

Cilostazol

Лікування симптомів захворювань периферичних артерій

Лікування переміжної
кульгавості*

Профілактика рестенозів
при стентуванні**

Профілактика рецидивів
перенесеного інсульту***



КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД

Якість без компромісів!

www.vitamin.com.ua

* TASC II. Norgren L., Hiatt W.R., Dormandy J.A. et al. On behalf of the TASC II Working group. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II) // J Vasc Surg. – 2007. – Suppl.1. – P.5-67
** CREST. Schieinitz MD, Olkin I., Heidenreich PA Cilostazol, clopidogrel or ticlopidine to prevent sub-acute stent thrombosis: a meta-analysis of randomized trials. Am Heart J 2004; 148: 990-997.
*** CSPS 2. Shinohara Yu., Katayama Ya. et al. Cilostazol for prevention of secondary stroke (CSPS 2): an aspirin-controlled, double-blind, randomized non-inferiority trial. The Lancet Neurology, Vol 8, Issue 10, Page 959-968.

Реєстраційне посвідчення МОЗ України №UA/13437/01/01 та №UA/13438/01/01 з 11.01.2019.

Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, а також для поширення в рамках спеціалізованих заходів з медичної тематики.

Цилостазол: багаторічний досвід та нові дослідження

У статті розглянуто сучасні дослідження ефективності застосування цилостазолу у судинній та загальній хірургії, додаткові переваги препарату у хворих із коморбідною патологією, а також можливості його використання для прискорення загоєння ран та мінімізації ризику ампутації.

Ключові слова: судинна хірургія, переміжна кульгавість, прохідність судин, рестеноз, цилостазол.

Цилостазол у якості медичного препарату вперше отримав ліцензію у Японії 1988 року й відтоді був зареєстрований у 27 країнах світу (European Medicines Agency, 2013).

Цилостазол є похідним хінолонів, що інгібує циклічну аденозинмонофосфат (цАМФ) фосфодіестеразу (Ahmad F., 2012), підвищуючи рівень цАМФ у тромбоцитах та судинах. Це призводить до підвищення концентрації активної форми протейнінази А (РКА), внаслідок чого пригнічується агрегація тромбоцитів (Shattil S.J., 1998), зменшується виділення протромботичних запальних та вазоактивних речовин. Підвищений рівень РКА також зумовлює судинорозширювальний ефект, запобігаючи скороченню клітин гладких м'язів через інактивацію кінази легкого ланцюга міозину (Abdel-Latif A.A., 2001). Цилостазол також продемонстрував здатність знижувати рівень тригліцеридів у плазмі крові та збільшувати концентрацію ліпопротеїнів високої щільності (Motoyashiki T., 2003).

Властивості цилостазолу роблять його надзвичайно цінним препаратом для судинної хірургії, оскільки його використання дозволяє значно покращити ефективність хірургічного лікування судин.

Лікування захворювань периферичних артерій та критичної ішемії кінцівок

Від захворювань периферичних артерій (ЗПА) страждають понад 20% людей старше 70 років та від 4 до 12% — віком 55–70 років (Robless P., 2008). Приблизно 40% хворих на ЗПА зазвичай скаржаться на переміжну кульгавість (Dormandy J., 1999).

Експерти Американського коледжу кардіології (ACC) / Американської асоціації серця (AHA) наголошують, що цилостазол є ефективним препаратом у зменшенні проявів захворювань артерій нижніх кінцівок та збільшенні дистанції безболісної ходьби (клас рекомендацій — АІ).

Останні клінічні дослідження демонструють, що цилостазол суттєво покращує абсолютну та початкову відстані безболісної ходьби у пацієнтів зі стабільною, середньою та тяжкою переміжною кульгавістю (Balinski A.M., 2020).

ЗПА вважається важливою причиною функціональних порушень та втрати кінцівок (McDermott, 2013). При незначних ураженнях може бути достатньо консервативної терапії та модифікації способу життя, а при тяжкому стенозі рекомендується ревазуляризація, яка допомагає полегшити симптоми кульгавості та запобігти ампутації (Aboyans V., 2018). Однак частота рестенозу після ендovasкулярної терапії (ЕВТ) залишається високою, навіть при використанні нітинолових стентів (Brescia A.A., 2015) та балонів із медикаментозним антипроліферативним покриттям (Barkat M., 2016). Рестеноз після ЕВТ зазвичай пов'язаний із гіршими клінічними наслідками, включаючи критичну ішемію кінцівок, ампутацію та смерть.

У дослідженні М. Megaly (2019) у пацієнтів, яким призначали цилостазол після ЕВТ, спостерігалася менша частота рестенозу у стенті, а також значно вищою була вірогідність первинної прохідності.

Крім того, вплив цилостазолу залишався сприятливим навіть при одночасному застосуванні клопідогрелю. Важливо й те, що використання цилостазолу було пов'язане з істотно нижчим ризиком ампутації.

