zwał, zgon sercowo-naczyniowy), przy mniejszym ryzyku krwawienia z przewodu pokarmowego [38], i podobnej skuteczności wtórnej prewencji udaru mózgu [39]. Ponadto u chorych z udarami lakunarnymi cilostazol zmniejszał nasilenie objawów neurologicznych [40]. W chwili obecnej nie rozstrzygnięto jednoznacznie, czy cilostazol jest skuteczniejszy od kwasu acetylosalicylowego w zmniejszaniu ryzyka udaru mózgu. Przytoczone wyniki analiz wskazują jednak na potencjalną korzyść, jaką mogą odnieść chorzy z przewlekłym niedokrwieniem kończyn dolnych leczeni cilostazolem zamiast kwasu acetylosalicylowego. Trudniej odpowiedzieć na pytanie, jaki jest wpływ terapii dwulekowej (kwas acetylosalicylowy + cilostazol) na ryzyko mózgowo-naczyniowe przy niewątpliwie nieco większym ryzyku działań niepożądanych, w tym krwawień.

Inne potencjalne korzyści

Stosunkowo częstym problemem u chorych z przewlekłym niedokrwieniem kończyn dolnych są zespoły otępienne, w tym choroba Alzheimera. Istnieją pierwsze przesłanki kliniczne wskazujące na hamowanie postępu choroby Alzheimera u pacjentów leczonych nawet mniejszymi od standardowych dawkami cilostazolu (100 mg/dz.) [41]. Mechanizm tego działania jest związany ze stymulacją wydzielania metaloproteiny-10, enzymu trawiącego białko prekursorowe amyloidu β i zapobiegającemu jego odkładaniu w mózgu [42].

Pewne korzyści ze stosowania cilostazolu mogą odnieść pacjenci ze współistniejącym nadciśnieniem płucnym. Wykazano, że 6-miesięczne stosowanie cilostazolu u chorych z niewielkim lub umiarkowanym nadciśnieniem płucnym towarzyszącym przewlekłemu niedokrwieniu kończyn dolnych zmniejsza nadciśnienie płucne o 3 mm Hg [43].

Podsumowanie

Chromanie przestankowe jest dolegliwością, która powoduje podobne ograniczenie wydolności fizycznej jak klasa III zastoinowej niewydolności serca [44]. Związane z występowaniem chromania przestankowego ograniczenie sprawności funkcjonalnej utrudnia, a z czasem uniemożliwia zaspakajanie potrzeb codziennych i prowadzi do narastającej izolacji społecznej.

U znaczącego odsetka chorych leczenie interwencyjne nie może zostać wdrożone z powodu ogólnego stanu zdrowia i współistnienia wielu chorób. U tych chorych leczenie zachowawcze, wydłużające dystans chromania i w ten sposób poprawiające jakość życia ma szczególne znaczenie.

Zgodnie z przytoczonym konsensusem TASC II z 2007 cilostazol jest jedynym lekiem zalecanym w celu wydłużenia dystansu chromania. Stosowanie zgodne z zaleceniami Europejskiej Agencji Leków z 2013 roku umożliwi bezpieczne korzystanie z tego leku, minimalizując ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. Jednocześnie zalecenia uniemożliwiają stosowanie cilostazolu u chorych z zastoinową niewydolnością serca, wieloogniskową ekstrastolią komorową, tachyarytmiami serca w wywiadzie oraz w pierwszych miesiącach po przebyciu udaru mózgu i zawału serca.

Piśmiennictwo (References)

1. Bennett PC, Silverman S, Gill PS, Lip GY. Ethnicity and peripheral artery disease. *QJM* 2009; 102: 3–16.
2. Noszczyk W. Chirurgia tętnic. In: Szmidt J, Kuźdźał J, Gruca Z *et al.* (ed.) *Podstawy chirurgii. Medycyna Praktyczna* 2009: 1181–1281.
3. Reilly MP, Mohler ER 3rd. Cilostazol: treatment of intermittent claudication. *Ann Pharmacother.* 2001; 35: 48–56.
4. Wilhite DB, Comerota AJ, Schmieder FA, Throm RC, Gaughan JP, Rao AK. Managing PAD with multiple platelet inhibitors: the effect of combination therapy on bleeding time. *J Vasc Surg.* 2003; 38: 710–713.
5. Hashimoto A, Miyakoda G, Hirose Y, Mori T. Activation of endothelial nitric oxide synthase by cilostazol via a cAMP/protein kinase A- and phosphatidylinositol 3-kinase/Akt-dependent mechanism. *Atherosclerosis* 2006; 189: 350–357.
6. Hori A, Shibata R, Morisaki K, Murohara T, Komori K. Cilostazol stimulates revascularisation in response to ischaemia via an eNOS-dependent mechanism. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2012; 43: 62–65.
7. Money SR, Herd JA, Isaacsohn JL *et al.* Effect of cilostazol on walking distances in patients with intermittent claudication caused by peripheral vascular disease. *J Vasc Surg.* 1998; 27: 267–274.
8. Kawabe-Yako R, Ii M, Masuo O, Asahara T, Itakura T. Cilostazol activates function of bone marrow-derived endothelial progenitor cell for re-endothelialization in a carotid balloon injury model. *PLoS One* 2011; 6: e24646.

