

Cilostazol v léčbě ischemické choroby dolních končetin

doc. MUDr. Dalibor Musil, Ph.D.

I. interní klinika – kardiologická LF a FN Olomouc

Cilostazol je vazodilatans s protidestičkovými, vazodilatačními a metabolickými účinky. Spolu s pohybovou aktivitou se uplatňuje v léčbě intermitentních kladikací, klasických klinických projevů chronické končetinové ischemie. V doporučeních odborných společností je uváděn na prvním místě jako lék volby. Zatímco vliv cilostazolu na kladikace hodnotí řada studií, jeho možnosti při ovlivnění individuálního kardiovaskulárního a cerebrovaskulárního rizika jsou stále ještě nedocenené.

Klíčová slova: antiagregace, trombocyty, vazodilatace, intermitentní kladikace, kritická končetinová ischemie, prevence CMP.

Cilostazol in treating lower limb ischaemia

Cilostazol is a vasodilator with antiplatelet and metabolic properties. In addition to physical activity, it is used in the treatment of intermittent claudications, i. e. classic clinical signs of chronic limb ischaemia. Professional societies' guidelines list it as the first drug of choice. While the effect of cilostazol on claudications has been evaluated in a number of studies, its options for affecting the individual cardiovascular and cerebrovascular risks still remain unappreciated.

Key words: antiaggregation, thrombocytes, vasodilation, intermittent claudications, critical limb ischaemia, stroke prevention.

Úvod

Cilostazol, derivát chinolinonu, je inhibitor fosfodiesterázy III A s **protidestičkovými, vazodilatačními a metabolickými účinky**. Selektivní inhibicí izoenzymu fosfodiesterázy III A zpomaluje biodegradaci cyklických nukleotidů (cAMP, cGMP), stabilizuje tím membránu krevních destiček a snižuje jejich odpověď na aktivizační podněty obnaženého subendoteliálního kolagenu, trombinu, tromboxanu A₂, ADP, PAF (platelet activating factor), epinefrinu a kyseliny arachidonové (1). **Blokuje tak primární (reverzibilní) agregaci trombocytů**, která slouží k zacílování stále se tvořících skulin v endotelu a malých defektů v cirkulaci. Kromě toho v krevním oběhu cilostazol velmi účinně snižuje počet trombocytů aktivovaných poškozeným endotelem a na rozdíl od kyseliny acetylsalicylové brání okluzi tepenného řečiště **také blokádu sekundární (ireverzibilní) agregace krevních destiček**, spojenou

s degranulací při zacelování významnějších defektů.

Významný vazodilatační efekt se uplatňuje jednak zvyšováním koncentrace cyklických nukleotidů ve tkáních inhibicí izoenzymu fosfodiesterázy III A a současně paralelní blokádu transmembránového transportéru ENT-1, nikoliv přímým působením na kontraktilní bílkoviny ve stěně cév.

Cilostazol a ischemická choroba dolních končetin

Ischemická choroba dolních končetin (ICHDK) vzniká při částečném nebo úplném uzavěru jedné nebo více tepen přívádějících do končetiny krev, nejčastěji v důsledku aterosklerózy a aterotrombózy. Výsledkem je snížené zásobení tkání krví, tedy ischemie (nedokrvění). Klinické projevy ischemie způsobuje především nedostatek kyslíku, ale také snížené zásobení živinami, dalšími lát-

kami a hromadění odpadních metabolických produktů.

U většiny pacientů se ICHDK klinicky nijak neprojevuje, onemocnění je asymptomatické. Pouze asi 10–35 % osob s aterosklerózou končetinových tepen si stěžuje na náma-hové bolesti, křeče nebo výraznou svalovou únavu (2). Tyto symptomy jsou vždy vázané na fyzickou aktivitu, nejčastěji chůzi, a lokalizované v různých částech postižené končetiny nebo v lýždích. V klidu potíže během několika minut zcela mizí. Před zastavením se snaží pacient bolestivé končetině ulevovat, proto pokulhává, mluvíme o **intermitentních kladikacích** (občasném kulhání). Vzdálenost, kterou nemocný ujde, než začne kulhat a posléze se zcela zastaví, je často velmi krátká, dosahuje jen několik desítek či stovek metrů, omezuje pacienta v běžných činnostech a výrazně proto zhoršuje kvalitu jeho života. Tehdy nemocný většinou vyhledá lékaře.

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: doc. MUDr. Dalibor Musil, Ph.D., musil.dalibor@gmail.com

I. interní klinika – kardiologická LF a FN Olomouc

I. P. Pavlova 6, 779 00 Olomouc

Převzato z: Klin Farmakol Farm 2017; 31(1): 37–39

Článek přijat redakcí: 15. 2. 2017

Článek přijat k publikaci: 12. 4. 2017

Tab. 1. Srovnání cilostazolu s placebem při prodlužování klaudikační vzdálenosti – metaanalýza 8 dvojitě slepých, randomizovaných studií (upraveno podle Bedenise, 2014)

	Prodloužení průměrné iniciální klaudikační vzdálenosti (IKV)	Prodloužení průměrné absolutní klaudikační vzdálenosti (AKV)
Cilostazol 2 × 50 mg	+19,89 m 95 % CI = 9,44–30,34 m p = 0,0002	+32,04 m 95 % CI = 14,17–49,83 m p = 0,0004
Cilostazol 2 × 100 mg	+31,41 m 95 % CI = 22,38–40,45 m p < 0,0001	+43,12 m 95 % CI = 18,28–67,96 m p = 0,0007

Iniciální klaudikační vzdálenost (IKV) – vzdálenost, kterou ujde pacient na pohyblivém pásu, než se v dolní končetině objeví ischemické bolesti.

