

HARANGI MARIANN DR., PARAGH GYÖRGY DR.

Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Belgyógyászati Intézet, Anyagcsere Betegségek Tanszék, Debrecen

A CILOSTAZOL SZEREPE AZ ÉRELMESZESÉDÉS PROGRESSZIÓJÁNAK GÁTLÁSÁBAN

A CILOSTAZOL EGY, A CLAUDICATIO INTERMITTENS KEZELÉSÉRE ALKALMAZOTT VÉRLEMEZKEAGGREGÁCIÓ-GÁTLÓ ÉS VAZODILATÁTOR SZER, AMELY AZ INTRACELLULÁRIS CIKLIKUS ADENOZIN-MONOFOSZFÁT (cAMP) SZINTJÉNEK EMELÉSÉN KERESZTÜL GÁTOLJA A 3-AS TÍPUSÚ FOSZFODIÉSZTERÁZ ENZIM AKTIVITÁSÁT. EMELLETT A CILOSTAZOL PLEIOTRÓP HATÁSOK SORÁT FEJTI KI, TÖBBEK KÖZÖTT ANTIAPOPTOTIKUS, ANTIINFLAMMATORIKUS, ANTIOXIDÁNS ÉS KARDIOPROTEKTÍV HATÁSSAL RENDELKEZIK. NÖVELI A HIGH-DENSITY LIPOPROTEIN KOLESZTERIN SZINTJÉT, A TRIGLICERIDÉT PEDIG CSÖKKENTI. EZ AZ ÖSSZEFOGLALÓ A CILOSTAZOL FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGAIT, ÉRELMESZESÉDÉSRE KIFEJTETT HATÁSAIT ÉS EGYÉB, AZ ÉRELMESZESÉDÉS KÖVETKEZTÉBEN KIALAKULÓ KÓRKÉPEKBEN, PÉLDÁUL SZEKUNDER ISZKÉMIÁS AGYI INFARKTUSBAN ÉS VÉRZÉSES STROKE-BAN FELVETŐDŐ, LEHETSÉGES ALKALMAZÁSÁIT TEKINTI ÁT.

KULCSSZAVAK: CILOSTAZOL, ÉRELMESZESÉDÉS, LIPIDCSÖKKENTŐ, ANTIPROLIFERATÍV, ANTITROMBOTIKUS

ROLE OF CILOSTAZOL IN THE INHIBITION OF ATHEROSCLEROSIS PROGRESSION. CILOSTAZOL IS AN ANTIPLATELET AND VASODILATOR DRUG THAT INCREASES INTRACELLULAR CYCLIC ADENOSINE MONOPHOSPHATE (cAMP) LEVELS BY INHIBITING TYPE-3 PHOSPHODIESTERASE APPROVED FOR THE TREATMENT OF INTERMITTENT CLAUDICATION. MOREOVER, CILOSTAZOL PRESENTS A RANGE OF PLEIOTROPIC EFFECTS, SUCH AS ANTI-APOPTOTIC, ANTI-INFLAMMATORY, ANTIOXIDANT, AND CARDIOPROTECTIVE ACTIVITIES. IT RAISES PLASMA HIGH-DENSITY LIPOPROTEIN CHOLESTEROL LEVELS BY APPROXIMATELY 10% AND LOWERS PLASMA TRIGLYCERIDES BY APPROXIMATELY 15%. THIS REVIEW WILL FOCUS ON THE PHARMACOLOGICAL CHARACTERISTICS OF CILOSTAZOL, ITS EFFECTS ON ATHEROSCLEROSIS AND THE AVAILABLE DATA THAT SUPPORT THE USE OF THIS DRUG IN VARIOUS ATHEROSCLEROTIC DISORDERS INCLUDING SECONDARY PREVENTION OF CEREBRAL INFARCTION AND HEMORRHAGIC STROKE.

KEYWORDS: CILOSTAZOL, ATHEROSCLEROSIS, LIPID LOWERING, ANTIPROLIFERATIVE, ANTITHROMBOTIC

BEVEZETÉS

A szív- és érrendszeri megbetegedések továbbra is az egyik legfontosabb egészségügyi problémát jelentik, mivel változatlanul vezető haláloknak számítanak a fejlődő országokban és hazánkban egyaránt. Ezen belül is aggasztó az alsó végtagi vagy perifériás artériás érbetegség (PAD) jelentős előfordulási gyakorisága, amely az egész artériás rendszert érintő, előrehaladott érelmeszesedés jellemző megjelenési formája. A becslések

