

# A cilostazol helye a perifériás atheroscleroticus betegek kezelésében



## Kezdeti klinikai tapasztalatok és eredmények

MARTIS Gábor

### CILOSTAZOL IN THERAPY OF PERIPHERAL ATHEROSCLEROTIC PATIENTS

**BEVEZETÉS** – A cilostazol 2014. június óta rendelhető hazánkban a perifériás érbetegek kezelésére.

**BETEGEK ÉS MÓDSZER** – A szerző ellenőrzött prospektív adatgyűjtés során 68 beteg követésének eredményét összegzi. Mindegyik beteg Fontaine II. stádiumban volt a kezelés elkezdésének idején. Minden beteget legalább három hónapig lehetett követni. Két betegcsoportban alkalmaztuk a gyógyszert, korábban alsó végtagi rekonstrukatív érműtéten (csak femoropoplitealis bypass) átesett (1-es csoport), illetve nem átesett (2-es csoport) betegeknél. A kezelés során minden beteg 2×100 mg cilostazolt kapott. A statin adása, thrombocytaaggregáció-gátlás minden esetben folytatódott. Pentoxifyllint a betegek nem kaptak. Az adatgyűjtés végpontja a járástávolság változása méterben, illetve a claudicatiós panaszok változása volt. Hatvanegy beteg a kezelést mellékhatások nélkül tolerálta, hét betegnél kellett a kezelést abbahagyni a fellépő mellékhatások miatt. Harmincnégy betegnél a járástávolság legalább 50 méterrel javult, 21 betegnél 50 és 100 méter közötti növekedést lehetett igazolni, 12 betegnél a járásnövekedés több mint 100 méter volt.

**KÖVETKEZTETÉS** – A cilostazol várhatóan megkerülhetetlen tényező lesz a Fontaine II. stádiumú perifériás érszűkületes betegek hatékony kezelésében.

**INTRODUCTION** – Cilostazol is available in Hungary for patients with peripheral atherosclerotic disease (PAD) since June 2014.

**PATIENTS AND METHOD** – In this prospective clinical data collection 68 patients were investigated with PAD-CI, treated with cilostazol. All patients were in stage of Fontaine II at the beginning of the study. Every patient has been able to control for at least three months. Two investigated groups have been treated with cilostazol. Group I: patients operated on lower extremity with femoropopliteal bypass earlier of this study and group II: patients with PAD but no arterial reconstruction in their medical record. Every patient got 100 mg cilostazol twice a day. Anticholesterol, platelet inhibition treatment have been continued in every case. No patients have taken pentoxifyllin. The end points of the data collection were the walking distance alteration (elongation) expressed in meter and the changing of the complaints of claudication intermittent. 61 patients have tolerated cilostazol treatment without side effects. Seven patients out of 68 have not tolerated it, that is why the treatment was suspended. Thirty-four out of 61 patients' walking distance was elongated with at least 50 meters. 21 patients' claudication improved between 50 to 100 meters and 12 patients' walking distance improved more than 100 meters.

**CONCLUSION** – The cilostazol presumably will be an unavoidable factor in the effective treatment of peripheral atherosclerotic disease.

**cilostazol, claudicatio intermittens, prospektív klinikai tanulmány, boka-kar index (BKI)**

**cilostazol, intermittent claudication, prospective clinical trial, ankle-brachial index (ABI)**

dr. MARTIS Gábor (levelezési cím/correspondence): Debreceni Egyetem, Klinikai Központ, Sebészeti Intézet, Érsebészeti Tanszék/University of Debrecen Medical and Health Science Center Institute of Surgery, Department of Vascular Surgery; H-4032 Debrecen, Móricz Zs. út 22. E-mail: gabor6911@gmail.com

Érkezett: 2015. február 3.

Elfogadva: 2015. február 13.

**A**cilostazol Magyarországon 2014. június óta rendelkezésre álló foszfodiészteráz-3-gátló gyógyszer, amely a claudicatio intermittens kezelésében adott új lehetőséget a kezelőorvosok kezébe. A hatóanyag 1999 óta alkalmazható az Amerikai Egyesült Államokban és 2000-ben az EMA is befogadta. Azóta alkalmazzák a cilostazol különböző európai államokban is a perifériás atheroscleroticus betegség (PAD) kezelésére. Magyarországi tapasztalatok még nincsenek a gyógyszer alkalmazásával és eredményességével kapcsolatosan.

A perifériás atherosclerosis gyógyszeres, valamint érsebészeti és/vagy intervenciós kezelése egyre nagyobb teher az alapellátásban és a szakellátásban egyaránt, elsősorban a dohányzás prevalenciája, valamint jelentősen emelkedő számú diabeteses angiopathia, nagyon gyakran pedig mindkettő együttes jelenléte miatt.