Лікування цилостазолом 200 мг протягом 6 міс знижувало резистентність каротидної, стегнової та плечової артерій і збільшувало поперечний переріз судин та їх розтяжність (Байкара М., 2017). Це свідчить про можливість безпечного та ефективного використання препарату для запобігання атеросклеротичному прогресуванню у пацієнтів із ЗПА.

Ці висновки підтверджують, що цилостазол може ефективно застосовуватися як доповнення до антитромбоцитарної терапії у пацієнтів із ЗПА та критичною ішемією кінцівок, які проходять ЕВТ.

Відновлення після оперативних втручань, пришвидшення загоєння ран і запобігання ампутації

Післяопераційне застосування цилостазолу сприяє швидшому загоєнню ран після відкритих операцій

на судинах, що підтверджує дослідження S. Mii (2018). Автори випробування проаналізували строки загоєння ран після відкритих хірургічних втручань у двох групах пацієнтів: перша група включала 61 особу, яким не застосовували цилостазол, а друга група — 202 пацієнтів, які приймали цей препарат. Група, що приймала цилостазол, показала кращі показники загоєння ран порівняно з іншою групою (середній час загоєння ран: 45 проти 78 днів відповідно, $p=0,002$). Ці результати підтверджують, що цилостазол може ефективно застосовуватися у післяопераційному періоді для покращення результатів хірургічного лікування.

Головною метою ревазуляризації нижніх кінцівок у пацієнтів із ЗПА є запобігання втраті кінцівок. Серед пацієнтів із симптомами переміжної кульгавості рівень ампутації становить від 1 до 3% протягом 5 років (Rosamond W., 2008).

Застосування цилостазолу дозволяє зменшити ризик ампутації у таких хворих як після ендovasкулярної, так і після відкритої ревазуляризації. У дослідженні J.D. Neel (2015) було проаналізовано стан 22954 пацієнтів після ревазуляризації: 8128 (35,4%) — з переміжною кульгавістю, 3056 (13,3%) — із болем у стані спокою та 11770 (51,3%) — із виразкою/гангrenoю. 3-поміж них у 1999 пацієнтів (8,7%) застосовували цилостазол до процедури ревазуляризації.

У пацієнтів, які приймали цилостазол, було менше ампутацій, ніж у тих, хто не вживав препарат, через 30 днів (7,8% проти 13,4%), 90 днів (10,7% проти 18,0%) та 1 рік (14,8% проти 24,0%; $p<0,0001$ для всіх). У пацієнтів із ЗПА, які перенесли ревазуляризацію, застосування цилостазолу асоціювалося з покращенням показника відсутності ампутації впродовж першого року після операції.

Частота ампутацій протягом 1 року після втручання серед пацієнтів, які не отримували цилостазол, була на 15% більша, ніж серед тих, хто отримував цей препарат до втручання. Не було значущої різниці в однорічній відсутності ампутації між пацієнтами, які не приймали цилостазол, та тими, хто отримував його лише після процедури.

Вирішення складних питань судинної хірургії: лікування пацієнтів із коморбідною патологією та тяжкими станами

Рестеноз — одне з основних ускладнень у пацієнтів після процедур ревазуляризації. Реоклюзія просвіту артерії відбувається через надмірну проліферацію її стінки. Рестеноз є головною причиною поганих клінічних результатів після втручань на периферичних артеріях (Bugne R.A., 2014) і довгострокової невдачі процедур ревазуляризації (Setacci C., 2012).

У пацієнтів, які проходять процедури ревазуляризації, механічні ураження стінки артерії спричиняють подразнення ендотелію, що призводить до складної серії запальних реакцій, а саме: активації тромбоцитів, відкладення фібрину, міграції лейкоцитів, а також накопичення позаклітинного матриксу та гіперпроліферації гладком'язових клітин (Guerre E., 2014).

Частота рестенозу після периферичної ревазуляризації коливається від 5 до 70% (Malyar N.M., 2015). Тривалий час не існувало жодних препаратів для запобігання рестенозу після процедур ревазуляризації. Єдиним варіантом було використання стентів із медикаментозним антипроліферативним покриттям (Dake M.D., 2016). Пероральні антиагреганти (наприклад, аспірин, клопідогрель, тиклопідин та тикагрелор), звичайно, корисні для запобігання виникненню реоклюзії внаслідок тромботичних подій, але вони не мають відповідного впливу на вищу рестенозу судин внаслідок гіперпроліферації.

Цилостазол — єдина молекула, яка продемонструвала адекватну ефективність у профілактиці рестенозу в рандомізованих та контрольованих дослідженнях після процедур ревазуляризації.

