

Цилостазол у терапії захворювання периферичних артерій: позиція міжнародних настанов і дані сучасних систематичних оглядів

На захворювання периферичних артерій (ЗПА) страждає приблизно 240 млн людей у всьому світі [1]. ЗПА асоціюється з високим ризиком серйозних серцево-судинних подій (МАСЕ) і серйозних ішемічних подій на нижніх кінцівках (МАЛЕ), що визначає його як «орфанну епідемію». Однак незважаючи на це ЗПА досі залишається недооціненою патологією з недостатнім рівнем діагностування та лікування.

Ключові слова: захворювання периферичних артерій, переміжна кульгавість, ендovasкулярна терапія, реваскуляризація, цилостазол.

Лікувальні стратегії ЗПА та роль цилостазолу

Оптимальна медикаментозна терапія ЗПА спрямована на зменшення ризику МАСЕ і МАЛЕ та покращення симптомів у пацієнтів із переміжною кульгавістю (ПК) [2]. Серед терапевтичних опцій, які рекомендовані для всіх пацієнтів, виділяють такі [3]:

- модифікація способу життя та фізичні вправи;
- відмова від тютюнопаління (поведінкові та фармакологічні стратегії);
- досягнення цільових значень артеріального тиску з переважним застосуванням інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту;
- зниження рівня ліпопротеїнів низької щільності за допомогою статинів ± езетімібу та/або інгібіторів пропротеїнової конвертази субтилізину-кексинового типу 9 (PCSK9);
- антитромбоцитарна монотерапія (симптоматична) із переважним застосуванням інгібіторів P2Y₁₂-рецепторів.

Для симптоматичних пацієнтів із ПК рекомендованою лікувальною стратегією є виконання фізичних вправ під наглядом медичних працівників, а в разі неможливості або неефективності тренування ходьбою доцільно призначати цилостазол.

Цилостазол специфічно пригнічує фермент фосфодіестеразу 3-го типу (ФДЕ-3), завдяки чому реалізується його інгібує дія на активність тромбоцитів, судинорозширювальний, гіполіпідемічний і нейропротективний ефекти, антипроліферативна активність, а також захист від ішемічно-реперфузійного ушкодження [4] (рисунк). На відміну від ацетилсаліцилової кислоти (АСК) антитромбоцитарна активність цилостазолу здійснюється внутрішньоклітинним шляхом, тоді як підвищене ендотеліальне продукування оксиду азоту діє як міорелаксант на гладком'язові клітини судинної стінки [5].

Окрім вищезазначених властивостей цилостазол чинить плейотропну біохімічну дію, демонструючи сприятливі клінічні результати при інших атеросклеротичних судинних захворюваннях, зокрема коронарних і церебральних артерій [4]. Цилостазол був схвалений для лікування пацієнтів із ЗПА та ПК спочатку в Японії у 1980 році, пізніше — у США та Великій Британії у 1999 та 2001 роках відповідно й, нарешті, в Італії у 2008 році. Наразі цилостазол, як правило, призначають у дозі 50–100 мг двічі на день пацієнтам із ЗПА і ПК [6–8].

Цилостазол у лікуванні пацієнтів із ЗПА та ПК: огляд міжнародних настанов

Цилостазол рекомендований європейськими та американськими настановами для полегшення симптомів ЗПА, зокрема для збільшення дистанції безболісної ходьби у пацієнтів із ПК (клас рекомендацій I, рівень доказовості B). У 2005 році вперше був опублікований гайдлайн Трансатлантичний консенсус (TransAtlantic Inter-Society Consensus — TASC) заключив, що курс цилостазолу тривалістю від 3 до 6 міс має бути стратегією першої лінії для полегшення симптомів ПК, оскільки препарат достовірно покращує ефективність виконання вправ на біговій доріжці та якість життя [10]. Експерти Європейського товариства кардіологів (ESC, 2012) дійшли висновку, що