Az alapkezelés igazolt PAD esetén a dohányzás abbahagyása, az életmódváltás, a szekunder preventív komplex kezelés, a cukorháztartás minél pontosabb rendezése, gyógyszeresen a koleszterinszint tartós csökkentése, thrombocyttaaggregáció-gátlás, illetve egyéb antikoaguláns adása (több esetben kombinálva), pentoxifyllin, illetve intézeti körülmények között prosztaglandinszármazék adása. Ismert perifériás értágító hatása van továbbá a szén-dioxidnak (természetes vagy mesterséges szénsavkezelés) is. A gyógyszeres kezelés mellett gyakran intervenciós és/vagy érsebészeti beavatkozás(ok)ra is számos esetben sor kerül. Magyarországon az alsó végtagi érszűkületek miatti invazív beavatkozások száma évről évre emelkedik. A betegek rendszeres ellenőrzése, követése, sok esetben a kezelés változtatása elkerülhetetlen.

A felsorolt kezeléseket gondosan mérlegelve és alkalmazva várható eredmény az együttműködő betegeknél. Számos esetben a gyakorlat viszont azt mutatja, hogy a kezelések és beavatkozások nem hatékonyak, vagy már nem olyan hatékonyak, mint a betegség kezdetén. Feltételezve a beteg jó együttműködését, gyakran szembesül a kezelőorvos a thrombocytaműködés nem elégséges gátlásával, a pentoxifyllin nem kielégítő hatásával, illetve a tartósan magas triglicerid- és koleszterinszinttel, ami egyet jelent a kezelés változtatásának a kényszerével.

A leglényegesebb végpontok az ilyen betegek kezelésében a végtagi ischaemia, illetve a nyugalmi fájdalom megszüntetése, a végtagi sebek gyógyítása, a járástávolság minél nagyobb mértékű javítása, növelése. A műtétek tervezett idejének kitolása, illetve a major amputációk lehetőség szerinti elkerülése szintén elsődleges feladat a perifériás érbetegség kezelésében.

**1. táblázat.** A Fontaine–Raschow-féle stádiumbeosztás. A Fontaine II. stádiumot a és b alcsoportra szokták osztani aszerint, hogy a járástávolság 200 méter feletti (a) vagy alatti (b)

Fontaine I.	panaszmentes
Fontaine II.	claudicatio intermittens
Fontaine III.	nyugalmi fájdalom
Fontaine IV.	trophicus seb, gangraena, artériás ulcus

**2. táblázat.** A boka-kar index alapján következtethetünk az artériás keringészavar mértékére. Fontos, hogy ezen értékek a PAD kezelése során változhatnak aszerint, hogy a kezelés milyen eredményű

0,90–0,75 ABI	enyhe artériás keringészavar
0,74–0,50 ABI	középsúlyos artériás keringészavar
0,49–0,10 ABI	súlyos artériás keringészavar

A Fontaine–Raschow-stádiumok jól alkalmazhatók a beteg besorolására és az állapotuk súlyosságának megítélésére (1. táblázat).

Az egyes stádiumok közötti átsorolás a beteg kezelése során alapvető fontosságú a kezelés eredményességének vagy éppen a sikertelenségének az értékelésében. A siker vagy éppen a sikertelenség további diagnosztikai, illetve terápiás cselekvésre kell ösztönözze a kezelőorvost. A betegek sikeres kezelése a besorolásban az alacsonyabb stádiumba történő visszasorolással értékelhető.

Az objektív és könnyen elvégezhető mérésen alapuló besorolás a boka-kar index (ankle-brachial index, ABI) meghatározása (2. táblázat).

A korábban felsorolt kezelési lehetőségek közül az intervenciós és/vagy érsebészeti beavatkozással lehet hosszabb-rövidebb időre elérni stádium-visszasorolást, kiegészítve a megfelelő életmód-változtatással, TAG/antikoaguláns terápiával és vérzsírcsökkentéssel. A vasodilatator gyógyszeres kezelés prosztaglandinszármazékokkal eredményes, de ez csak intézeti körülmények között alkalmazható. A pentoxifyllin az utóbbi években szinte rutinszerű, számos esetben ex juvantibus alkalmazásával nem alakul ki jelentős változás a panaszok mérséklésében.

## Célkitűzés

A jelenlegi prospektív adatgyűjtés célja a cilostazol hatásának felmérése igazolt perifériás érszűkületes, claudicatiótól szenvedő betegek esetében. Végpont a járástávolság, a claudicációs fájdalom változásának értékelése, valamint a

3. táblázat. A vizsgálatba bevont összes beteg klinikai adatai a kezdeti Fontaine-stádiumok szerint

	n	Férfi/nő	Átlagéletkor (év)	Kezelt ISZB	Kezelt hypertonia	Diabetes	Átlagos járástávolság (méter)	Átlagos ABI
Fontaine-IIa	23	20/3	56,5	4 (17%)	9 (39,1%)	4 (17%)	210	0,60
Fontaine IIb	45	34/11	66,5	8 (31%)	15 (33%)	8 (18%)	90	0,505

Fontaine-stádium szerinti változások regisztrálása.