Ефект цилостазолу у попередженні рестенозу пов'язують із його сприятливим впливом на реендотелізацію, опосередковану фактором росту гепатоцитів та клітинами — попередниками ендотелію (Kawabe-Yako R., 2011), а також впливом цилостазолу на пригнічення

проліферації гладком'язових клітин (Morishita R., 2005), пригнічення адгезії лейкоцитів до ендотелію та протизапальною дією препарату (Takigawa T., 2012). Ці ефекти можуть, принаймні частково, пояснити клінічну ефективність цилостазолу у попередженні рестенозу.

Метааналіз К. Desai (2020) показав, що лікування цилостазолом сприяло виживаності без ампутації (співвідношення ризиків HR=0,79), пришвидшенню відновлення кінцівок (HR=0,42), зменшенню необхідності повторної ревазуляризації (відносний ризик RR=0,44), а також зменшенню рестенозу (RR=0,68).

Крім того, що цилостазол можна використовувати для профілактики рестенозу, цей препарат сприятливо впливає на клінічні результати хірургічної ревазуляризації у пацієнтів із цукровим діабетом (ЦД). Так, у дослідженні I. Kobza та I. Terletskyi (2017) відзначалося надійне збільшення швидкості загоєння ран у пацієнтів із діабетичною виразкою, які приймали цилостазол. Значну різницю було виявлено на 14-й день лікування. Доказом цього була поява вуглеводних детермінант в ендотелії новоутворених судин після двотижневого лікування, тоді як більшість препаратів у пацієнтів контрольної групи не викликали таких очевидних проявів регенерації. Таким чином, цилостазол варто розглядати як перспективний засіб для лікування пацієнтів із діабетичною виразкою.

У дослідженні В. Colak (2020), де порівнювали ефекти лікування ЗПА у пацієнтів із ЦД аспірином та цилостазолом, повна відповідь на терапію спостерігалася у 27 пацієнтів (90%) групи цилостазолу та в 11 пацієнтів (55%) групи аспірину. В інших пацієнтів відповідь була частковою. Середня тривалість лікування становила 1,31 міс (1–2 міс) у групі цилостазолу та 1,82 міс (1–2,5 міс) у групі аспірину. У цьому дослідженні було помічено, що у групі цилостазолу загоєння ран було швидшим, повна реакція на лікування була вищою, а поліпшення симптомів ЗПА було кращим порівняно із групою аспірину.

Під час дослідження використання цилостазолу у пацієнтів із ЦД С.-Y. Lee та співавт. (2020) дійшли висновку, що пацієнти із ЦД, які отримували лікування цилостазолом >3 міс, мали значно кращі клінічні результати й менші ризики ампутації та смертності.

На українському ринку цилостазол представлений препаратом **Плестазол компанії «Київський вітамінний завод»**. Даний препарат має доведену ефективність та безпеку й багато років застосовується у судинній хірургії. Головними перевагами **Плестазолу** є зменшення клінічних проявів ЗПА, можливість запобігання рестенозу після процедур хірургічної ревазуляризації, прискорення загоєння ран після відкритих оперативних втручань на судинах та зменшення ризику подальшої ампутації. Також цей препарат може покращити клінічний прогноз при лікуванні ЗПА у пацієнтів із ЦД.

Таким чином, призначення цилостазолу, відповідно до даних досліджень, покращує клінічні результати процедур хірургічної ревазуляризації при лікуванні ЗПА.

Література

- De Donato G. et al. Restenosis after Coronary and Peripheral Intervention: Efficacy and Clinical Impact of Cilostazol. *Annals of Vascular Surgery*. Volume 41, May 2017. <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2016.08.050>.
- Baykara M., Secen . The comparison of the effects of the cilostazol on the stiffness parameters in different arterial systems in the patients with peripheral arterial disease. *KSU T p Fak Der* 2016;11(3). <https://doi.org/10.17517/ksutfd.205501>.
- Kobza I., Terletskyi I. Cilostazol for treatment of patients with diabetic leg ulcers. *Шпитальна хірургія. Журнал імені Л.Я. Ковальчука*, (4), P. 78–83. 2018. <https://doi.org/10.11603/2414-4533.2017.4.8134>.
- Neel J.D. et al. Cilostazol and freedom from amputation after lower extremity revascularization. *Clinical research study from the midwestern vascular surgical society*. Volume 61, issue 4. P. 960–964, April 01, 2015. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2014.11.067>.
- Megaly M. et al. Outcomes with cilostazol after endovascular therapy of peripheral artery disease. *Vascular Medicine* 24(4). 2019. <https://doi.org/10.1177/1358863X19838327>.
- Mii S. Bypass for Ischemic Tissue Loss: A Propensity Score Matching Analysis. *Annals of Vascular Surgery*. *Clinical Research*. Volume 49, P. 30–38, May 01, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2017.11.039>.
- Desai K. Literature Review and Meta-Analysis of the Efficacy of Cilostazol on Limb Salvage Rates after Infrainguinal Endovascular and Open Revascularization. *Journal of Vascular Surgery*. Available online 4 September 2020. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2020.08.125>.

Підготувала **Анастасія Романова**