Absolutní klaudikační vzdálenost (AKV) – vzdálenost, kterou ujde pacient na pohyblivém pásu, než se musí pro ischemické bolesti v dolní končetině zastavit.

Tab. 2. Srovnání účinnosti cilostazolu a pentoxifylinu ve dvojitě slepé, randomizované, placebem kontrolované, multicentrické studii (upraveno podle Dawsona a kol., 2000)

	Prodloužení průměrné absolutní klaudikační vzdálenosti
Cilostazol 2 × 100 mg (n = 227)	+107 m (+54 %)
Pentoxifylin 3 × 400 mg (n = 232)	+64 m (+30 %)
Placebo (n = 239)	+65 m (+34 %)

Tab. 3. Cilostazol v sekundární prevenci ischemické CMP – aspirinem kontrolovaná, dvojitě slepá, randomizovaná, noninferiorní studie (Cilostazol Stroke Prevention Study II, 2010) (upraveno podle Uchiyami a kol. 2010)

	Roční incidence jakékoliv CMP	Roční incidence hemoragické CMP nebo závažného krvácení
Cilostazol 200 mg/den	2,76 %	0,77 %
Aspirin 81 mg/den	3,71 %	1,77 %
RRR	25,7 %; p = 0,0357	54,2 %; p = 0,0004

RRR = snížení relativního rizika (pokles rizika ve srovnání s aspirinem)

Nejzávažnějším projevem aterosklerózy končetinových tepen je **kritická končetinová ischemie** s chronickými, ischemickými, klidovými, nejčastěji nočními bolestmi končetin, a/nebo ischemickými defekty (vřed, gangréna). Touto formou trpí pouze asi 1–2 % všech osob s ICHDK (2).

V léčbě klaudikací, těchto klasických klinických projevů končetinové ischemie, se obvykle s úspěchem kombinuje pohybová léčba a podávání vazodilatačních látek. Pacient kuřák by samozřejmě ihned měl zanechat kouření. Další rizikové faktory aterosklerózy (diabetes mellitus, arteriální hypertenze, hypercholesterolemie) je třeba ovlivnit účinnou farmakoterapií.

Z vazodilatancií by měla být dána přednost cilostazolu, který je v doporučeních odborných společností uváděn na prvním místě jako lék volby intermitentních klaudikací, případně můžeme použít naftidrofuryl. U obou těchto molekul máme důkazy o klinické účinnosti. V rámci farmakoterapie ICHDK se v současnosti řídíme zejména doporučením TASC II (Trans

Atlantic Inter-Society Consensus Document on Management of Peripheral Arterial Disease) z roku 2007 a evropskými doporučeními (gui-

delines ESC pro léčbu periferní aterosklerózy) z roku 2011. **V dokumentu TASC II se uvádí, že ve specifické farmakoterapii nemocných s klaudikacemi jsou účinné a prověřené pouze dva léky – cilostazol a naftidrofuryl (3).**

Primárními cíli léčby pacientů s kritickou končetinovou ischemií je úleva od ischemické bolesti, případně vyhojení (neuro)ischemických defektů, dále prevence amputací, zlepšení fyzické výkonnosti a kvality života, v neposlední řadě prevence kardiovaskulární mortality. **Základem léčby je zde endovaskulární nebo chirurgická revaskularizace,** která kromě kardiovaskulární mortality účinně řeší všechny uvedené léčebné cíle. Cilostazol není u těchto pacientů indikován. Klidové ischemické bolesti lze nejlépe ovlivnit revaskularizací. U pacientů, kde není z nějakého důvodu proveditelná, se podávají opiáty, acetaminofen/paracetamol nebo nesteroidní antiflogistika (3).

Cilostazol v klinických studiích

Na cilostazol je většinou nahlíženo jednostranně jako na účinné vazodilatans, proto jsou publikované studie z větší části zaměřené na jeho vliv při prodlužování klaudikačního

intervalu. Prací sledujících ovlivnění mortality a kardiovaskulárních příhod u pacientů s intermitentními klaudikacemi nebo také bez klinických projevů ICHDK je nesrovnatelně méně.