## Betegek és módszer

2014. június 1. és 2014. október 31. közötti időszakban összesen 68, Fontaine II. stádiumba sorolható perifériás érszűkületes betegnél vezetünk be cilostazolkezelést mint az első Magyarországon elérhető foszfodiészteráz-3-gátlót. A vizsgálatba bevont betegek klinikai adatait a 3. táblázatban tüntettük fel.

A perifériás érszűkület diagnózisát angiológiai, érsebészeti vizsgálat során igazoltuk Doppler-vizsgálat, elsősorban color-Doppler-vizsgálat(ok) alapján. A PAD alapkezelésére alkalmazott acetilszalicilsav-, pentoxifyllin- és statin-alapkezelés minden beteg esetében alapvető feltétel volt. A betegek szóban nyilatkoztak az alapkezelés betartásáról. Külön koleszterinszintet, thrombocytaaktivitás-gátlást (TAG) nem ellenőriztünk a gyógyszereszedési szokások ellenőrzése céljából. A kezelés megkezdése előtt a cilostazol gyógyszer szedésének a bevezetéséről a betegeket részletesen felvilágosítottuk, placebo adására nem került sor. A gyógyszer várható hatásáról, az esetlegesen kialakuló mellékhatásokról a betegek részletes felvilágosítást kaptak a kezelés megkezdése előtt. A kezelést az alkalmazási előirat szerint indikáltuk a betegek beleegyezése és felvilágosítása után. A betegeket két csoportba soroltuk. Az első csoportba a korábban már legalább egy alkalommal rekonstruktív alsó végtagi érműtéten (femoropoplitealis bypass) átesett betegek kerültek és a megszokott, rutinszerűen alkalmazott, standard kezelésben részesültek. Az eredmények könnyebb összehasonlíthatósága miatt csak az arteria poplitea első szegmentumára helyezett femoropoplitealis-I áthidalások kerültek bele ebbe a csoportba. A kezelés megkezdése idején minden bypass átjárhatóságát és esetleges elzáródását dokumentáltuk. Az átjárhatóságot Doppler-vizsgálattal ellenőriztük. A második csoportba azokat a betegeket soroltuk, akiknél igazolt volt a Fontaine II. stádium, de invazív beavatkozás, intervenció, percutan transluminális angioplasztika és/vagy stentimplantáció, illetve rekonstruktív érműtét

korábban még nem történt. Ebbe a csoportba az újonnan diagnosztizált, illetve a már ismert és gyógyszeresen kezelt betegek is bekerültek. A PAD-dal újonnan diagnosztizált betegek érsebész vagy angiológus véleményével és terápiás javaslattal még nem rendelkeztek, és házi orvosuk sem indított ex juvantibus kezelést a gyanított állapot kezelésére. A két csoportot csupán didaktikusan különböztettük meg, és nem az összehasonlításuk volt a szempont a kezelésük során. Az adatgyűjtésbe bevont betegek mindegyike acetilszalicilsav- (ASA), pentoxifyllin- és statinkezelésben részesült. Amennyiben kettős thrombocytagátlásban (ASA és clopidogrel) részesült, az ASA adagolását folytattuk és a clopidogrel adagolását hagytuk abba. A már korábban rendelt pentoxifyllinkezelést befejeztük. Mindezek mellé minden beteg naponta két alkalommal 100 mg cilostazolt kapott az alkalmazási előiratnak megfelelően, étkezés előtt egy órával bevéve a gyógyszert. Ismert instabil angina pectoris, ritmuszavar vagy szívelégtelenség kizáró okok voltak. Szintén nem adtunk cilostazol acenocumarszedés bármilyen indikációjának eseteiben sem. A betegeknél alsó és felső végtagi vérnyomásmérés, ABI-meghatározás és Fontaine-besorolás történt, illetve havonta ellenőrző vizsgálatok történtek ugyanezen adatok ellenőrzésével minden esetben. Minden beteget legalább kétszer ellenőriztünk. Az ellenőrzés során a panaszok változását (fájdalom és a claudicatio intermittens változása), az esetleges ischaemiát, dependens rubor megjelenését (progresszió), illetve az esetleges mellékhatásokat regisztráltuk. A járástávolság változását a betegek szóbeli közlései alapján regisztráltuk, a betegek által megadott távolságot méterben kifejezve. Külön objektív járástávolság-mérés járópádon nem történt. Progresszió esetén diagnosztikus továbblépés történt CT-angiográfia vagy DSA (digitális subtractív angiográfia) formájában.

