

Szívelégtelenség és cilostazol

**Barta Judit,
Kovács Árpád**

Debreceni Egyetem Klinikai
Központ, Kardiológiai és
Szívsebészeti Klinika, Debrecen

Levelezési cím:
Dr. Barta Judit
4032 Debrecen, Móricz Zs. krt 22.
E-mail: bartajud@gmail.com

Magyarországon a közelmúltban került forgalomba a cilostazol (CIL) a claudicatio intermittenstől szenvedő perifériás verőér betegek kezelésére, hogy minden eddigi szernél hatékonyabban javítsa a betegek járástávolságát és életminőségét. A klaudikáló betegek nagy többsége jól tolerálja a CIL-t, állapotuk látványosan javul és a gyógyszer biztonságos. Azonban a betegek egy szegmense az alkalmazási előírat szerint nem kaphat CIL-t, például pangásos szívelégtelenségben, súlyos tachyarrhythmia-kban, valamint halmozott kamrai ektópiák esetén. Ennek részben az az oka, hogy a CIL a foszfodiészteráz III-gátlók tagja, amely szerek korábbi tapasztalatok szerint pangásos szívelégtelenségben növelték a mortalitást. CIL-lal nem készültek randomizált kontrollált vizsgálatok szívelégtelen beteganyagban, de indirekt adatok alapján nem zárható ki, hogy szívelégtelenségben nagyobb eséllyel fordulhat elő a CIL hatásmechanizmusából adódóan vérnyomásesés, pulzusszám-emelkedés, rossz közérzet és az aritmiás kockázat növekedése. Saját posztinfarktusos szívelégtelen állapotmodellünk eredményei azt mutatják, hogy bár a CIL előnyösen befolyásolta a szív pumpafunkcióját, pozitív inotróp és pozitív luzitrop hatású volt, javította a bal kamrai ejekciós frakciót, a frakcionális rövidülést, a pulzustérfogatot és a perctérfogatot, a bal kamrai nyomásokat, a $\pm dP/dt$ -t, a makroszkópos és mikroszkópos remodelinget és az intracelluláris Ca^{2+} -homeosztázist, az előnyös változások mellett a CIL malignus ritmuszavarok révén fokozta a szívelégtelen állatok mortalitását. A CIL egészséges patkányok kamrai aritmia gyakoriságát, valamint az ahhoz köthető mortalitást is fokozta, ha a szívizom-aritmia kúszóbét akut iszkémiával (LAD-lekötés) vagy adrenalinmal csökkentettük. Modellünkben a proaritmia leginkább a foszfodiészteráz III-enzim gátlás következtében létrejövő ciklikus AMP-szint-emelkedésnek lehet a következménye. A CIL a QT_c -re nem volt hatással. Bár nincsenek direkt evidenciák, ezek az eredmények felhívják a figyelmet arra, hogy a pangásos szívelégtelen betegek CIL-lal való kezelése veszélyeket rejthet magában és az alkalmazási előírat ilyen irányú tiltását komolyan kell venni egészen addig, ameddig az ellenkezője be nem bizonyosodik. A kardiológiai alapvizsgálás és gondozás ugyan nem feltétele a CIL-kezelésnek, de a terápiás döntésbe kardiológus is bevonható, így a CIL egy megfelelően megválasztott beteganyagban hatékony és biztonságos gyógyszer lehet.

Heart failure and cilostazol

Cilostazol (CIL) recently has become commercially available in Hungary to treat peripheral artery disease patients with claudication in order to improve walking distance and quality of life more than drugs had done before. CIL is well-tolerated and safe to use for most patients suffering from claudication, and results in significant clinical improvement. However, according to the Recommendations, CIL is contraindicated to a subset of patients, such as in congestive heart failure (HF), in severe tachyarrhythmias and in significant ventricular ectopic activity mostly because CIL belongs to the group of phosphodiesterase III inhibitors, which increased mortality in HF patients in former studies. There are no randomized controlled trials with CIL in HF, but based on indirect evidence, CIL treatment may expose HF patients to an increased risk of blood pressure drop and arrhythmias, increase in heart rate or malaise. Our data - obtained in a rat model of postinfarct HF - showed that CIL beneficially affected left ventricular pump function, it was positive inotropic and lusitropic, improved left ventricular ejection fraction, fractional shortening, left ventricular pressures, $\pm dP/dt$, and protected the heart from adverse macroscopic and subcellular remodeling as well as improved Ca^{2+} homeostasis in HF rats, however, CIL increased mortality due to malignant ventricular arrhythmias. CIL was also found to be proarrhythmic and caused early death in healthy CIL-pretreated rats when the arrhythmia threshold was lowered by either acute ischemia (LAD ligation) or cumulative doses of iv. epinephrine. In our model proarrhythmia was most probably the consequence of the phosphodiesterase III inhibition and the subsequent increase in cyclic AMP level. QT_c was unaffected by CIL. Despite the lack of direct clinical evidence, our data support the restriction of CIL use in HF patients with claudication as noted in the Recommendations, not to expose these patients to unnecessary risk, unless additional data suggest otherwise. Although cardiology checkup and care are not required before CIL treatment, the involvement of cardiologists in the therapeutic decision-making is encouraged, thus CIL can be an effective and safe therapeutic option in a well-selected peripheral artery disease patient population.

Kulcsszavak:

cilostazol, szívelégtelenség, inotrópia, kamrai ritmuszavar, ciklikus AMP

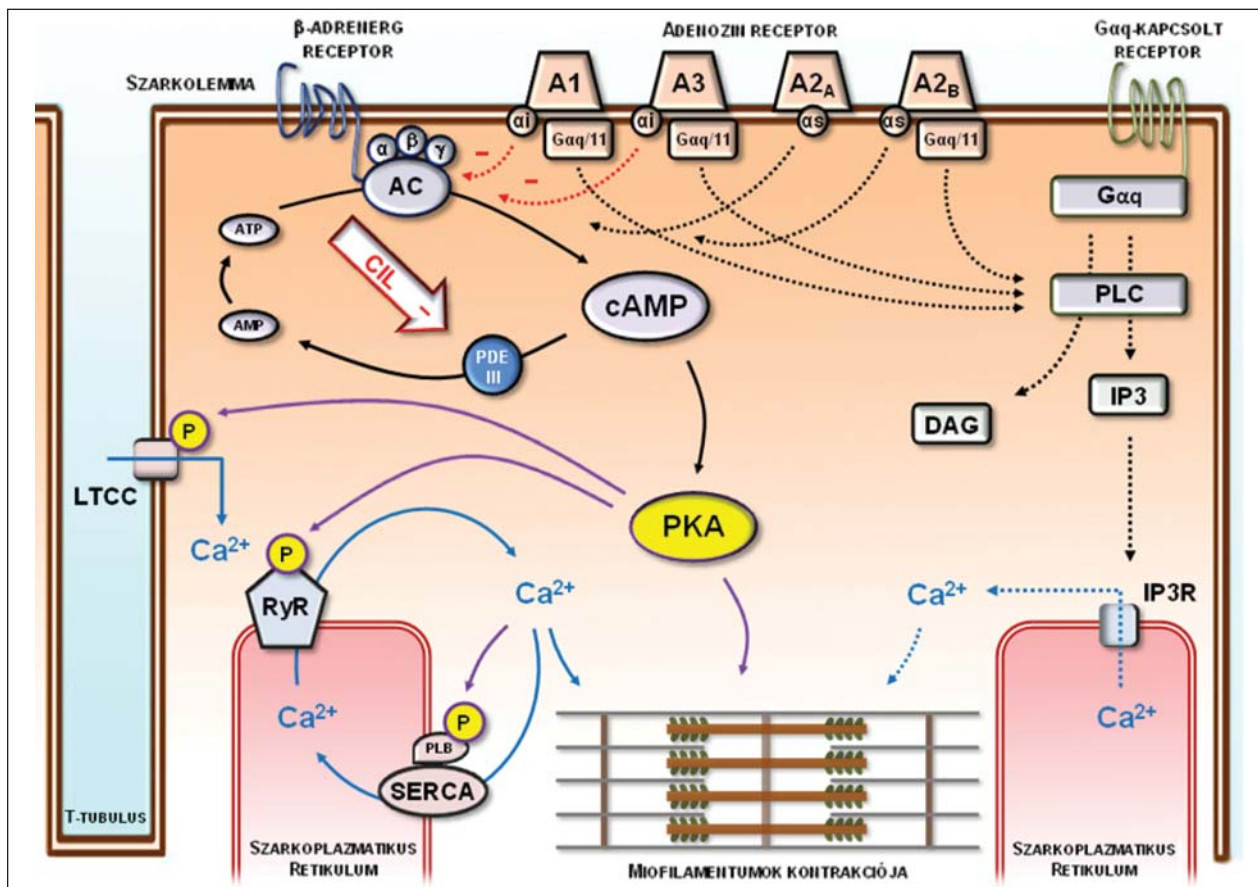
Keywords:

cilostazol, heart failure, inotropy, ventricular arrhythmia, cyclic AMP

Az atheroszklerózis talaján kialakuló perifériás verőérbetegség (PAD) igen nagy kockázatú csoportba sorolt, magas morbiditással és mortalitással járó kórállapot, amely gyakran társul koszorúér- vagy cerebrovaszkuláris betegséggel (1, 2). A Magyarországon működő ÉRV Regiszter adatai alapján – mely program keretében a boka/kar index mérésével próbáltuk feltérképezni a PAD előfordulási gyakoriságát – 65 év felett a PAD prevalenciája kb. 20% (3, 4). Mivel egy komoly szövődményekkel és társbetegségekkel járó kórállapotról van szó, a kezelést korán el kell kezdeni a progresszió lassítása érdekében. A PAD a tünetes stádiumokban claudicatio intermittens, trofikus zavarok, nem gyógyuló fekélyek, nyugalmi végtagfájdalom vagy akár kritikus végtagiszkémia révén rontja a betegek életminőségét. A PAD kezelésében kombinált gyógyszeres terápiát alkalmazunk; a gyógyszerek egy része az atherotrombotikus események rizikócsökkentésére (pl. a trombocitaaggregáció-gátló aspirin, clopidogrel), mások a progresszióra (pl. a koleszterincsökkentő és antiinflammatorikus statinok), illetve a járástávolságra

hatnak (pl. a vazóaktív hatású szerotonin-inhibitor naf-tidrofuryl) vagy hemoreológiai hatással rendelkeznek (pl. pentoxifyllin) (5). A gyógyszeres kezelés során azonban a betegek perzisztenciáját és adherenciáját nehéz megtartani. Ennek részben az az oka, hogy az eddig alkalmazott gyógyszerek rövid távon nem javítják a betegség tüneteit és a beteg panaszait, így gyorsan elvész a beteg lelkesedése. Nehéz azzal érvelni egy klaudikációs panaszoktól szenvedő betegnél, hogy kisebb valószínűséggel kap majd hónapok, évek múlva szívinfarktust vagy stroke-ot ha szedi az előírt gyógyszereket, amikor a legfőbb panasa (a végtagfájdalom) és az életminősége aktuálisan nem javul a gyógyszertől. Ezeknek a klaudikáló betegeknek jelenthet megoldást a cilostazol (CIL). A CIL tartós orális szedésre alkalmas gyógyszer, amely Japánban, Amerikában és Európában már évek óta elérhető, de Magyarországon csak 2013 decemberétől lett része a gyógyszeres armamentáriumnak (6), hogy hatékonyan, minden eddiginél jobban javítsa a PAD-betegek klaudikációs panaszait és életminőségét (7–12). CIL szedése mellett a maximális

1. ábra. A cilostazol szívizomsejtekre gyakorolt hatásának molekuláris mechanizmusa. A1-A2-A3: adenozin-receptorok; AC: adenil-cikláz; AMP: adenzin-monofoszfát; ATP: adenzin-trifoszfát; cAMP: ciklikus adenzin-monofoszfát; CIL: cilostazol; DAG: diacil-glicerol; Gαq: G-protein; IP₃: inozitol-trifoszfát; IP3R: inozitol-trifoszfát receptor; LTCC: L-típusú Ca²⁺-csatorna; P: foszforiláció; PDE III: foszfodiészteráz III; PKA: protein-kináz A; PLB: foszfolambán; PLC: foszfolipáz C; RyR: ryanodin-receptor; SERCA: szarkoplazmatikus retikulum Ca²⁺-pumpa



járástávolság akár 75%-kal is növekedhet (13). Az alkalmazási előírat szerint a CIL a claudicatio intermittens tüneteit mutató betegeknel – vagyis Fontaine II. stádiumban – javasolt a maximális és a fájdalommentes járástávolság növelésére. Ez a betegcsoport az összes PAD-betegek 15–30%-át teszi ki. A nemzetközi szakmai ajánlások (14, 15) a CIL-t ezeknél a betegeknel I. osztályú „A” evidenciaszinttel javasolják. Külön szeretnék hangsúlyozni, hogy a jelenlegi ajánlások szerint a CIL nem a nyugalmi végtagfájdalom és az iszkémiás perifériás szöveti nekrosis kezelésének a gyógyszere.

A CIL PAD-ban kifejtett jótékony hatása összetett. A hatás alapja a foszfodiészteráz III-enzim (PDE III) gátlása. A PDE III-gátlás következménye révén alakul ki a kívánatos trombocita-aggregáció gátlás, a vaszkuláris simaizomsejt-proliferáció gátlás, a direkt artériás vazodilatáció, javul az endothelfunkció és a lipidprofil (16, 17). Növeli a keringő és a szöveti adenoszintet az adenosin reuptake gátlása révén, ami a vaszkulaturán az A₂-receptorokon keresztül tovább fokozza a vazodilatációt, a trombocitákon pedig a trombocita-aggregáció gátlást (18, 19). Ezen kívül a prosztaglandin-szinteteket (PGE1 és PGI2) is előnyösen befolyásolja (20, 21).

A CIL szívre gyakorolt hatásai

A vaszkuláris hatásokkal ellentétben a CIL szívizomra kifejtett hatása nem teljesen tisztázott. A klinikai tapasztalatok szerint a CIL palpítációt okozhat és tachycardizálhat (6). A nyugalmi szívfrekvenciát átlagosan 5–7/perccel növeli, ezáltal az arra érzékeny egyéneknél akár anginás panaszokat is provokálhat. Hemodinamikai hatása következtében tenzióesést is előidézhethet. Ezek nagyrészt a szer artériás vazodilatátor hatásából adódnak. A nemkívánatos események elkerülése végett az alkalmazási előíratban a szívvel kapcsolatos kontraindikációk között szerepel a kórtörténetben előforduló súlyos tachyarrhythmia, kamrai tachycardia, kamra-fibrilláció, multifokális kamrai ektópiák, QT_c-szakasz megnyúlás, pangásos szívelégtelenség, instabil angina, 6 hónapon belüli szívinfarktus vagy koronária bypass-műtét (6). A számos kardiológiai kontraindikáció ellenére a kardiológiai alapkivizsgálás és gondozás nem feltétele a CIL-kezelésnek. Ez azért is aggályos, mert ritka az a perifériás érbeteg, akinek nincs valamilyen kardiális érintettsége, még ha ez előzőleg nem is került felismerésre.