9. Kimura T, Hamazaki TS, Sugaya M *et al.* Cilostazol improves lymphatic function by inducing proliferation and stabilization of lymphatic endothelial cells. *J Dermatol Sci.* 2014; 74: 150–158.
10. Elam MB, Heckman J, Crouse JR *et al.* Effect of the novel antiplatelet agent cilostazol on plasma lipoproteins in patients with intermittent claudication. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1998; 18: 1942–1947.
11. Agrawal NK, Maiti R, Dash D, Pandey BL. Cilostazol reduces inflammatory burden and oxidative stress in hypertensive type 2 diabetes mellitus patients. *Pharmacol Res.* 2007; 56: 118–123.
12. Bramer SL, Forbes WP, Mallikaarjun S. Cilostazol pharmacokinetics after single and multiple oral doses in healthy males and patients with intermittent claudication resulting from peripheral arterial disease. *Clin Pharmacokinet.* 1999; 37 (Suppl. 2): 1–11.
13. Lee D, Lim LA, Jang SB *et al.* Pharmacokinetic comparison of sustained- and immediate-release oral formulations of cilostazol in healthy Korean subjects: a randomized, open-label, 3-part, sequential, 2-period, crossover, single-dose, food-effect, and multiple-dose study. *Clin Ther.* 2011; 33: 2038–2053.
14. Suri A, Bramer SL. Effect of omeprazole on the metabolism of cilostazol. *Clin Pharmacokinet.* 1999; 37 (Suppl. 2): 53–59.
15. European Medicines Agency recommends restricting use of cilostazol-containing medicines. EMA/98571/2013. 22 marca 2013. <http://www.ema.europa.eu>
16. Pratt CM. Analysis of the cilostazol safety database. *Am J Cardiol.* 2001; 87: 28D–33D.
17. Hiatt WR, Money SR, Brass EP. Long-term safety of cilostazol in patients with peripheral artery disease: the CASTLE study (Cilostazol: A Study in Long-term Effects). *J Vasc Surg.* 2008; 47: 330–336.
18. Leeper NJ, Bauer-Mehren A, Iyer SV, Lependu P, Olson C, Shah NH. Practice-based evidence: profiling the safety of cilostazol by text-mining of clinical notes. *PLoS One* 2013; 8: e63499.
19. Smith AH, Owen J, Borgman KY, Fish FA, Kannankeril PJ. Relation of milrinone after surgery for congenital heart disease to significant postoperative tachyarrhythmias. *Am J Cardiol.* 2011; 108: 1620–1624.
20. Robless P, Mikhailidis DP, Stansby GP. Cilostazol for peripheral arterial disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008; 1: CD003748.
21. Thompson PD, Zimet R, Forbes WP, Zhang P. Meta-analysis of results from eight randomized, placebo-controlled trials on the effect of cilostazol on patients with intermittent claudication. *Am J Cardiol.* 2002; 90: 1314–1319.
22. Rendell M, Cariski AT, Hittel N, Zhang P. Cilostazol treatment of claudication in diabetic patients. *Curr Med Res Opin.* 2002; 18: 479–487.
23. de Franciscis S, Gallelli L, Battaglia L *et al.* Cilostazol prevents foot ulcers in diabetic patients with peripheral vascular disease. *Int Wound J.* 2013 [Epub ahead of print].
24. Beebe HG, Dawson DL, Cutler BS *et al.* A new pharmacological treatment for intermittent claudication: results of a randomized, multicenter trial. *Arch Intern Med.* 1999; 159: 2041–2050.
25. Lee C, Nelson PR. Effect of cilostazol prescribed in a pragmatic treatment program for intermittent claudication. *Vasc Endovascular Surg.* 2014; 48: 224–229.
26. Stevens JW, Simpson E, Harnan S *et al.* Systematic review of the efficacy of cilostazol, naftidrofuryl oxalate and pentoxifylline for the treatment of intermittent claudication. *Br J Surg.* 2012; 99: 1630–1638.
27. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FG. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *J Vasc Surg.* 2007; 45 (Suppl. S): S5–S67.