A korábban alsó végtagi érműtéten átesett betegcsoportba (1. csoport) 18 beteg került be, az átlagéletkoruk 65 év, 14 férfi, négy nő volt. Diabetes mellitus öt betegnél volt ismert. Minden beteg korábban femoropoplitealis bypass műtéten esett át, mind a 18 betegnél az arteria poplitea I. szakaszán készült a distalis anastomosis. A kezelés elkezdésének időpontjában öt

**4. táblázat.** Az I-es csoport adatai kezelés előtt. Korábban érműtéten átesett betegek besorolása. A többségüknél 200 méter alatti a járástávolság, valamint ebben a csoportban gyakoribb a graftelzáródás és a diabetes együttes előfordulása

Fontaine-stádium	Betegszám	Átlagéletkor	Férfi/nő	Okkludált graft	Átlagos ABI	Diabetes
Fontaine IIa	5	60 év	5/0	1	0,65	1
Fontaine IIb	13	69 év	8/5	4	0,51	4

**5. táblázat.** Az I-es csoportban a kezelés után megjelent a Fontaine-I-es stádium. A diabeteses betegek eseteiben a kezelés kevésbé hatásos ebben a csoportban

Fontaine-stádium	Betegszám	Átlagéletkor	Férfi/nő	Műtéti beavatkozás	Átlagos ABI	Diabetes
Fontaine I	2	66 év	2/0	2	0,80	1
Fontaine IIa	7	60 év	5/2	1	0,72	2
Fontaine IIb	6	67 év	4/2	0	0,60	2

betegnél a graft elzáródását lehetett igazolni. Mindegyik beteg Fontaine II. stádiumban volt a kezelés elkezdésének időpontjában.

A 2. csoportban 50 beteg követése történt meg a vizsgált időszakban. Átlagéletkoruk 58 év volt, 45 férfi, öt nő. Újonnan felismert perifériás ér-szűkülete 19 betegnek volt, 31 beteg már rész-sült gyógyszeres kezelésben ér-szűkülete miatt. Tizenegy betegnél diabetes mellitust is igazoltak. A kezelés elkezdésének időpontjában minden beteg Fontaine II. stádiumban volt.

## Eredmények

A cilostazolkezelés elkezdése előtt az első csoportban mért boka-kar index mérsékelt perifériás ér-szűkületet igazolt. Az ABI 0,65 volt a Fontaine IIa stádiumban és 0,51 a Fontaine IIb stádiumban. A diabetes mellitus szintén a IIb stádiumban dominált, négy betegnek volt ismert a diabetes mellitusa, amelyet minden esetben több mint öt éve kezeltek.

Az első csoport betegeinek kiindulási, a kezelés elkezdésének időpontjában regisztrált adatait a 4. táblázatban tüntettük fel.

A Fontaine II. stádiumot a járástávolság alapján két további csoportba soroljuk (Fontaine IIa, Fontaine IIb), aszerint hogy 200 méter felett, illetve 200 méter alatt van a járástávolság.

Ebben a csoportban a kezelés elkezdése után három betegnél alakultak ki olyan mellékhatások, amelyek miatt a cilostazolkezelést fel kellett függeszteni. Két betegnél tachyarrhythmia, továbbá egy betegnél nem tolerálható diarrhoea jelentkezett, amely főleg az éjszakai pihenést befolyásolta. Ezek a betegek a további vizsgálatban nem vettek részt. Mindegyik beteg férfi volt, akiknél

jelentős mellékhatás jelentkezett, és két betegnek diabetesese is volt.

Az ellenőrző vizsgálatokban ezek alapján 15 beteg adatait értékeltük. Ezeket az eredményeket az 5. táblázat tartalmazza.

A követés során három betegnél érsebészeti beavatkozásra is sor került: egy esetben az elzáródott műér dezobliterációja, egy esetben grafteltávolítás és femoropoplitealis-III bypass műtét és egy esetben az azonos oldali arteria iliaca externa és az elzáródott graft dezobliterációjával együtt. Két beteg Fontaine I. stádiumba, egy beteg Fontaine IIa stádiumba került a műtét után. A gyakorlatban ez azt jelenti, hogy perifériás (arteria dorsalis pedis és arteria tibialis posterior) tapintható pulzus jelent meg a Fontaine I-es stádiumban, a Doppler-index 0,8-re nőtt a műtét előtti 0,51-ről. A Fontaine II. stádiumban átrendeződést lehetett kimutatni. A kezelés elkezdésének időpontjában 13 beteg volt a Fontaine II. stádiumban, akiknél az átlag boka-kar indexet 0,50-nak állapítottuk meg. A vizsgálat végére ebben a csoportban hat beteg volt, de az átlagos ABI 0,60-ra nőtt. Átlagosan 40 méteres járástávolság-növekedést regisztráltunk. Fontaine IIa stádiumba hét beteg volt a vizsgálat végén, és az átlagos ABI 0,07-dal növekedett ebben a stádiumban. A méterben kifejezett járástávolság-növekedés 70 méter volt esetükben.