цилостазол є найбільш доказовим препаратом з точки зору збільшення дистанції ходьби при ПК [11]. Оновлена настанова ACC/AHA (2016) також містила дані щодо ефективності цилостазолу в полегшенні симптомів ПК [12]. Нарешті, у гайдлайні Європейського товариства судинної медицини (ESVM, 2019) зазначено, що цилостазол може бути корисним для покращення дистанції ходьби у пацієнтів із ПК та має бути розглянутий при лікуванні ЗПА [13]. Настанова ESVM передбачає, що цилостазол слід призначати пацієнтам із суттєво зниженою якістю життя та обмеженим, неможливим або неефективним тренуванням ходьбою (клас рекомендацій I, рівень доказовості B). Лікування цилостазолом слід припинити, якщо симптоми не покращуються через 3 міс [13]. За висновками авторів рекомендацій та міжнародних експертів, цилостазол покращує дистанцію ходьби в пацієнтів із ПК середнього й важкого ступенів, які не відповідають на лікувальну фізкультуру та не є кандидатами для проведення судинних хірургічних або ендovasкулярних втручань.

Як покращити результати ендovasкулярної терапії при ЗПА та зменшити ризик рестенозу?

Удосконалення технології ендovasкулярного стентування дозволило усунути обмеження, пов'язані зі звичайною черезшкірною транслюмінальною балонною ангіопластикою (ЧТБА) у пацієнтів із ЗПА нижніх кінцівок, такі як еластична віддача, залишковий стеноз і дисекція, що обмежує кровотік [14]. Проте значна частина пацієнтів із ЗПА, яким проводиться стентування, потребують повторних втручань через рестеноз у стенті (in-stent restenosis), який особливо часто зустрічається при тривалих і складних ураженнях [15]. Так, протягом першого року лікування рестеноз виникає у 18–40% пацієнтів, яким проводили стентування у стегново-підколінному сегменті [16]. За повідомленнями Mwipatayi et al. (2008) і Krankenberg et al. (2007), первинна прохідність стента після ЧТБА становила 45% протягом першого року при використанні нітінолових металевих стентів (BNS), а щорічна частота рестенозу складала від 20 до 50% [17, 18]. Хоча використання стентів із медикаментозним покриттям (DES) допомагало покращити результати ендovasкулярної терапії (ЕВТ), пов'язані з артеріальною прохідністю, рестеноз залишається значною проблемою. Тому пошук оптимальної стратегії запобігання негативних наслідків ЕВТ є провідним напрямом роботи вчених і практикуючих лікарів в усьому світі.

Чимало клінічних досліджень оцінювали фармакологічні ефекти цилостазолу для профілактики рестенозів, вказуючи на потенційний вплив діючої речовини на повторну ендотелізацію, опосередковану фактором росту

гепатоцитів і клітинами-попередниками ендотелію, а також на пригнічення проліферації гладком'язових клітин й адгезії лейкоцитів до ендотелію, що зумовлює протизапальну дію препарату [19]. Це свідчить про потенційну ефективність цилостазолу в запобіганні рестенозу та сприянні позитивним довгостроковим результатам реваскуляризаційних втручань.

У рандомізованому клінічному дослідженні (РКД) Iida et al. (2008) пацієнти після перенесеного ЕВТ із приводу ураження стегново-підколінного сегмента отримували цилостазол (200 мг/добу) або тиклопідин (200 мг/добу) на додаток до АСК (100 мг/добу). Було встановлено, що у групі цилостазолу частота рестенозу, ампутації та смерті була значно нижчою порівняно з групою похідного тієнопіридинів (p=0,013) [20].