Účinnost léku u symptomatické ICHDK s klaudikacemi byla potvrzená studiemi a metaanalýzami studií, které srovnávaly cilostazol s placebem (3, 4) (Tab. 1) a pentoxifylinem (8) (Tab. 2). Výsledky ukázaly, že čistým benefitem cilostazolu oproti placebo bylo zvýšení výkonnosti na běžícím pásu prodloužením klaudikačního intervalu o 50 až 70 m v závislosti na typu použitého běhátka. Přestože se bolesti hlavy, palpitace a průjmy objevovaly častěji u pacientů léčených cilostazolem, bylo jeho dlouhodobé podávání, podle standardizovaných dotazníků (WIQ, SF-36), spojené s významným zlepšením kvality života (3, 8).

Je důležité mít na paměti, že ateroskleróza končetinových tepen nepředstavuje benignější typ postižení ve srovnání s koronární nebo mozkovou aterosklerózou.

Čím závažnější je končetinová ischemie, tím horší je přežití. U klaudikujících pacientů je uváděná 30% pětiletá kumulativní mortalita. Ve většině případů (asi 70 %) se jedná o kardiovaskulární příčinu smrti. Na tento aspekt ICHDK se někdy zapomíná. Zatímco vlivu cilostazolu na klaudikace si všímá mnoho studií, ovlivnění individuálního kardiovaskulárního a cerebrovaskulárního rizika sledovalo pouze několik prací. Bezesporu nejvýznamnější jsou dvě japonské studie – CSPS (Cilostazol Stroke Prevention Study) a CSPS II (5, 6).

Placebem kontrolovaná, multicentrická, dvojitě slepá studie CSPS u 1 052 pacientů po prodělané ischemické CMP ukázala pozitivní vliv cilostazolu 200 mg/den v prevenci recidivy CMP. V léčené skupině došlo ve srovnání s placebem k významnému snížení relativního rizika recidivy mozkového infarktu o 41,7 % (95 % CI = 10,3–62,9 %) (5).

Studie CSPS II randomizovala 2 672 pacientů po nekardioembolické ischemické CMP, buď k užívání cilostazolu 200 mg/den, nebo aspirinu 81 mg/den po dobu 1 až 5 let (průměrně 20 měsíců). Primárním výstupem byla jakákoliv CMP, bezpečnostním hlediskem hemoragická CMP a hospitalizace pro závažné krvácení (6). V prevenci ischemické CMP byl cilostazol ve srovnání s aspirinem účinnější a zároveň výrazně bezpečnější (Tab. 3). V obou

studiích byl lék dobře snášený, bez závažnějších vedlejších účinků.

Léčba cilostazolem bývá někdy spojená s bolestmi hlavy, palpitacemi, průjmy, poruchami stolice, otoky kolem kotníků a závratěmi. Nebyl pozorován zvýšený výskyt krvácení. Celková analýza bezpečnostního profilu u 2 702 pacientů ukázala, že výskyt závažných kardiovaskulárních příhod, celkové a kardiovaskulární mortality byl srovnatelný s placebem (7).

Závěr

Cilostazol u pacientů s ICHDK významně prodlužuje klaudikační interval a je proto lékem volby ve stadiu intermitentních klaudikací. Představuje účinnou symptomatickou léčbu klinicky manifestní aterosklerózy končetinových tepen. Vedlejší nežádoucí účinky jsou většinou mírné a během léčby ustupují. Doposud nemáme dostatek informací o tom, zda cilostazol u pacientů se symptomatickou nebo asymptomatickou ICHDK snižuje

celkovou mortalitu a výskyt kardiovaskulárních a cerebrovaskulárních příhod.

Je velmi důležité, aby farmakoterapie a úprava životního stylu u pacientů s ICHDK byla zaměřená na kardiovaskulární rizikové faktory a doprovodná onemocnění tak, abychom účinně předcházeli cévním příhodám (akutní infarkt myokardu, CMP) spojeným s aterosklerózou, které jsou zde hlavní příčinou morbidity a mortality.

LITERATURA

1. Karetová D, Bultas J. Cilostazol. *Remedia* 2014; 441–449.
2. Rooke TW, Hirsch AT, Misra S, et al. 2011 ACC/AHA focused update of the Guidelines for the management of patients with peripheral artery disease (updating the 2005 guidelines). *Circulation* 2011; 124: 2020–2045.
3. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, et al. Inter-society consensus for the management of peripheral arterial disease (TASC II). *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007; 33: S1–S70.
4. Bedenis R, Stewart M, Cleanthis S, et al. Cilostazol for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Oct 31; (10): CD003748. doi: 10.1002/14651858.CD003748.pub4.
5. Gotoh F, Hideo T, Shunsaku H, et al. Cilostazol stroke prevention study: a placebo-controlled double-blind trial for secondary prevention of cerebral infarction. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2000; 9: 147–157.
6. Uchiyama S. Results of the Cilostazol Stroke Prevention Study II (CSPS II): a randomized controlled trial for the comparison of cilostazol and aspirin in stroke patients. *Rinsho Shinkeigaku* 2010; 50: 832–834.
7. Prat C. Analysis of the cilostazol safety database. *Am J Cardiol* 2001; 87: 28D–33D.
8. Dawson DL, Cutler BS, Hiatt WR, et al. A comparison of cilostazol and pentoxifylline for treating intermittent claudication. *Am J Med* 2000; 109: 523–530.