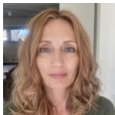




# Efektivita cilostazolu pri prevencii cerebrovaskulárnych príhod

Autori:



doc. MUDr. **Mária Rašiová**, PhD.

Klinika Angiológie VÚSCH a.s., IV. interná klinika UNL. Pasteura, Košice

Európska medicínska agentúra od roku 2013 odporúča cilostazol u pacientov s intermitentnými klaudikáciami, ktorých symptómy pretrvávajú po ukončení fajčenia a napriek modifikácii životného štýlu. Európska kardiologická spoločnosť pre liečbu klaudikácií odporúča statín (trieda IA odporúčaní) (2).

Kým v západných krajinách sa cilostazol používa pri klaudikáciách pri periférnom artériovom ochorení dolných končatín (PAO DK), v krajinách Ázie a Pacifiku sa využíva na prevenciu cievnej mozgovej príhody (CMP). Je súčasťou Čínskych odporúčaní pre sekundárnu prevenciu ischemickej cievnej mozgovej príhody (iCMP) a tranzitórneho ischemického ataku (TIA), Kórejských klinických odporúčaní pre CMP, Japonských odporúčaní pre manažment CMP a aj odporúčaní v iných východných odborných spoločnostiach (3).

## Efektivita cilostazolu z hľadiska rekurencie CMP

V systémovom prehľade a metaanalýze zahŕňajúcej 20 randomizovaných kontrolných štúdií (n=10 505 pacientov) sledujúcich výskyt rekurentnej CMP bol pri liečbe cilostazolom zaznamenaný pokles výskytu rekurentnej CMP o 39%, iCMP o 32%, hemoragickej CMP o 57%, pokles výskytu závažných nežiaducich kardiovaskulárnych (KV) udalostí o 34%, pokles výskytu smrti o 36% pri porovnaní s kontrolou, pri prítomnosti aj pri absencii liečby aspirínom a aj pri priamom porovnaní s aspirínom (pre porovnanie s clopidogrelom boli údaje limitované) (4). Najväčší benefit bol zaznamenaný pri liečbe cilostazolom zahájenej dva a viac týždňov po CMP a pri dĺžke podávania cilostazolu minimálne 6 mesiacov. Podobné výsledky v rámci sekundárnej prevencii CMP boli demonštrované aj v metaanalýze Tan (3). Obe štúdie referovali pri liečbe cilostazolom menší výskyt systémového krvácania alebo veľkých hemoragických udalostí. Najsilnejšou limitáciou vyššie spomenutých metaanalýz je **ázijské etnikum** zastúpené v štúdiách zahrnutých v metaanalýzach.

Cilostazol špecificky inhibuje fosfodiesterázu III, čím blokuje degradáciu cAMP, ktorá je lokalizovaná hlavne v trombocytoch, kardiomyocytoch, vaskulárnych hladkosvalových bunkách, obličkách a pečeni. Zvýšené intracelulárne koncentrácie cAMP sú spojené s **antiagregačným účinkom cilostazolu, ktorý sa zdá byť silnejšie vyjadrený u pacientov s diabetes mellitus 2. typu (DM2)**. Inzulínová rezistencia u diabetických pacientov je spojená s nízkymi intracelulárnymi hladinami cAMP, čo by vysvetľovalo nielen vyššie riziko trombózy u pacientov s DM2, ale aj efektívnosť cilostazolu kombinovaného s protidoštičkovým farmakom (5).

## Účinnosť a kardiovaskulárna bezpečnosť cilostazolu u pacientov bielej rasy s diabetes mellitus 2. typu

Do štúdie DORIC (Diabetic Artery Obstruction: Is it Possible to Reduce Ischemic Events with Cilostazol?) boli zaradení muži a ženy  $\geq 50$  rokov s DM2 a s intermitentnými klaudikáciami alebo pokojovou bolesťou (Fontaine II - III štádium), ktorí pred zaradením do štúdie boli minimálne šesť mesiacov liečení clopidogrelom (75 mg/deň). V jednom ramene štúdie boli pacienti liečení monoterapiou clopidogrelom bez placebového cilostazolu ( $n=391$ ) v druhom ramene pacienti s clopidogrelom užívali cilostazol 100 mg dvakrát denne ( $n=403$ ), pričom prvých 15 dní užívali cilostazol 50 mg dvakrát denne. Sledoval sa kompozitný výsledok pozostávajúci z akútnej iCMP, TIA, akútneho infarktu myokardu a smrti z KV príčin, taktiež aj členkovo-ramenný index a bezbolestná klaudikačná vzdialenosť.