Пізніше автори виявили (Iida et al., 2013), що цилостазол зменшував рестеноз після ЧТБА у пацієнтів із ураженнями стегново-підколінного сегмента: частота рестенозу становила 20% у групі цилостазолу порівняно із 49% у групі АСК через 12 міс лікування (p=0,0001) [21]. Крім того, у групі цилостазолу була зареєстрована значно вища 12-місячна виживаність (83% проти 71%, p=0,02), хоча частота серцево-судинних подій була зівставною в обох групах. Результати дослідження свідчать, що цилостазол як перша лінія антиагрегантної терапії є ефективною стратегією для зниження частоти рестенозу в пацієнтів, які перенесли ЕВТ із приводу ураження стегново-підколінного сегмента. Крім того, цилостазол має додатковий сприятливий вплив на еластичність артерій, симптоматику ЗПА та якість життя.

За даними Robertson et al. (2012), лікування цилостазолом призводило до статистично меншої кількості повторних оклюзій через рік після ЕВТ порівняно з тиклопідидом [22]. У 2014 році Warner et al. проаналізували 6 досліджень за участю майже 1,5 тис. пацієнтів, які отримували цилостазол та антитромбоцитарну терапію (АТТ) порівняно зі стандартною АТТ після ЕВТ [23]. Результати аналізу показали, що додавання цилостазолу суттєво зменшувало частоту рестенозу під час спостереження протягом 18–37 міс та необхідність реваскуляризації цільового ураження (РЦУ), покращувало показник виживаності без ампутації, а також сприяло збереженню кінцівки.

Ретроспективне дослідження Neel et al., проведене у Сполучених Штатах за участю майже 23 тис. пацієнтів із ЗПА, яким було виконано ЕВТ, довело переваги цилостазолу щодо зменшення випадків ампутацій [24]: їх частота впродовж одного року становила 14,8% у групі цилостазолу проти 24% у контрольній групі. Ці результати були підтверджені також у пацієнтів із супутніми захворюваннями, зокрема з цукровим діабетом та нирковою недостатністю.

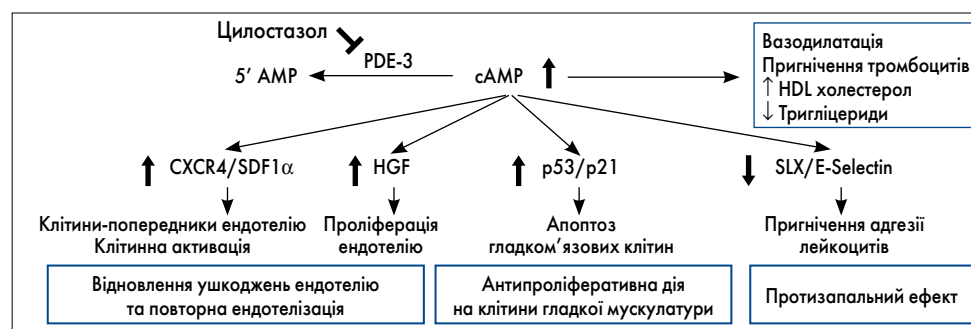


Рис. Механізм дії та фармакологічні ефекти цилостазолу [1]

Примітка: PDE-3 — фосфодіестераза 3; AMP — аденозинмонофосфат; PDE — фосфодіестераза; cAMP — циклічний аденозинмонофосфат; CXCR4 — хемокіновий рецептор 4-го типу; HDL — ліпопротеїни високої щільності; HGF — фактор росту гепатоцитів; SDF1α — фактор 1α, отриманий зі стромальних клітин; SLX — кластер диференціювання 15s або Sialil-LewisX.

Нещодавній метааналіз Ifthikhar et al. (2016), який включав 24 дослідження, встановив, що пацієнти у групі цилостазолу мали кращі показники прохідності стента та нижчу частоту пострестенозу [25].