A 6. táblázatban láthatók azok adatai (2. csoport), akiknek a kórelőzményében nem szerepelt korábbi érműtét és/vagy intervenció beavatkozás. A primer és szekunder kezelés arra utal, hogy újonnan felismert vagy már korábban kezelt perifériás érbetegségük volt a betegeknek.

A 6. táblázat adataiból kiderül, hogy a betegek 60%-ának kevesebb mint 200 méter volt a járástávolsága a kezelés elkezdésének idején. Nincs

**6. táblázat.** II-es csoport kezelés előtti adatai. Az ABI közepesen súlyos artériás keringészavart mutatott. A diabetes aránya ebben a csoportban is magasabb az átlagnépességhez viszonyítva

Fontaine-stádium	Betegszám	Átlagéletkor	Férfi/nő	Primer/szekunder kezelés	Átlagos ABI	Diabetes
Fontaine IIa	18	53 év	15/3	10/8	0,55	3
Fontaine IIb	32	64 év	26/6	14/16	0,50	4

**7. táblázat.** A II-es csoport adatai legalább három hónapos kezelést követően. Stádiumátrendeződés látható a kezelés előttihez képest. Két beteg esetében progresszió alakult ki

Fontaine-stádium	Betegszám	Átlagéletkor	Férfi/nő	Primer/szekunder kezelés	Átlagos ABI	Diabetes
Fontaine I	8	59 év	8/2	6/2	0,86	1
Fontaine IIa	17	63 év	13/2	11/6	0,73	1
Fontaine IIb	20	57 év	20/1	14/6	0,65	2
Fontaine III	2	69 év	2/0	0/2	0,30	2

jelentős különbség az újonnan elkezdett kezeléseik száma, illetve a már kezelt betegek száma között, a IIa csoportban 11 betegnek, a IIb csoportban 14 betegnek indult primer kezelésként cilostazol és nyolc, illetve 16 volt azok száma, akiknek már ismert és kezelt volt a perifériás érszűkületük. A diabetes aránya magasabb mind a IIa, mind a IIb stádiumú betegek körében az átlagnépességben mért arányhoz viszonyítva. Jellemző, hogy a Fontaine IIb stádiumban az átlagéletkor szignifikánsan magasabb, mint IIa stádiumban. IIa stádiumban az átlagos járástávolság 220 méter volt, ugyanez IIb stádiumban átlagosan 120 méter volt.

A 7. táblázatban tüntettük fel a legalább három hónapos követés eredményeit.

Összesen három betegnél kellett felfüggeszteni a cilostazolkezelést a jelentkező mellékhatások miatt. Egy betegnél intézeti kezelést igénylő szívelégtelenség, egy betegnél tachycardia, palpítáció és egy beteg esetében colica abdominalis és tenesmus jelentkezett. A cilostazol elhagyása után a mellékhatások megszűntek. A három beteg adatai a 7. táblázatban már nem szerepelnek. A három beteg közül két betegnek volt kezelt diabetes mellitusa.

Azoknál a betegeknek, akik a kezelést jelentős mellékhatások nélkül tolerálták, a kezelés hatása átlagosan két héten belül jelentkezett. Nyolc beteg került vissza a Fontaine I. stádiumba, 75%-ának újonnan felismert arteriosclerosis volt. Átlagéletkoruk 59 év volt, és mindössze egy betegnek volt ismert és kezelt diabetes. A diabeteses betegek angiopathiája nem volt. Az átlagos boka-kar index 0,68 lett, amely járástávolságban kifejezve több mint 500 méteres távolságot jelentett átlagosan. A claudicatiós panasz ebben a betegcsoportban megszűnt. Átrendező-

dött a Fontaine IIa és b csoport is. IIa stádiumban átlagosan 250 méterre javult a járástávolság. A Doppler-index 0,18-dal növekedett. Fontaine IIb-ben a boka-kar index 0,15-dal növekedett, amely átlagosan 150 méteres járástávolságot jelentett, amely a kezelés elkezdéséhez viszonyítva 40 méteres növekedés.

A legjelentősebb változás a kezdeti Fontaine IIb stádiumban volt kimutatható. A boka-kar Doppler-index négy beteg kivételével szignifikánsan javult a három hónapos követési idő alatt. Tapintható arteria dorsalis pedis és arteria tibialis posterior egyik esetben sem jelent meg.

Magyarázatot igényel a Fontaine III. stádium megjelenése a kezelés során (6. táblázat). A 68 és 70 éves betegeknek nyugalmi fájdalomuk jelentkezett a kezelés során, amely mindkét esetben műtétet igényelt. Egy esetben iliofemorális, egy esetben hibrid műtét során rekonstruált arteria iliaca stentelés és femoropoplitealis rekonstrukció történt. A műtétek után a Fontaine III. stádiumból visszakerültek II. stádiumba, viszont már a vizsgálat lezárása után. Mindkét esetben tovább folytattuk a cilostazolkezelést.