A kontraindikációk között talán a legnagyobb odafigyeltetést a pangásos szívelégtelenség érdemel.

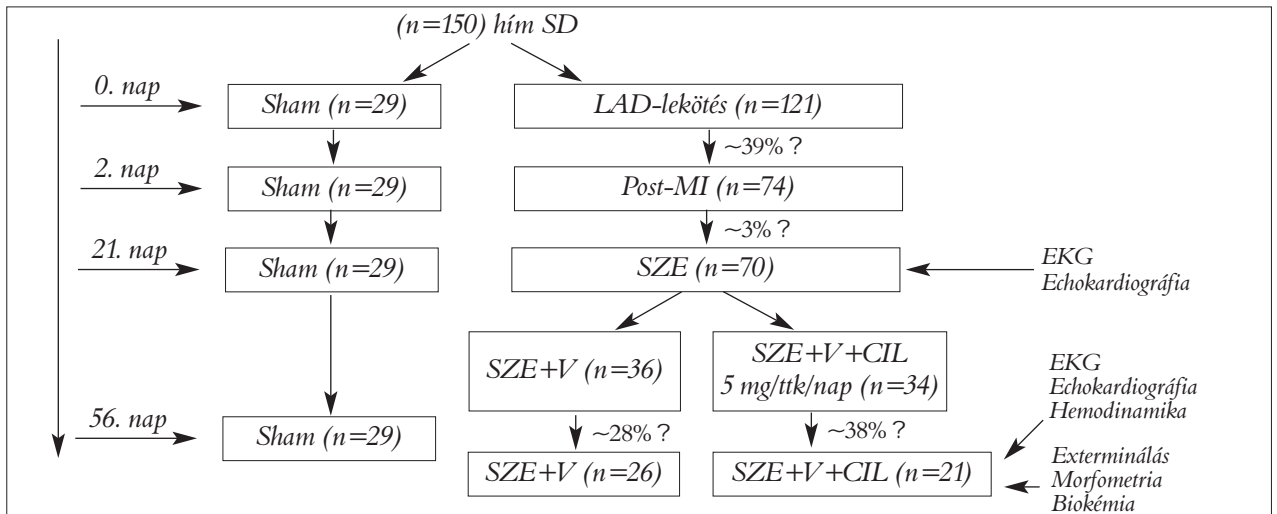
× Szívelégtelenségben alapvető fontosságú a szoros frekvenciakontroll. Egy szívelégtelen betegnél még a kisebb mértékű tachycardizálódás is könnyen az alapbetegség progresszióját okozhatja. Ismert, hogy a szívfrekvencia 10/perc emelkedése a kardiovaszkuláris mortalitást 30%-kal, a hirtelen halált 39%-kal, az összmortalitást 20%-kal növeli (22).

× A CIL hipotonizáló hatása miatt a szívelégtelenség bázissterapiás szereinek dóziscsökkentésére kényszerülhetünk, ami szintén nem szerencsés.

× Ezen kívül a PDE III-gátlás következtében a szívizomsejtekben emelkedik a ciklikus adenosin-monofoszfát (cAMP) szint, amely a szívizom kontraktilitását fokozhatja, de ugyanakkor citotoxikus és proaritmias hatású lehet (23). Évekkel korábban voltak próbálkozások súlyos pangásos szívelégtelenségben különböző pozitív inotróp hatásúnak vélt PDE III-gátló szerekkel, de azok növelték az aritmiahoz köthető mortalitást (24–26). A PDE III-gátlókkal szerzett tapasztalatok alapján a CIL-lal nem készültek randomizált kontrollált vizsgálatok szívelégtelen beteganyagban, a PDE III-gátlókra általánosítva egyszerűen beemelésre került a pangásos szívelégtelenség a CIL kontraindikációi közé. Az alkalmazási előíratok azonban nem fogalmazzak elég precízen, nem definiálják azt, hogy pontosan mit kell érteni pangásos szívelégtelenség alatt. Ejekciós frakcióhoz kötött? NYHA osztályhoz kötött? Hol kell meghúzni a határt? Nem szívelégtelen PAD-betegeken végzett 9 randomizált kontrollált vizsgálatban és a CASTLE-vizsgálatban a CIL nem növelte az összmortalitást (12). Elképzelhető, hogy mivel a CIL a régebbi generációs PDE III-gátlókkal ellentétben adenosin reuptake gátló hatással is rendelkezik, védőhatású lehet az aritmiaikkal szemben (27) (1. ábra). Érdekes módon Gamssari és munkatársai közölték olyan esettanulmányt egy negatív kardiális anamnéziséű PAD-betegen, ahol a CIL-terápia megkezdése után 2 nappal kamrai tachycardia jelentkezett, amely a gyógyszer felfüggesztése után megszűnt (28).

Célkitűzés

Mivel a CIL szívre gyakorolt hatása pontosan nem ismert, pangásos szívelégtelenségben pedig mondhatni nincsenek adatok, egy posztinfarktusos szívelégtelen állatkísérletes modellt hoztunk létre, hogy megvizsgáljuk a mortalitásra gyakorolt hatást, az EKG-paramétereiket, a makroszkópos és mikroszkópos remodellinget, a balkamra-funkciót, a szarkoplazmatikus retikulum Ca²⁺-homeosztázisát, a miofibrillumok ATPáz aktivitását, a miofibrilláris fehérjék összetételét CIL-kezelés mellett és anélkül (2. ábra). Az eredményeket részletesen a J Cell Mol Med (29) és Can J Physiol Pharmacolban (30) közöltük. Azt is teszteltük, hogy CIL-t rendszeresen kapó, de egyébként egészséges patkányokban jelentkeznek-e aritmiaesemények, ha az állatok aritmia-küszöbe csökken pl. akut iszkémiában vagy adrenalin hatására. A vizsgálat részletesen a Cardiovasc Toxicologyban (31) olvasható. Az alábbiakban röviden ismertetjük az eredményeinket.