28. Regensteiner JG, Ware JE Jr, McCarthy WJ *et al.* Effect of cilostazol on treadmill walking, community-based walking ability, and health-related quality of life in patients with intermittent claudication due to peripheral arterial disease: meta-analysis of six randomized controlled trials. *J Am Geriatr Soc.* 2002; 50: 1939–1946.
29. Shalhoub J, Davies AH, Franklin IJ. Cilostazol may improve outcome in critical limb ischemia. *Int Angiol.* 2009; 28: 363–366.
30. Resnick KA, Gordon IL. Effects of cilostazol on arterial wound healing: a retrospective analysis. 2014; 28: 1513–1521.
31. Robertson L, Ghouri MA, Kovacs F. Antiplatelet and anticoagulant drugs for prevention of restenosis/reocclusion following peripheral endovascular treatment. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; 8: CD002071.
32. Iida O, Yokoi H, Soga Y *et al.* Cilostazol reduces angiographic restenosis after endovascular therapy for femoropopliteal lesions in the Sufficient Treatment of Peripheral Intervention by Cilostazol study. *Circulation* 2013; 127: 2307–2315.
33. Schillinger M, Sabeti S, Loewe C *et al.* Balloon angioplasty versus implantation of nitinol stents in the superficial femoral artery. *N Engl J Med.* 2006; 354: 1879–1888.
34. Ha SJ, Kim SJ, Hwang SJ *et al.* Effect of cilostazol addition or clopidogrel doubling on platelet function profiles in diabetic patients undergoing a percutaneous coronary intervention. *Coron Artery Dis.* 2013; 24: 690–697.
35. Nakagawa I, Wada T, Park HS *et al.* Platelet inhibition by adjunctive cilostazol suppresses the frequency of cerebral ischemic lesions after carotid artery stenting in patients with carotid artery stenosis. *J Vasc Surg.* 2014; 59: 761–767.
36. Davies MG. Critical limb ischemia: epidemiology. *Methodist Debaque Cardiovasc J.* 2012; 8: 10–14.
37. Uchiyama S, Demaerschalk BM, Goto S *et al.* Stroke prevention by cilostazol in patients with atherothrombosis: meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2009; 18: 482–490.
38. Dinicolantonio JJ, Lavie CJ, Fares H *et al.* Meta-analysis of cilostazol versus aspirin for the secondary prevention of stroke. *Am J Cardiol.* 2013; 112: 1230–1234.
39. Qian Y, Bi Q. Systematic study of cilostazol on secondary stroke prevention: a meta-analysis. *Eur J Med Res.* 2013; 18: 53.
40. Nakase T, Sasaki M, Suzuki A. The effect of acute medication with cilostazol, an anti-platelet drug, on the outcome of small vessel brain infarction. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2014; 23: 1409–1415.
41. Sakurai H, Hanyu H, Sato T *et al.* Effects of cilostazol on cognition and regional cerebral blood flow in patients with Alzheimer's disease and cerebrovascular disease: a pilot study. *Geriatr Gerontol Int.* 2013; 13: 90–97.
42. Lee HR, Shin HK, Park SY *et al.* Cilostazol suppresses β -amyloid production by activating a disintegrin and metalloproteinase 10 via the upregulation of SIRT1-coupled retinoic acid receptor- β . *J Neurosci Res.* 2014; 92: 1581–1590.
43. Sahin M, Alizade E, Pala S *et al.* The effect of cilostazol on right heart function and pulmonary pressure. *Cardiovasc Ther.* 2013; 3: e88–e93.
44. Hiatt WR. Medical treatment of peripheral arterial disease and claudication. *N Engl J Med.* 2001; 344: 1608–1621.

Adres do korespondencji (Address for correspondence):

Prof. dr hab. n. med. Jerzy Chudek
Katedra Patofizjologii
ul. Medyków 18, 40–752 Katowice
tel./faks.: 32 252–60–91
e-mail: chj@poczta.fm

Praca wpłynęła do Redakcji: 2.10.2014 r.