A két csoportot a járástávolság növekedése szempontjából összevonva 33 betegnél a járástávolság legalább 50 méterrel javult, 21 betegnél 50 és 100 méter közötti növekedést lehetett igazolni, 12 betegnél a járásnövekedés több mint 100 méter volt, két betegnél a járástávolság csökkent (8. táblázat).

A vizsgálat befejezésének idején 61 beteg adatait összesítettük és vizsgáltuk meg az eredeti célkitűzések szempontjából. Az összesített adatokat a 9. táblázatban foglaltuk össze.

A 9. táblázat adataiból kiderül, hogy a vizsgálat befejezésének idejére a betegek között megjelent a Fontaine I-es stádium. Diabeteses betegek

**8. táblázat.** A járástávolság-növekedést 59 beteg esetében lehetett igazolni. Két beteg esetében a járástávolság csökkent, a betegség tüneteiben progresszió alakult ki

Járástávolság növekedés méterben	Betegek száma
legalább 50 m	33
51–100 m	21
>100 m	12

eseteiben a várható ABI-növekedés és a járástávolság-növekedés elmarad a nem diabeteses betegekhez viszonyítva.

## Megbeszélés

A perifériás érszűkület (PAD, peripheral atherosclerotic disease) incidenciája és prevalenciája Magyarországon emelkedik. A népesség 14%-át érinti az 55–70 év közötti, és több mint 22%-át érinti 70 év feletti korcsoportban (1). A betegség kezelése trimodális, életmód, gyógyszeres és műtéti-intervenció. A gyógyszeres kezelés célja a szekunder cardiovascularis prevenció, az anyagcsere-változások korrekciója (vércukor, koleszterin, triglicerid, húgysav) és rendszeres ellenőrzése, a trombocytáaggregáció gátlása és a vér viszkozitásának csökkentése, a perifériás erek dilatációja. A gyógyszeres kezeléssel a klasszikus Virchow-triász kóros elváltozásait lehet többkevesebb sikerrel kezelni. A műtéti és intervenció kezelésével a már definitív elváltozások korrekciójára nyílik lehetőség meghatározott indikációk alapján.

A gyógyszeres kezelés alapja a trombocytáaggregáció gátlása acetilsalicilsav és/vagy clopidogrel alkalmazásával, a koleszterin- és trigliceridszint minél alacsonyabb szintre történő beállításával, illetve standard kezelésként rutinszerűen alkalmazzuk a pentoxifyllinszármazékokat. Mindezekről a kezelésekről részben preventív, részben kuratív eredményeket várunk. Nem tagadható azonban, hogy számos esetben csupán a gyógyszeres kezelés – az életmód és szokások

megváltozása nélkül, illetve sok esetben műtéti és/vagy intervenció beavatkozások nélkül – nem kellően hatásos. Számos, nem ellenőrzött alternatív kezelés is látótérbe kerül időről időre, nem bizonyított hatásossággal. Összességében az alap- és szakellátás feladata a PAD kezelésében a nyugalmi fájdalom megszüntetése, a claudicatio intermittens javítása, az elfogadható életminőség biztosítása, az intervenció és/vagy műtéti kezelés időpontjának minél távolabbra tolésa, végső soron pedig a major amputációk számának csökkentése.

A gyógyszeres kezelés új lehetősége Magyarországon 2014 júniusától kezdődően a cilostazol hatóanyagú foszfodiészteráz-3-gátló. A hatóanyag Európa számos országában, illetve az Amerikai Egyesült Államokban több éve áll rendelkezésre. Magyarországon eddig nem álltak rendelkezésre klinikai tapasztalatok. Számos tanulmány ismert a gyógyszer rövid és hosszú távú hatékonyságáról (2–6). Hatása a trombocytáaggregáció gátlása, a perifériás artériák dilatációja és a vér viszkozitásának csökkentése.

A jelenlegi prospektív vizsgálatot 2014. június 1. és október 31. között végeztük, amelyben a cilostazol hatását vizsgáltuk olyan betegeken, akiknek igazolt Fontaine II. perifériás érszűkületük volt. Kezdeti tapasztalataink alapján a cilostazolkezelés elkezdése indokolt azon perifériás atheroscleroticus betegek eseteiben, akik Fontaine II. stádiumban vannak, azaz claudicatio panaszuk van. Jelentősebb a hatás a járástávolság növekedésében akkor, ha 200 méter feletti a kezdeti járástávolság. Itt a boka-kar index javulása is jelentősebbnek bizonyult. A Fontaine IIb stádiumban a panaszok javulása szintén jelentősnek mondható, de nem érte el azt a mértéket, amit IIa stádiumban tapasztaltunk. Hatásosnak bizonyult a kezelés azoknál is, akik diabetes mellitus miatt kezelés alatt álltak. Szerényebb eredményt tapasztaltunk már kialakult, igazolt diabeteses angiopathia eseteiben, de nem hatástalan ezekben az esetekben sem a kezelés.