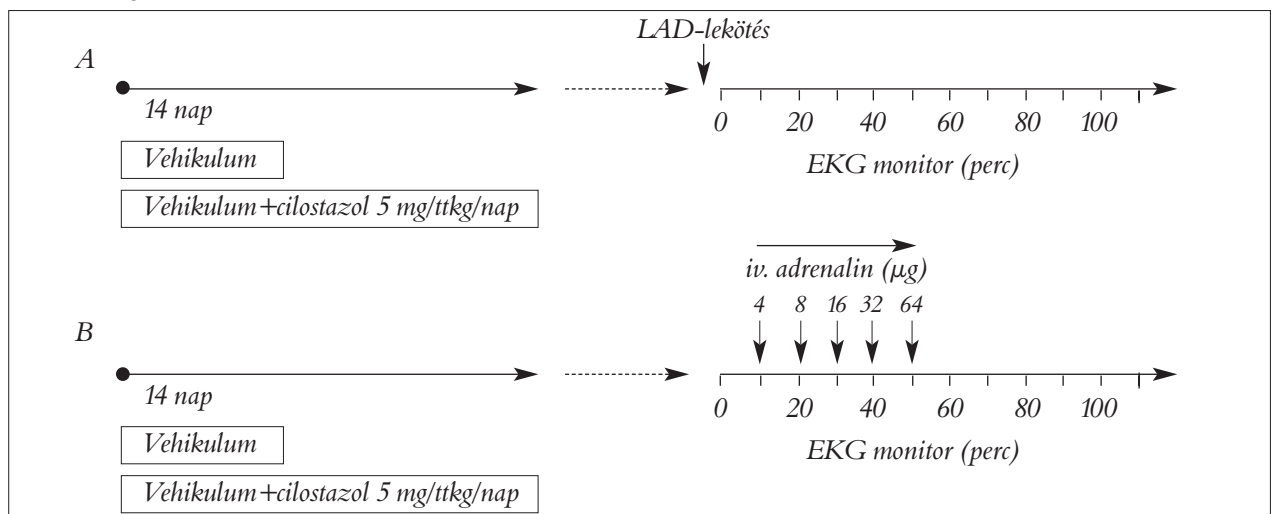
2. ábra. A cilostazol kardiális hatásainak vizsgálata posztinfarktusos szívelgtelenség patkány modelljében. A kísérletes protokoll folyamatábrája. CIL: cilostazol; MI: miokardiális infarktus; n: esetszám; SD: Sprague–Dawley-patkány; Sham: áloperált állat; SZE: szívelgtelen csoport; V: vehikulum; ?: mortalitás

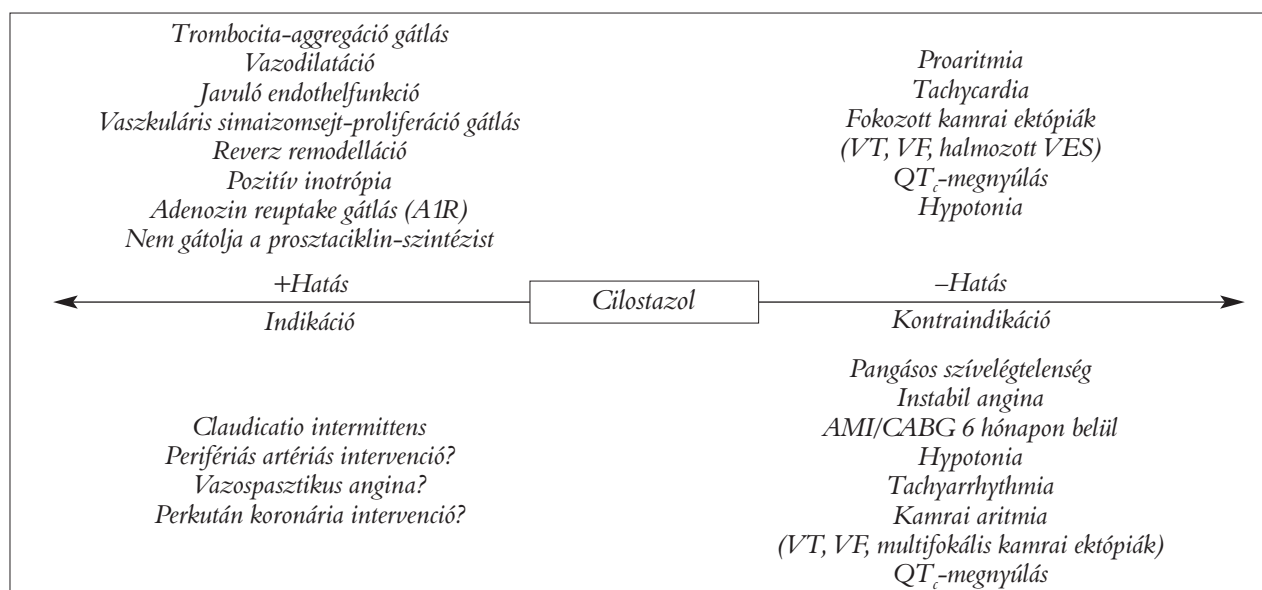
Módszerek

Hím Sprague–Dawley-patkányokon szívinfarktust hoztunk létre az LAD koronária lekötésével (n=121). 21 nappal az infarktus után a már szívelgtelen állatokat randomizáltuk vehikulum-kezelt (SZE+V) vagy cilostazol-kezelt (SZE+V+CIL; 5 mg/kg/nap) csoportba. A kezelések 5 héten keresztül tartottak. Kontrollcsoportként áloperált kezeletlen állatokat használtunk (Sham; n=29). A kísérletes elrendezés a 2. ábrán látható. A gyógyszeres kezelés előtt rögzítettük az EKG-t és az echokardiográfias paramétereket. A kezelési periódus alatt rögzítettük a mortalitást, a kezelés végén EKG-t, echokardiográfias vizsgálatot és arteria carotison keresztül mikrokatéterrel bal kamrai hemodinamikai méréseket végez-

tünk, majd az állatokat eutanizáltuk. A globális strukturális és funkcionális jellemzőket meghatározó szubcelluláris folyamatok megismerése érdekében morfológiai méréseket és infarktusméret-meghatározást követően az infarktustól mentes szívizommintákon megvizsgáltuk a szarkoplazmatikus retikulum Ca^{2+} -homeosztázisának elemeit (Ca^{2+} -uptake és -release aktivitás, a Ca^{2+} -transzportban szerepet játszó fehérjék – SERCA2a, Ryanodin-receptor, foszfolambán – expresszióját fehérje és génexpressziós szinten), a miofibrillumok ATPáz aktivitását, kontraktilis fehérjék közül a miozin nehéz lánc (MHC) izoforma expresszióját fehérje és mRNS-szinten, továbbá a kardiális troponin I (cTnI) foszforiláltsági állapotát. A CIL proaritmias hatásának vizsgálatára egészséges hím Sprague–Dawley-patkányokat 2 hétig előkezel-

3. ábra. A cilostazol proaritmias hatásának vizsgálata egészséges patkányokon, 2 hetes cilostazol előkezelést követően (A) akut szívinfarktusban LAD koronária lekötés után, (B) kumulatív dózisban adott adrenalin jelenlétében





4. ábra. A cilostazol hatásai, indikációk és kontraindikációk. AMI: akut miokardiális infarktus; CABG: koronária bypass-műtét; VES: kamrai extraszisztolia; VF: kamrafibrilláció; VT: kamrai tachycardia

tünk CIL-lel (V+CIL; 5 mg/kg/nap) vagy vehikulummal (V, kontroll) (3. ábra). Mindkét csoport állatainak myocardiumában kolorimetriás immuno-esszé segítségével meghatároztuk a cAMP-szintet (n=9/csoport). A többi állaton kiindulási EKG rögzítését követően olyan kísérletes körülményt hoztunk létre, amikor az aritmiák iránti érzékenység fokozott. Mindkét előkezelt csoportban az állatok egyik felénél akut iszchémiát hoztunk létre a LAD lekötésével (n=6-9/csoport; 3. A ábra), amíg az állatok másik felénél kumulatív dózisban adrenalin adagoltunk (n=6/csoport; 3. B ábra). Az állatok EKG-ját mindvégig folyamatosan rögzítettük és elemeztük az aritmia-eseményeket gyakoriság és súlyosság alapján, valamint a QT_c-t. Az eredményeket átlag ± SEM formában fejeztük ki, amelyeken Student-féle t-próba, egyutas ANOVA-Duncan teszt, log-rank teszt, χ^2 -teszt, egyutas ANOVA-Kruskal-Wallis statisztikai próbákat alkalmaztunk, ahogy szükséges volt. p<0,05 értéket tekintettük statisztikailag szignifikánsnak. Az eredményeket jelen esetben a könnyebb áttekinthetőség kedvéért csak átlagértékek formájában tüntetjük fel.