Аналогічних висновків щодо ефективності цилостазолу в запобіганні рестенозу при ЕВТ із приводу ураження стегново-підколінного сегмента дійшли Tomoi et al. (2017): через 2 роки показник рестенозу був значно нижчим у групі цилостазолу порівняно з контрольною групою (48,6% проти 32,4%, p=0,047) [26]. Цього ж року були опубліковані дані річного спостереження 399 пацієнтів, які отримували терапію АСК і похідним тієнопіридину із цилостазолом або без нього [27]. У даному випадку рестеноз визначався як рецидив стенозу діаметром 50% або за коефіцієнтом пікової систолічної швидкості кровотоку >2,4, оцінених за допомогою ангіографії або ультразвукового дослідження відповідно. Автори з'ясували, що випадки рестенозу реструєвалися у 1,54 рази рідше при додаванні цилостазолу до комбінації АСК і похідного тієнопіридину.

У 2019 році були опубліковані дані метааналізу Megaly et al., який включав три РКД та п'ять обсерваційних досліджень за участю 3846 пацієнтів. Висновки 12-місячного спостереження показали, що цилостазол був пов'язаний із вищою первинною прохідністю стента, нижчим ризиком РЦУ та ампутації [28].

У 2021 році Desai et al. встановили роль цилостазолу в терапії, призначеній у 3136 пацієнтів із критичною ішемією нижніх кінцівок. Цей метааналіз порівнював ефекти цилостазолу та стандартної АТТ щодо показників виживаності без ампутації та шансів збереження кінцівок, а також результати, пов'язані з артеріальною прохідністю (рестеноз, відсутність необхідності у РЦУ та повторна реваскуляризація) [29]. Автори дійшли висновку, що додавання цилостазолу сприяло зменшенню частоти всіх негативних наслідків, пов'язаних з артеріальною прохідністю, і покращенню показника збереження кінцівок. Цилостазол зменшував необхідність у РЦУ (відносний ризик [ВР] 1,35; 95% довірчий інтервал [ДІ] 1,21–1,53) без різниці у показнику смерті від усіх причин протягом дворічного періоду спостереження.

Ефективність цилостазолу в пацієнтів із прогресуючою ЗПА (критичною ішемією нижніх кінцівок) була доведена також в умовах реальної клінічної практики [30]. Результати багатопрофільного когортного дослідження RIVALUTANDO (De Donato et al., 2021) за участю пацієнтів, яким проводилася відкрита, ендovasкулярна або гібридна реваскуляризація нижніх кінцівок, показали, що включення цилостазолу до терапії є значним фактором зменшення випадків рестенозу та ампутації. Частота МАСЕ і МАЛЕ, оцінена через 30 днів після операції, при застосуванні цилостазолу становила 3,1% і 2,1% відповідно; показник загальної виживаності, оціненої через один рік, становив 88,8%, виживаності без ампутації — 86,6%, первинної прохідності стента — 70,5%, а відсутності МАЛЕ — 62,5%. Багатофакторний аналіз показав, що куріння, ниркова недостатність, V стадія гострої та хронічної ішемії нижніх кінцівок за Рутерфордом і термінальна стадія ЗПА є значущими факторами ампутації, тому включення цилостазолу до терапії ЗПА може врятувати пацієнтів від втрати кінцівок та покращити якість життя.

Сучасні дані щодо ефективності цилостазолу: систематичні огляди вчених із Японії, США, Китаю та Греції

Оскільки рестеноз і пізня оклюзія залишаються значною проблемою ЕВТ при ЗПА, учені продовжують спрямовувати зусилля на пошук дієвих засобів для зменшення ризиків цих наслідків. Так, результати ZERO study (Miura et al., 2022) довели високу ефективність цилостазолу щодо покращення

прохідності як DES, так і BNS через 12 міс у пацієнтів з ураженням поверхневої стегнової артерії, ПК та болем у спокої, яким було проведено ЕВТ [31]. У цьому проспективному дослідженні були зібрані дані з восьми серцево-судинних центрів, які порівнювали з даними дослідження DEBATE SFA, де пацієнтів випадковим чином розподіляли на групи BNS, BNS із цилостазолом або DES. Дванадцятимісячні показники прохідності стента у групах BNS, BNS із цилостазолом, DES і DES із цилостазолом становили 77,6%, 93,1%, 82,8% і 94,2% відповідно ($p=0,007$). У групі DES із цилостазолом показник прохідності стента у дрібних судинах був статистично вищим порівняно з групою DES без цилостазолу (100,0% проти 83,4%, $p=0,023$).