Azok a betegek, akiknél korábban már rekonstruktív érműtét történt (vizsgálatunkban femoropoplitealis bypass műtét), a cilostazol

**9. táblázat.** Az eredmények összefoglalása a 61 beteg adatainak összesítése után. Az eredeti 68 betegből hét betegnél a kezelést mellékhatások miatt befejeztük. A Fontaine I. stádium a betegek 16%-ánál jelent meg, ami 10 beteget jelentett

	n	Férfi/nő	Átlagéletkor (év)	Diabetes	Átlagos ABI	Átlagos járástávolság (méter)
Fontaine I	10 (16,4%)	5/5	55,5	2	0,83	≥500
Fontaine IIa	23 (38,7%)	17/6	65,5	3	0,725	280
Fontaine IIb	26 (42,6%)	17/9	66	4	0,625	150
Fontaine III	2 (3,3%)	1/1	69	2	0,3	40

hatásos volt a járástávolság további növekedésében. A gyógyszerhatás és a panaszok csökkenése átlagosan két hét gyógyszereszedés után jelentkezett. A boka-kar Doppler-index minden stádiumban javult. Ebben a csoportban tervezett újabb érműtétet négy esetben lehetett prolongálni. Működő graft esetén azon betegnél, akiknél a műtét ellenére fennálltak még claudicatiós panaszok, szintén javulást lehetett kimutatni a járástávolság tekintetében.

Az újonnan diagnosztizált PAD esetén lehetett a legnagyobb boka-kar index növekedést igazolni. Már ismert és gyógyszeresen kezelt PAD-betegek esetében is jelentős boka-kar index növekedést sikerült igazolni. Ebben a csoportban kezelt betegeknél megjelent a Fontaine I. stádium is, ami arra utalt, hogy a perifériás artériás keringés javítása akkor a leghatékonyabb, ha a kezelés Fontaine IIa stádiumban kezdődött.

A diabeteses betegek esetében, amennyiben diabeteses angiopathia is igazolt volt, a panaszok csökkenése, a PAD javulása lassabban jelentkezett, mint a nem diabeteses betegek eseteiben. Ez abban nyilvánult meg, hogy a diabeteses betegek-nél az ABI-növekedés mértéke elmaradt a nem diabeteses betegeknél mért értékekhez hasonlítva, bár a kezelés hatásosnak bizonyult.

A vizsgálatba bevont 68 beteg közül hét beteg esetén lépett fel olyan mellékhatás, amely miatt a kezelést felfüggesztettük. Ezt követően a mellékhatások megszűntek. Azokban az esetekben, akiknél hat hónapon belül myocardialis infarktus, szívelégtelenség, instabil angina pectoris, szívritmuszavar fordul elő a kórtörténetben, ellenjavallt a cilostazolkezelés. Amennyiben a felsoroltak korábban jelentkeztek, a cilostazolkezelés elkezdéséhez kardiológiai véleményezés is ajánlott.

A kezelés elindításakor a beteget részletesen kell felvilágosítani a szer várható hatásáról és a leggyakrabban előforduló mellékhatásokról. Tapasztalataink szerint a mellékhatások kevesebb mint 10%-ban várhatóak és átmenetiek. Saját tapasztalataink szerint a cardialis mellékhatások közül a ritmuszavarok indokolják a kezelés azonnali felfüggesztését és konzultációt a kezelőorvossal. Gastrointestinalis mellékhatások (hasi colica, hasmenés, meteorismus) tapasztalataink szerint kevesebb, mint 2%-ban lépnek fel és átmenetiek. Az adagolás csökkentése is a mellékhatás megszűnéséhez vezethet, és nem feltétlenül kell azonnal teljesen felfüggeszteni a kezelést.

## Következtetések

Eredményeink alapján a cilostazolkezelés hatékonyan alkalmazható Fontaine II. stádiumú PAD kezelésére. A kezeléstől a járástávolság szignifikáns javulása várható. A betegek egy részénél az érsebészeti beavatkozás halaszthatóvá vált. A mellékhatások jelentkezése esetén enyhe esetben a dózis csökkentése ajánlott, illetve súlyos vagy cardialis mellékhatás esetén a kezelés felfüggesztése szükséges. Az újonnan felismert PAD és a cilostazolkezelés elkezdése előtt indokolt esetben javasolt kardiológiai vizsgálat és esetleg carotis color-Doppler-vizsgálat elvégzése.