Eredmények

A 121 LAD-lekötésen átesett csoportban az infarktus első 3 hetében 42% volt a mortalitás, amelyért döntően az első 48 óra mortalitása tehető felelőssé (39%). Végül 70, echokardiográfiával igazoltan szívelégtelen állat került randomizálásra. A SZE+V csoportba 36, az SZE+CIL-csoportba 34 állat került. Az 5 hetes kezelési periódus végén az SZE+V-csoportban 27,8% (10/36), a SZE+CIL-csoportban 38,2% (13/34) volt a halálozás. A CIL-kezeléshez társuló mortalitás szignifikánsan nem,

csak tendenciájában volt magasabb szívelégtelenségben. A 29 áloperált állat között nem volt elhullás.

A CIL-kezelésnek nem volt hatása a szívinfarktus méretére (SZE+V: 39,7% vs. SZE+V+CIL: 39,1%). A kontrollhoz képest a szívelégtelenség gyógyszeres kezelés nélkül a bal kamra, a jobb kamra és a tüdő nedves/száraz tömeg arányának növekedésével járt (1,30 g vs. 1,52 g; 2,28 g vs. 3,03 g; és 4,52 vs. 5,09; p<0,05), amelyeket azonban a CIL-kezelés jótékonyan befolyásolt, vagyis az áloperált értékek irányába tolt el (1,38 g; 2,77 g; és 4,79; p<0,05).

Az EKG-analízis a kezeletlen szívelégtelen csoportban mérsékelt tachycardizálódást igazolt a nem szívelégtelen kontrollállatokhoz képest (RR-távolság: 174 msec vs. 185 msec; p<0,05), amelyet a CIL érdemben nem befolyásolt (173 msec). Az iszchémiás szívelégtelenség kialakulása a QT_c megnyúlását is előidézte a kontrollhoz képest (216 msec vs. 179 msec; p<0,05), amelyre a CIL szintén nem volt hatással (212 msec). Az áloperált állatokban nem fordult elő malignus kamrai ritmuszavar, de míg a kezeletlen szívelégtelenségben a kamrai tachycardia incidenciája 38% volt, addig CIL-kezelés jelenlétében ez szignifikánsan még magasabb, 67% volt. CIL-hatás alatt az állatonként előforduló epizódok száma is magasabb volt mint kezeletlen szívelégtelenségben (2,4 vs. 1,8; p<0,05).

Az echokardiográfiás mérések szívelégtelenségben kezelés nélkül a kontrollhoz képest adverz remodelációt mutattak bal kamrai tágulattal és csökkent szisztolés balkamra-funkcióval, amit jól reprezentál a szisztolés és végdiasztolés átmérők markáns növekedése (9,9 mm vs. 4,3 mm; és 11,6 mm vs. 7,7 mm), a perctérfogat csökkenése (17,2 ml/perc vs. 32,0 ml/perc), a pulzustérfogat csökkenése (54,0 μ l vs. 101,0 μ l), az ejekciós frak-

ció csökkenése (37,8% vs. 82,5%) és a frakcionális rövidülés csökkenése (14,6% vs. 44,2%; $p < 0,05$). Ezeket a paramétereket a CIL-kezelés ugyan normalizálni nem tudta, de szignifikánsan javította, azaz a reverz remodelling irányába tolta el (7,0 mm; 9,5 mm; 24,8 ml/perc; 78,0 μ l; 64,0% és 28%, a korábbi sorrendnek megfelelően, $p < 0,05$). Az invazív hemodinamikai paraméterek megerősítették az echokardiográfiai méréseket, ugyanis a Shamhez képest a szívelégtelenségben romló $+dP/dt$ (3306 Hgmm/s vs. 8188 Hgmm/s) és $-dP/dt$ (2740 Hgmm/s vs. 6740 Hgmm/s) CIL hatására szignifikánsan javult (6280 Hgmm/s és 4529 Hgmm/s).

A szarkoplazmatikus retikulum Ca^{2+} -homeosztázisának vizsgálata során elemeztük a Ca^{2+} -uptake és -release aktivitást, továbbá a Ca^{2+} -transzportban szerepet játszó fehérjék expresszióját fehérje és génexpressziós szinten. Kezeletlen szívelégtelenségben a Ca^{2+} -uptake és a Ca^{2+} -release egyaránt jelentősen károsodott, a Ca^{2+} mozgását szabályozó fehérjék mennyisége és mRNS-szintje is csökkent (SERCA2a, Ryanodin-receptor, foszfolambán), amelyet a CIL képes volt szignifikánsan javítani. Szívelégtelenségben a miofibrillumok Ca^{2+} -stimulált ATPáz aktivitása is jelentősen csökkent a kontrollhoz képest (6,0 μ mol Pi/mg protein/h vs. 10,6 μ mol Pi/mg protein/h; $p < 0,05$), amelyet a CIL-kezelés szintén szignifikánsan javított (7,9 μ mol Pi/mg protein/h). A kontraktilitás és ATPáz-aktivitás egyik fő meghatározó fehérjeje az MHC. Egészséges patkányokban főleg az energiaigényesebb α MHC izoforma dominált (72,2%), amely szívelégtelenségben a remodelling során csökkent (44,0%-ra), az energiatakarékosabb β MHC izoforma expressziója ezzel ellentétesen változott (27,8%-ról 56%-ra nőtt). Az izoformaváltás jól korrelált a szívelégtelenség súlyosságával. A CIL ezt az izoformaváltást szignifikánsan tudta mérsékelni. Ez igazolható volt nemcsak fehérje, de mRNS szintjén is. A szívelégtelenség egyik velejárója a cTnI foszforilációjának a csökkenése. Ezt a mi kísérletes modellünkben is megfigyeltük, ugyanis a Sham-hez képest szívelégtelenségben több mint 50%-kal csökkent a cTnI foszforiláció, amely CIL jelenlétében a 20%-os csökkenést sem érte el.

A CIL proaritmiás hatásának vizsgálati protokollja során a kontroll és a V+CIL előkezelésben részesült egészséges állatokon a 2 hetes előkezelést követően EKG-monitorozást végeztünk. Alapállapotban a kontroll állatoknál 2/12 esetben rögzítettünk izolált kamrai extraszisztolét (VES). A V+CIL-csoportban 4/17 esetben volt VES. Komplexebb kamrai aritmia egyik csoportban sem volt. A szívfrekvencia és a QT_c nem különbözött a két csoportban (384 ütés/perc vs. 386 ütés/perc; és 185 msec vs. 183 msec).

A koronárikötésre került állatoknál az LAD lekötését követően 2 órán belül mindegyik állatnál jelentkezett valamilyen kamrai ritmuszavar. A kontroll és a V+CIL-csoportban a ritmuszavarok megjelenéséig el-

telt idő nem különbözött szignifikánsan (42 sec vs. 67 sec). VES minden állatnál jelentkezett, de a V+CIL előkezelteknél szignifikánsan nagyobb számban (114 db vs. 181 db). Salve a kontrollcsoportban 67%-ban került rögzítésre, amíg a V+CIL előkezelteknél szignifikánsan nagyobb arányban, 89%-ban. A salvék számában nem volt érdemi különbség. A kamrai tachycardiák és kamrafibrillációk gyakorisága nem különbözött (67% vs. 78%; és 67% vs. 67%). A kamrai tachycardiás epizódok száma és időtartama sem különbözött, azonban a kamrafibrillációs epizódok száma a V+CIL előkezelteknél nagyobb volt és tovább is tartott. A 2 órás periódus alatt irreverzibilis kamrafibrilláció, halált okozó ritmuszavar nem fordult elő.