Однчасне застосування DES при ураженнях стегново-підколінного сегмента в поєднанні з цилостазолом потенційно призводить до синергічного ефекту, знижуючи ризик рестенозу. За даними Tan et al. (2024), цей терапевтичний підхід не пов'язаний із підвищеним ризиком великих кровотеч або смерті від усіх причин, що робить цилостазол препаратом вибору для покращення пізніх результатів ЕВТ при ЗПА [32].

Грунтуючись на отриманих доказах, експерти підсумували, що додавання цілостазолу до АТТ може значно покращувати первинну прохідність стента, зменшуючи частоту рестенозу, повторної ревааскуляризації, повторної оклюзії судини та серйозних несприятливих подій на нижніх кінцівках [32].

У 2024 році були представлені дані систематичного огляду, до якого увійшли 26 наукових робіт (5 РКД та 21 обсерваційне дослідження) [33]. У проаналізованих РКД імовірність рестенозу та РЦУ була нижчою в пацієнтів, які отримували цилостазол (відношення шансів [ВШ] 0,28; 95% ДІ 0,18-0,43 та ВШ 0,35; 95% ДІ 0,22-0,65 відповідно). За висновками авторів, періопераційне застосування цилостазолу зменшувало імовірність рестенозу та РЦУ (рівень 1А за даними РКД). Подібним чином, за даними обсерваційних досліджень, цилостазол був асоційований із нижчими показниками частоти рестенозу, РЦУ та ампутації (рівень 2А).

Аналогічні результати були отримані Galyfos et al. (2024), які проаналізували дані клінічних досліджень, проведених у Японії [34]. Оцінка пізніх наслідків ЕВТ показала, що цілостазол асоціювався з нижчим ризиком рестенозу та кращим показником прохідності стента впродовж 12- та 36-місячного періоду. Однак позитивний вплив на РЦУ та ризик ампутації у цьому огляді підтверджено не було.

Цікаві висновки були отримані при аналізі бази даних Ініціативи з якості судин (Vascular Quality Initiative, VQI) щодо хірургічних втручань на периферичних артеріях. Alameddine et al. (2024) порівнювали коротко- та довгострокові результати у двох групах пацієнтів (із та без передопераційного застосування цилостазолу) [35]. ЕВТ було проведене 245 309 пацієнтам, із яких цилостазол до втручання приймали 16 366 (6,6%) осіб. За повідомленнями авторів, пацієнти, які приймали цилостазол, мали меншу ймовірність розвитку ниркових ускладнень, значно нижчі показники довгострокової смертності (11,5% проти 13,4% без цилостазолу) і великих ампутацій (4,0% проти 4,7% без цилостазолу). Через 4 роки спостереження виживаність без ампутації була значно вищою у пацієнтів із групи цилостазолу (89% проти 87% без цилостазолу, $p=0,03$). Однак суттєвих відмінностей у частоті повторних втручань, MALE або прохідності стента у цьому дослідженні виявлено не було.

На фармацевтичному ринку України ціло-стазол представлений препаратом Плестазол (виробництво АТ «Київський вітамінний завод»). Плестазол покращує здатність переносити фізичні навантаження, оцінені за початковою й абсолютною дистанцією при ПК, тому показаний для збільшення максимальної безболісної дистанції ходьби у пацієнтів із ПК, які не мають больових відчуттів у стані спокою та ознак некрозу периферичних тканин (ЗПА, II стадія за Фонтейном). Препарат може призначатися як терапія другої лінії у пацієнтів, у яких зміна способу життя (включаючи відмову від куріння та контрольовані програми занять спортом) не призвела до значного послаблення симптомів ПК.