A kezelés  $2 \times 100$  mg (szükség esetén  $2 \times 50$  mg) cilostazol adagolásával ajánlott, emellett acetilszalicilsav adása is javasolt. Háromas thrombocytagátlás nem ajánlott (7). Amennyiben kombinációban (szalicilsav és clopidogrel) adagolt thrombocytagátlással találkozunk és a cilostazolkezelés egyébként indikált, akkor véleményünk szerint a clopidogrel hagyandó el. A cilostazollal együtt a pentoxifyllin adása nem szükséges, sőt a korábban adagolt pentoxifyllin adagolását is fel lehet függeszteni (8). A betegek rendszeres angiológiai és/vagy érsebészeti ellenőrzést igényelnek, így az első évben legalább kéthavonta szükséges konzultáció a kezelőorvossal.

A kezdeti eredmények határozottan biztatóak, de a gyógyszer hosszú távú eredményessége, a kezeléssel kapcsolatos morbiditási és mortalitási adatok megismerése további jól megtervezett klinikai vizsgálatokat igényelnek. A gyógyszer indikációja pontosan körülírt, de az a tény, hogy a cilostazollal kezelt betegek között szignifikánsan kisebb arányú a Fontaine III. stádiumba történő progresszió, mint a cilostazol nem szedő betegnél, felveti annak a kérdését, hogy ellenőrzött klinikai vizsgálat során a Fontaine III. stádiumú betegnél milyen eredményességgel lehetne a cilostazol bevonni ezeknek a betegeknek a kezelésébe.

*Az összefoglalóban szereplő adatok és információk a vizsgálat részeként az orvosok terápiás gyakorlatát és a szerző nézeteit tükrözik. Bármely említett termék alkalmazásakor az érvényes alkalmazási előírás az irányadó.*

*Az adatgyűjtést a Magyarországon először forgalomba helyezett cilostazolkészítménnyel végezték.*

## Irodalom

1. Novo S, Novo G. Peripheral arterial disease: Role of cilostazol. *E-Journal of the ESC* 2009;(8)2.
2. 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 of Vasc Surg* 2007;330:336.
3. Chapman TM, Goa KL. Cilostazol: A review of its use in intermittent claudication. *Am J Cardiovasc Drugs* 2003; 117:138.
4. Pratt CM. Analysis of the cilostazol safety database. *Am J Cardiol* 2001;28D:33D.
5. 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; 2041:2050.
6. Dawson DL, Cutler BS, Meissner MH, Strandness DEJ. Cilostazol has beneficial effects in treatment intermittent claudication: results from a multicenter, randomized, prospective, double-blind trial. *Circulation* 1998;678: 686.
7. Wilhite DB, Comerota AJ, et al. Managing PAD with multiple platelet inhibitors: the effect of combination therapy on bleeding time. *J Vasc Surg* 2000;710:713.
8. Dawson DL, Cutler BS, Hiatt WR, et al. A comparison of cilostazol and pentoxifylline for treating intermittent claudication. *Am J Med* 2000;523:530.



### HÍR

#### VIII. MAGYAR NOTES KONFERENCIA

iNnováció, Oktatás, Telemedicina, Endoszkópia és Sebészet

2015. március 28.

Semmelweis Egyetem, I. Sz. Sebészeti Klinika,  
1082 Budapest, Üllői út 78.

#### Pancreas- és epebetegségek minimálinvazív kezelési lehetőségei

Laparoszkópos pancreassebészet; laparoendoszkópos randevú technika; a jóindulatú epeúti szűkületek kezelése szteroidinjekcióval; EUS-vezérelt lokális kezelés inoperábilis pancreastumoroknál

#### Újdonságok a bélbetegségek minimálinvazív ellátásában

G-EYE endoszkóp; bélhosszabbító műtéti technika rövidbél-szindrómában; szigmoideoszkópia belet infiltráló endometriosisnál; transanalis specimენტávolítás

#### Érdekességek, újdonságok

Robot laparoszkópos asszisztens; a digitális technika hatása a sebészeti technikára; műtősnő mint első asszisztens LC műtéteknél; újdonságok az invazív endoszkópiában; cégek újdonságainak bemutatója

#### Idős betegek minimálinvazív kezelése

Elektív műtétek 70 év felett; idős betegek endoszkópiája; minimálinvazív sebészet – minimálinvazív anesztézia?; táplálás speciális kérdései 70 év feletti betegeknél

**Élő bemutatók:** distalis vékonybél vizsgálata G-EYE endoszkóppal és cholecystectomy robotasszisztenssel

#### Laparoszkópos és flexibilis endoszkópos hands-on trainingek

Gyakorlás Soloassist robotasszisztenssel; single port csomózás; 30 fokos optika kezelése; gyakorlás G-EYE endoszkóppal; trükkök és eszközök endoszkópos idegentesteltávolításhoz

*A konferencia orvosok és szakdolgozók részére pontszerző.*

*Bővebb információ a [www.hungarotes.hu](http://www.hungarotes.hu) oldalon.*