Az adrenalin-indukált aritmiák vizsgálata során a kamrai aritmiák dóziszfüggő megjelenését észleltük. A kontrollcsoportban 4 μ g adrenalin mellett 67%-ban, 8 μ g-nál 83%, 16-32-64 μ g-nál 100%-ban jelentkezett kamrai ritmuszavar, amíg a V+CIL állatoknál a kamrai ritmuszavarok incidenciája már a legkisebb dóziszú, 4 μ g adrenalinál is 100% volt. A kontrollállatoknál a VES-ek incidenciája 67-67-67-83-100% volt az emelkedő adrenalin dózis függvényében, ezzel szemben a V+CIL-csoportban a legkisebb dózisznál már az állatok 100%-ánál jelentkezett VES a kontrollhoz képest nagyobb VES-számban. Salvék a kontrollcsoportban 0-17-33-33-40%-ban jelentkeztek, amíg ez a V+CIL előkezelteknél 50% és 100% között mozgott. Csupán a számadatokat nézve kamrai tachycardia kevesebb állatnál és kisebb számban jelentkezett a kontrollcsoportban a V+CIL-csoporthoz képest, de statisztikai elemzésre nem volt mód az állatok elhullása miatt. A kontrollcsoportban csak a maximális, 64 μ g dózisznál veszítettünk el 1 állatot, azonban a V+CIL-csoport adrenalintoleranciája alacsonyabb volt, 32 μ g-nál elvesztettünk 2 állatot, 64 μ g-nál pedig még további kettőt. A kontroll és a V+CIL előkezelteknél állatok bal kamrájának cAMP meghatározása során arra az eredményre jutottunk, hogy a CIL jelenlétében több mint kétszeresére nő a cAMP-szint a kontrollhoz képest (709 pmol/g vs. 266 pmol/g; $p < 0,05$).

Megbeszélés

A PAD kezelésére használatos antitrombocita és vazodilatátor hatású CIL-ről igazoltuk, hogy a szívre is hatást gyakorol. Posztinfarktusz szívelégtelenség patkánymodelljében előnyösen befolyásolta a szív pumpafunkcióját, pozitív inotróp és pozitív luzitrop hatású volt, javította a bal kamrai ejekciós frakciót, a frakcionális rövidülést, a pulzustérfogatot és a perctérfogatot, a bal kamrai nyomásokat, a $\pm dP/dt$ -t, a makroszkópos és mikroszkópos remodellinget és az intracelluláris Ca^{2+} -homeosztázist. A CIL nem volt

hatással az infarktuszos heg méretére, ami nem meglepő, hiszen a heg stabilizálódása már megtörtént mire a CIL-kezelés elkezdődött, az előnyös hatások a túlélő myocardium remodellingjének modulációján keresztül valósultak meg. Az előnyös változások mellett azonban a CIL malignus ritmuszavarok révén fokozta a szívelégtelen állatok mortalitását. A CIL egészséges patkányok kamrai aritmia gyakoriságát és az ahhoz köthető mortalitást is fokozta, ha a szívizom-aritmia küszöbét akut iszkémiával vagy adrenalinval csökkentettük. A CIL proaritmiás hatása QT_c -től függetlennek tűnik, hiszen a CIL nem volt hatással a QT_c -re patkányokban. Az a megfigyelés, hogy a CIL szignifikánsan megnövelte a bal kamra cAMP-szintjét a kontrollhoz képest azt az elképzelést támogatja, hogy a proaritmia leginkább a PDE III-gátlás következtében létrejövő cAMP-emelkedésnek lehet a következménye.

Nem szívelégtelen PAD-betegeken végzett vizsgálatokban a CIL biztonságos volt, nem növelte az aritmogenitást és a mortalitást (12, 32), de szívelégtelen betegeken mondhatni nincsenek CIL-lel tapasztalataink. A klinikai gyakorlatban a tiltás ellenére előfordult bizonyos esetekben, hogy pangásos szívelégtelen beteg is részesült CIL-kezelésben (32). Az adatok elemzése azt mutatja, hogy a CIL a betegek ezen alcsoportjában (43 fő) is biztonságos volt, nem nőtt az aritmiás kockázat, a major kardiovaszkuláris esemény és a halál előfordulása. Arról azonban nincsenek adataink, hogy ezek a betegek milyen súlyosságú szívelégtelenségben szenvedtek. Állatkísérletes adatokból humán beteganyagra direkt következtetéseket levonni nem helyes, azonban az állatkísérletes eredményeink felhívják a figyelmet arra, hogy a pangásos szívelégtelen betegek CIL-lel való kezelése veszélyeket rejthet magában, bár eddig ezt egyértelműen nem igazolták; az alkalmazási előirat ilyen irányú tiltását komolyan kell venni egészen addig, ameddig az ellenkezője be nem bizonyosodik. Az aritmiákra egyébként is hajlamos szívelégtelen betegeknél nemcsak a CIL PDE III-gátló hatásából fakadó proaritmiákkal kell számolni, hanem az alapbetegség progressziójával is. Szívelégtelenségben már szinte megrögzötten törekszünk a megfelelő szívfrekvencia-kontrollra akár kombinált frekvenciacsökkentő terápia árán is, mert igazolt, hogy ezáltal jelentősen csökkenthető a mortalitás (22). CIL hatásban átlagosan 5-7 ütés/perccel növekedhet a szívfrekvencia, ami nem elhanyagolható emelkedés, még akkor sem, ha a beteg aktuálisan ezt meg sem érzi, mert sajnos kemény végpontokban ez mégis megmutatkozik. Kellő körültekintéssel ez a nemkívánatos CIL-hatás kivédhető az egyébként is bázisterápiaként használatos béta-blokkoló dózisztitrálásával vagy ivabradin kiegészítéssel. A másik figyelmet érdemlő CIL-hatás a vazodilatációhoz köt-

hető vérnyomáscsökkenés. Ez egy hipertóniás betegnél előnyös, de egy szívelégtelen betegnél, ahol gyakran csak óvatos dózisztitrálással tudjuk az ACE-gátlót és a béta-blokkoló adagját emelni, kellemetlen tüneteket, rosszulletet idézhet elő. Az ilyen beteg terhelhetőségét hamarabb fogja korlátozni a szívelégtelensége, mint ahogy a klaudikációs panasa megjelenhetne. Ismerve a szívelégtelen betegek klinikumának diverzitását, ezeket a betegeket nem lehet egységes csoportként kezelni. Vannak közöttük CIL-t kevésbé és vannak CIL-t jól toleráló betegek. Az alacsony CIL toleranciájú betegeknek akár árthatunk is a CIL-terápiával, amíg a toleráns betegeknek kifejezetten előnyös lehet. Fontos lenne legalább ennek a két betegcsoportnak a karakterizálása, de a jelenlegi alkalmazási előirat és az engedélyek nem sok támpontot adnak a gyakorló orvos számára. Minden pangásos szívelégtelenség ellenjavallatként szerepel, súlyosságtól függetlenül, még a szívelégtelenség definícióját sem adják meg. A jelenlegi gyakorlat szerint a kardiológiai szakvizsgálat nem kötelező CIL elrendelése előtt. A fent részletezett szempontok alapján azonban nem kétséges, hogy különösen a sűrű zónába eső betegek kezelésével kapcsolatban fontos lenne a kardiológus véleménye. Így jó eséllyel kiszűrhetnénk a CIL szempontjából nagy kockázatú betegeket és megelőzhetnénk a nemkívánatos eseményeket. Azok viszont kaphatnának CIL-t, akik abból a legtöbbet profitálnak. Náluk a kezelésből származó előny messze felülmúlja a kezelés hordozta kockázatot.