Плестазол також чинить вазодилататорну дію, яка була підтверджена при вимірюванні кровотоку нижніх кінцівок за допомогою

тензометричної плетизмографії. Рекомендована доза Плестазолу становить 100 мг двічі на добу. Таблетки слід приймати за 30 хв до або через 2 год після прийому їжі зранку та ввечері.

Отже, цилостазол є селективним інгібітором фосфодіестерази, похідним хінолінону, інгібітором агрегації тромбоцитів і артеріальним вазодилататором для симптоматичного лікування ПК. Ці властивості свідчать про потенційну ефективність цилостазолу в запобіганні рестенозу та підтримці довгострокового результату після ревазуляризаційних втручань. Доведено, що цилостазол збільшує дистанцію ходьби в пацієнтів із ПК середнього та тяжкого ступенів, які не відповідають на ЛФК і не є кандидатами для проведення ендоскулярних або хірургічних втручань. Цилостазол є препаратом із плейотропним механізмом дії та багатьма корисними ефектами завдяки поєднанню антитромбоцитарних, антипроліферативних і гіполіпідемічних властивостей.

Література

1. Martini R., Ageno W., Amato C., Favaretto E., Porfida A., Visonà A. Cilostazol for peripheral arterial disease – a position paper from the Italian Society for Angiology and Vascular Medicine. *Vasa*. 2024 Apr;53(2):109-119. doi: 10.1024/0301-1526/a001114. Epub 2024 Mar 1. PMID: 38426372.
2. Golledge J., Fernando M.E., Armstrong D.G. Current management of peripheral artery disease: focus on pharmacotherapy. *Drugs*. 2022;82(11):1165-77.
3. Bonaca M.P., Hamburg N.M., Creager M.A. Contemporary medical management of peripheral artery disease. *Circ Res*. 2021;128(12):1868-84.
4. Kherallah R.Y., Khawaja M., Olson M., Angiolillo D., Birnbaum Y. Cilostazol: a review of basic mechanisms and clinical uses. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2022;36(4):777-792.
5. Ikeda U., Ikeda M., Kano S., Kanbe T., Shimada K. Effect of cilostazol, a cAMP phosphodiesterase inhibitor, on nitric oxide production by vascular smooth muscle cells. *Eur J Pharmacol*. 1996;314(1-2):197-202.
6. Chapman T.M., Goa K.L. Cilostazol: a review of its use in intermittent claudication. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2003;3(2): 117-38.

7. Sallustio F., Rotondo F., Di Legge S., Stanzione P. Cilostazol in the management of atherosclerosis. *Curr Vasc Pharmacol.* 2010;8(3):363-72.
8. Rizzo M., Corrado E., Patti A.M., Rini G.B., Mikhailidis D.P. Cilostazol and atherogenic dyslipidemia: a clinically relevant effect? *Expert Opin Pharmacother* 2011;12(4):647-55.
-
34. Galyfos G., Chamzin A., Saliaris K., Theodorou P., Konstantinou K., Sigala F., Filis K. The effect of cilostazol on late outcomes after endovascular treatment for occlusive femoropopliteal disease. *J Vasc Surg.* 2024 Jul;80(1):279-287. doi: 10.1016/j.jvs.2024.01.010. Epub 2024 Jan 11. PMID: 38215952.
35. Alameddine D., Damara F.A., Pinto Rodriguez P., Huttler J., Slade M.D., Arhuidese I., Aboian E., Ochoa Chaar C.I. The Use and Impact of Cilostazol on Patients Undergoing Endovascular Peripheral Interventions. *Ann Vasc Surg.* 2024 Jun;103:47-57. doi: 10.1016/j.avsg.2023.12.071. Epub 2024 Feb 20. PMID: 38387798.

Підготувала **Дарина Чернікова**

[illegible]