Stredná dĺžka sledovania bola 27 mesiacov (minimum 18 mesiacov, maximum 36 mesiacov). **Výskyt sledovaných ischemických udalostí a smrti z KV príčin bol o viac ako 50% nižší u pacientov liečených kombináciou cilostazol a clopidogrel** v porovnaní s monoterapiou clopidogrelom (HR 0,47, 95% CI 0,25 - 0,87,  $p=0,016$ ). **Kombinovaná liečba clopidogrelom a cilostazolom bola spojená so významnou redukciou výskytu iCMP/TIA** (HR 0,38, 95%CI 0,15 - 0,98,  $p=0,046$ ), **zlepšením ABI** (rozdiel v RABI 0,18 vs. 0,07 pri monoterapii clopidogrelom; rozdiel v LABI 0,17 vs. 0,06 pri monoterapii clopidogrelom) **a predĺžením bezbolestného klaudikačného intervalu** (107,7 metrov vs. 47,7 metrov pri monoterapii clopidogrelom) (6).

**Riziko krvácania pri kombinácii cilostazol a clopidogrel bolo podobné ako riziko pri monoterapii clopidogrelom** (HR 1,08; 95%CI 0,58 - 2,02;  $p=0,809$ ), čo je konzistentné s výsledkami iných štúdií, ktoré nerefekujú vyššie riziko krvácania u pacientov s monoterapiou cilostazolom, cilostazolom kombinovaným s iným antiagregačne pôsobiacim liekom, alebo cilostazolom s dvoma antiagregačne pôsobiacimi liekmi (6).

Výskyt bolestí hlavy, palpitácií, tachykardie, závratov, gastrointestinálnych ťažkostí (hlavne hnačiek) bol v skupine liečenej cilostazolom a clopidogrelom vyšší v porovnaní s placebom, aspirínom, alebo clopidogrelom, avšak bol nižší v porovnaní s inými štúdiami sledujúcimi cilostazol, čo autori dávajú do súvislosti s úvodne nižšími dávkami cilostazolu (6).

K pleiotropným účinkom cilostazolu patrí jeho vazodilatačný, protizápalový, antiproliferačný efekt s redukciou neointimálnej proliferácie a inhibíciou proliferácie vaskulárnych hladkosvalových buniek. Má priaznivé pôsobenie na lipidové spektrum, endotel-protéktívny účinok a pozitívne neuroprotektívne pôsobenie. S prihliadnutím na skutočnosť, že liečba inými inhibítormi fosfodiesterázy III (napr. milrinon) bola asociovaná so zvýšenou mortalitou u pacientov so srdcovým zlyhaním (NYHA III a IV) je cilostazol pri kongestívnom srdcovom zlyhaní kontraindikovaný (5).

V Slovenskej republike je liečba je cilostazolom pri rešpektovaní jeho kontraindikácií indikovaná na liečbu intermitentných klaudikácií v prípadoch, keď naftidrofuryl bol neúčinný, kontraindikovaný alebo pre nežiaduci účinok nie je možné v liečbe pokračovať. Prehodnotenie prínosu liečby je potrebné vždy

po 3 mesiacoch, ak k zlepšeniu príznakov nedôjde, nie je ďalšia liečba cilostazolom hrazená zdravotnou poisťovňou.

## Záver

Liečba cilostazolom v kombinácii s clopidogrelom u pacientov bielej rasy liečených na DM 2. typu a zároveň PAODK v štádiu klaudikácií a pokojových bolestí bola spojená s redukciou výskytu ischemickej CMP/TIA, nižším výskytom akútnych ischemických udalostí (akútna ischemická CMP/TIA, akútny infarkt myokardu), smrťou z kardiovaskulárnych príčin, s predĺžením klaudikačného intervalu a so zlepšením členkovo-ramenného indexu v porovnaní s monoterapiou clopidogrelom. Na definitívne potvrdenie kardiovaskulárneho benefitu cilostazolu v neázijskom etniku sú potrebné ďalšie štúdie.

## Literatúra

1. Gerhard-Herman MD, Gornik HL, Barrett C, Barshes NR, Corriere MA, Drachman DE, et al. 2016 AHA/ACC Guideline on the Management of Patients With Lower Extremity Peripheral Artery Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2017;135(12):e686-e725.
2. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, Björck M, Brodmann M, Cohnert T; 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): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries. *Eur Heart J*. 2018;39(9):763-816.
3. Tan CH, Wu AG, Sia C, Leow A, Chan B, Sharma VK et al. Cilostazol for secondary stroke prevention: systematic review and meta-analysis. *Stroke and Vascular neurology*. 2021; doi: 10.1136/svn-2020.000737.
4. McHutchison C, Blair GW, Appleton JP, Chappell FM, Doubal F, et al. Cilostazol for Secondary Prevention of Stroke and Cognitive Decline: Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke*. 2020;51(8):2374-2385.
5. Kherallah RY, Khawaja M, Olson M, Angiolillo D, Birnbaum Y. Cilostazol: a Review of Basic Mechanisms and Clinical Uses. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2021 doi: 10.1007/s10557-021-07187-x.
6. Kalantzi, K., Tentolouris, N., Melidonis, A. J., Papadaki, S., Peroulis, M., et al. Efficacy and Safety of Adjunctive Cilostazol to Clopidogrel-Treated Diabetic Patients With Symptomatic Lower Extremity Artery Disease in the Prevention of Ischemic Vascular Events. *Journal of the American Heart Association*, 2021;10(1):e018184.