Vannak olyan vélemények, hogy CIL-terápia során nem kell számolni fokozott aritmiás kockázattal. Ezt arra alapozzák, hogy a CIL a régebbi generációs PDE III-gátlókkal ellentétben markáns adenosin re-uptake gátló hatással is rendelkezik (33, 34). A CIL adenosin reuptake gátló hatásából adódóan növeli a keringő és a szöveti adenosinzintet. A szívizomsejteken A1, A2 és A3-receptorok expresszálódnak. Az adenosin A1-receptoron keresztül G_i típusú G-fehérjéhez kapcsolódóan gátolja a cAMP-szint növekedését, azáltal kivédheti az aritmiákat (27). A CIL és az adenosinzint összefüggését vizsgáló tanulmányokban a CIL-t a milrinonnal hasonlították össze, és a milrinonhoz képest előnyösebbnek bizonyult, ami alapján feltételezhető, hogy az aritmiás mellékhatásprofilja is kedvezőbb lesz. Ez viszont nem jelenti automatikusan azt, hogy a CIL egyáltalán nem emeli az intracelluláris cAMP-szintet, pl. a placebohoz képest, hiszen ezt nem vizsgálták. Állatkísérletes modellünkben mi CIL mellett magasabb cAMP-szintet mértünk a szívizomban a CIL kezelésben nem részesülő kontrollállatokhoz képest és úgy tűnik, hogy ez mégsem teljesen elhanyagolható, tehát valamilyen mértékű aritmiás kockázattal mégis számolni kell. Elképzelhető, hogy az egyéni érzékenységnek is szerepe van a CIL-kezelés során észlelt mellék-

hatások megjelenésében. Ezt az elképzelést támogatja az is, hogy negatív kardiális anamnéziséű betegnél is volt már arra példa, hogy a CIL kamrai tachycardiát indukált (28).

CIL-kezelés claudicatio intermittensén túl

A fenti problémakörrel eltekintve a CIL összességében sok előnyös tulajdonsággal bír, ezeket figyelembe véve vannak próbálkozások a klaudikáció mellett más indikációs területek felé nyitni. PAD-ban endovaszkuláris kezelésen átesett betegeknél az aszpirin mellé adott CIL csökkentette a resztenózisok gyakoriságát (35, 36). A CREST (Cilostazol for RESTenosis) vizsgálatban koronária-intervención és bare metal stent beültetésen átesett betegeken az aszpirin és clopidogrel mellé adott CIL szignifikánsan csökkentette az instent resztenózist a placebohoz képest (37). Gyógyszerkibocsátó stentet kapó diabéteszes betegek instent resztenózisának gyakoriságát is kedvezően befolyásolta (38–40). A CIL előnyösnek tűnik a vazospasztikus angina kezelésében is (41). Pozitív kronotróp és dromotróp tulajdonságai révén áthidaló terápiaként is szóba jöhet szimptomatikus bradycard ritmuszavar miatt pacemaker-beültetést igénylő betegeknél. III. fokú AV-blokkos betegeknél a CIL növelte a kamrai póttritmus-frekvenciát és javította a natriuretikus peptidszinteket (42), továbbá szupraventrikuláris bradyarrhythmiaiban (bradyfibrillatio, sick sinus szindróma, Wenckebach típusú AV-blokk) növelte a kamrafrekvenciát (43). Elegendő számú randomizált kontrollált vizsgálat hiányában a felsorolt kórállapotok jelenleg nem szerepelnek a CIL alkalmazási előírataiban, így a rutinszerű CIL használatat várunk kell a fenti indikációkban.

Következtetések

A claudicatio intermittensből szenvedő PAD-betegek kezelésében mérőföldkönek számít a CIL bevezetése, amely hatékonyan, több támadásponton keresztül képes növelni a járástávolságot és ezáltal javítja a betegek életminőségét. A klaudikáló betegek nagy többsége jól tolerálja a CIL-t, állapotuk látványosan javul és a gyógyszer biztonságos. Azonban a CIL-re szoruló betegek egy szegmense kardiális anamnéziséükből kifolyólag nem kaphatja ezt a készítményt. Különös figyelmet érdemelnek a szívelégtelenségben szenvedő és a halmozott kamrai ektópiákat mutató betegek. Direkt evidenciák ugyan nincsenek, de indirekt adatok alapján nem zárható ki, hogy ezeknél a betegeknél nagyobb eséllyel fordulhat elő vérnyomáscsökkenés, pulzusszám-emelkedés, rossz közérzet, az alapbetegség progressziója és az aritmiás kockázat növekedése. A terápiás döntésbe érdemes kardiológust is bevonni, különösen a pozitív kardiális anamnézissel rendelkező és a szűrke zónába eső betegek esetében. Így jó eséllyel kiszűrhető a CIL-kezelés szempontjából fokozott kockázatú betegek és elkerülhetők a nemkívánatos események. Számítunk az angiológusok és érsebészek együttműködésére.

Birtokunkban van végre a PAD-betegek klaudikációs panaszainak csökkentésére, a járástávolság növelésére és életminőségének javítására egy megfelelően megválasztott beteganyagot hatékony és biztonságos gyógyszer, de ne feledjük, hogy a PAD-specifikus gyógyszeres kezelés az életmódváltással (dohányzás elhagyása, testedzés) és a bázisterápiás gyógyszerekkel (koleszterincsökkentő, trombotikaaggregáció-gátló, antihiper-tenzív szerek, vércukorkontroll) lesz igazán hatékony.

Irodalom

1. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996; 348 (9038): 1329–39.
2. V. Magyar Kardiovaszkuláris Konszenzus Konferencia 2011. *Metabolizmus* 2012; (Suppl 1).
3. Landi A, Jassó I. A perifériás obliteratív verőérbetegség prognózisa. *Metabolizmus* 2012; 10 (1): 22–26.
4. www.ervprogram.hu
5. Knepper JP, Henke PK. Diagnosis, prevention, and treatment of claudication. *Surg Clin North Am* 2013; 93 (4): 779–88.
6. http://www.ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis/index.php?action=show_details&item=89827
7. Dawson DL, Cutler BS, Meissner MH, et al. Cilostazol has beneficial effects in treatment of intermittent claudication: results from a multicenter, randomized, prospective, double-blind trial. *Circulation* 1998; 98 (7): 678–86.
8. 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; 159: 2041–2050.
9. Dawson DL, Cutler BS, Hiatt WR, et al. A comparison of cilostazol and pentoxifylline for treating intermittent claudication. *Am J Med* 2000; 109 (7): 523–30.
10. Hiatt WR. Medical treatment of peripheral arterial disease and claudication. *N Engl J Med* 2001; 344 (21): 1608–21.
11. Thompson PD, Zimet R, Forbes WP, et al. Meta-analysis of results from eight randomized, placebo-controlled trials on the effect of cilostazol on patients with intermittent claudication. *Am J Cardiol* 2002; 90 (12): 1314–9.
12. Pande RL, Hiatt WR, Zhang P, et al. A pooled analysis of the durability and predictors of treatment response of cilostazol in patients with intermittent claudication. *Vasc Med* 2010; 15 (3): 181–8.
13. Guest JF, Davie AM, Clegg JP. Cost effectiveness of cilostazol compared with naftidofuryl and pentoxifylline in the treatment of intermittent claudication in the UK. *Curr Med Res Opin* 2005; 21 (6): 817–26.

14. European Stroke Organisation, Tendera M, Aboyans V, Bartelink ML, et al. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries: the Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011; 32 (22): 2851–906.
15. Rooke TW, Hirsch AT, Misra S, et al. Management of patients with peripheral artery disease (compilation of 2005 and 2011 ACCF/AHA Guideline Recommendations): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61 (14): 1555–70.
16. Reilli MP, Mohler ER. Cilostazol: treatment of intermittent claudication. *Ann Pharmacother* 2001; 35 (1): 48–56.
17. Elam MB, Heckman J, Crouse JR, et al. Effect of the novel antiplatelet agent cilostazol on plasma lipoproteins in patients with intermittent claudication. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18 (12): 1942–7.
18. Liu Y, Shakur Y, Yoshitake M, et al. Cilostazol (pletal): a dual inhibitor of cyclic nucleotide phosphodiesterase type 3 and adenosine uptake. *Cardiovasc Drug Rev* 2001; 19 (4): 369–86.
19. Kambayashi J, Liu Y, Sun B, et al. Cilostazol as a unique antithrombotic agent. *Curr Pharm Des* 2003; 9 (28): 2289–302.
20. Igawa T, Tani T, Chijiwa T, et al. Potentiation of anti-platelet aggregating activity of cilostazol with vascular endothelial cells. *Thromb Res* 1990; 57 (4): 617–23.
21. Ito H, Hashimoto A, Matsumoto Y, et al. Cilostazol, a phosphodiesterase inhibitor, attenuates photothrombotic focal ischemic brain injury in hypertensive rats. *J Cereb Blood Flow Metab* 2010; 30 (2): 343–51.
22. Cucherat M. Quantitative relationship between resting heart rate reduction and magnitude of clinical benefits in post-myocardial infarction: a meta-regression of randomized clinical trials. *Eur Heart J* 2007; 28 (24): 3012–9.
23. Naccarelli GV, Goldstein RA. Electrophysiology of phosphodiesterase inhibitors. *Am J Cardiol* 1989; 63 (2): 35A–40A.
24. Packer M, Carver JR, Rodeheffer RJ, et al. Effect of oral milrinone on mortality in severe chronic heart failure. The PROMISE Study Research Group. *N Engl J Med* 1991; 325 (21): 1468–75.
25. Cohn JN, Goldstein SO, Greenberg BH, et al. A dose-dependent increase in mortality with vesnarinone among patients with severe heart failure. Vesnarinone Trial Investigators. *N Engl J Med* 1998; 339 (25): 1810–6.
26. Trolese-Mongheal Y, Barthelemy J, Paire M, et al. Arrhythmogenic potencies of amrinone and milrinone in unanesthetized dogs with myocardial infarct. *Gen Pharmacol* 1992; 23 (1): 95–104.
27. Cone J, Wang S, Tandon N, et al. Comparison of the effects of cilostazol and milrinone on intracellular cAMP levels and cellular function in platelets and cardiac cells. *J Cardiovasc Pharmacol* 1999; 34(4): 497–504.
28. Gamsari F, Mahmood H, Ho JS, et al. Rapid ventricular tachycardias associated with cilostazol use. *Tex Heart Inst J* 2002; 29 (2): 140–2.
29. Sanganalmath SK, Babick AP, Barta J, et al. Antiplatelet therapy attenuates subcellular remodeling in congestive heart failure. *J Cell Mol Med* 2008; 12 (5A): 1728–38.
30. Sanganalmath SK, Barta J, Takeda N, et al. Antiplatelet therapy mitigates cardiac remodeling and dysfunction in congestive heart failure due to myocardial infarction. *Can J Physiol Pharmacol* 2008; 86 (4): 180–9.
31. Barta J, Sanganalmath SK, Kumamoto H, et al. Antiplatelet agents sarpogrelate and cilostazol affect experimentally-induced ventricular arrhythmias and mortality. *Cardiovasc Toxicol* 2008; 8 (3): 127–35.
32. Leeper NJ, Bauer-Mehren A, Iyer SV, et al. Practice-Based Evidence: Profiling the Safety of Cilostazol by Text-Mining of Clinical Notes. *PLoS One* 2013; 8 (5): e63499.
33. Liu Y, Fong M, Cone J, et al. Inhibition of adenosine uptake and augmentation of ischemia-induced increase of interstitial adenosine by cilostazol, an agent to treat intermittent claudication. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000; 36 (3): 351–60.
34. Wang S, Cone J, Fong M, et al. Interplay between inhibition of adenosine uptake and phosphodiesterase type 3 on cardiac function by cilostazol, an agent to treat intermittent claudication. *J Cardiovasc Pharmacol* 2001; 38 (5): 775–83.
35. Soga Y, Yokoi H, Kawasaki T, et al. Efficacy of cilostazol after endovascular therapy for femoropopliteal artery disease in patients with intermittent claudication. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53 (1): 48–53.
36. Iida O, Yokoi H, Soga Y, et al.; STOP-IC investigators. Cilostazol reduces angiographic restenosis after endovascular therapy for femoropopliteal lesions in the Sufficient Treatment of Peripheral Intervention by Cilostazol study. *Circulation* 2013; 127 (23): 2307–15.
37. Douglas JS Jr, Holmes DR Jr, Kereiakes DJ, et al.; Cilostazol for Restenosis Trial (CREST) Investigators. Coronary stent restenosis in patients treated with cilostazol. *Circulation* 2005; 112 (18): 2826–32.
38. Ahn Y, Jeong MH, Jeong JW, et al. Randomized comparison of cilostazol vs. clopidogrel after drug-eluting stenting in diabetic patients—cilostazol for diabetic patients in drug-eluting stent (CIDES) trial. *Circ J* 2008; 72 (1): 35–9.
39. Lee SW, Park SW, Kim YH, et al. Drug-eluting stenting followed by cilostazol treatment reduces late restenosis in patients with diabetes mellitus the DECLARE-DIABETES Trial (A Randomized Comparison of Triple Antiplatelet Therapy with Dual Antiplatelet Therapy After Drug-Eluting Stent Implantation in Diabetic Patients). *J Am Coll Cardiol* 2008; 51 (12): 1181–7.
40. Lee SW, Park SW, Kim YH, et al.; DECLARE-LONG II Study Investigators. A randomized, double-blind, multicenter comparison study of triple antiplatelet therapy with dual antiplatelet therapy to reduce restenosis after drug-eluting stent implantation in long coronary lesions: results from the DECLARE-LONG II (Drug-Eluting Stenting Followed by Cilostazol Treatment Reduces Late Restenosis in Patients with Long Coronary Lesions) trial. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57 (11): 1264–70.
41. Shin ES, Lee JH, Yoo SY, et al. A randomised, multicentre, double blind, placebo controlled trial to evaluate the efficacy and safety of cilostazol in patients with vasospastic angina. *Heart*

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