szerint több mint 200 millió embert érint világszerte, férfiakat és nőket egyaránt. Kialakulásának kockázata az életkor előrehaladtával folyamatosan nő, 70 éves kor felett, illetve diabéteszes betegek vagy dohányzók esetében 50-70 éves kor között előfordulási aránya kb. 30% (1). Az életkor, a dohányzás és a cukorbetegség mellett az egyéb kockázati tényezők közül a magas vérnyomás, a férfi nem, a hyperlipidaemia, az elhízás és túlsúly, a rendszeres fizikai

aktivitás hiánya és a korábbi kardiovaszkuláris vagy egyéb artériás területet érintő éresemény említendő. A PAD a kardiovaszkuláris és a cerebrovaszkuláris megbetegedések után a harmadik leggyakoribb érelmeszesedés okozta szövődmény (2). A PAD egyúttal a bármely okból bekövetkező halálozás független prediktora, így korai felismerése és hatékony kezelése elengedhetetlenül fontos a szív- és érrendszeri megbetegedések megelőzése szempontjára.

ból. A kezelés része az életmódváltás, ezen belül a dohányzás elhagyása és az ellenőrzött járásgyakorlatok, valamint a gyógyszeres kezelés és a rekonstrukciós vaszkuláris beavatkozások műtét vagy endovaszkuláris kezelések formájában. A gyógyszeres kezelés alapját a nemzetközi és a hazai irányelvek alapján az angiotenzinkonvertáló enzim (ACE-) gátlók, a statinok és az acetilszalicilsav (ASA) jelentik, míg claudicatio intermittens esetén a cilostazol és a naftidrofuryl rendelkezik bizonyított hatékonysággal (1, 3). A cilostazol szerepe az utóbbi években felértékelődött, és a hatásmechanizmussal kapcsolatos bővülő ismeretek alapján felvetődött a korábbinál szélesebb körben történő alkalmazása. Az alábbiakban a cilostazol hatásmechanizmusát, farmakológiai jellemzőit és az érelmeszesedés progressziójának gátlásában betöltött szerepét foglaljuk össze az irodalmi adatok alapján, felvetve a cilostazol esetleges jövőbeli alkalmazási lehetőségeit.

A CILOSTAZOL JELLEMZŐI, ADAGOLÁSA

A cilostazol egy kinolonszármazék. Kémiai neve 6-[4-(1-cyclohexyl-1H-tetrazol-5-yl) butoxy]-3,4-dihidro-2(1H)-kinolinon, molekulásúlya 369,47. Nagy affinitással, kb. 95,5%-ban kötődik plazmafahéjréjéhez (4, 5). Lebontásáért a máj citokróm P450 (CYP) rendszere, ezen belül főként a CYP3A4 és kisebb mértékben a CYP2C19 felelős. Két aktív metabolit ismert, amelyek egyike több mint 50%-ban felelős a farmakológiai hatásért. A keringésben fehérjékhez, elsősorban albuminhoz kötötten szállítódik. A metabolitok elsősorban a vesén keresztül ürülnek ki a szervezetből (74%), kisebb hányaduk a széklettel választódik ki (20%) (6).

Szokásos napi dózisa 2×100 mg/nap, de a dózis csökkentése javasolt 2×50 mg/napra, ha a beteg CYP3A4-en keresztül metabolizálódó gyógyszereket, például diltiazemet, eritromicint, ketokonazolt, itra-konazolt vagy CYP2C19-gátló szert, például omeprazolt szed. A cilostazol étkezés előtt legalább 30 perccel, vagy étkezést követően legalább 2

órával kell vízzel bevenni. A zsírban gazdag étkezés fokozza a felszívódását, a csúcskoncentrációt akár 90%-kal, az átlagos szérumszintet akár 25%-kal megemelve (5). A grépfrútdzusz lassítja a cilostazol lebontását, ezért fogyasztása a gyógyszer szedése során nem javasolt (7). A farmakodinámiás hatás a cilostazol bevétele után 6 órán belül alakul ki. A claudicatiós tünetek javulását többnyire 2-4 hét elteltével észlelik a betegek, a maximális hatás kialakulásáig pedig akár 12 hét is eltelhet. A gyógyszer szedésének felfüggesztését követően rebound hatással nem kell számolni (8).

LEHETSÉGES MELLÉKHATÁSOK

A cilostazol általánosságban jól tolerálható, a gyakoribb mellékhatások között a fejfájás, a hasmenés és a szapora szívverésérzés szerepel. A szívfrekvencia átlagosan 5-7/perccel megemelkedik a kezelés során. Ezek a mellékhatások zömmel enyhék, és többnyire nem indokolják a kezelés felfüggesztését (9).

A CILOSTAZOL HATÁSMECHANIZMUSA

A cilostazol gátolja a 3-as típusú foszfodiészteráz (PDE3) működését. A PDE3 a ciklikus guanozin-monofoszfát (cGMP) és a ciklikus adozin-monofoszfát (cAMP) hidolíziséért felel. A PDE3 elsősorban a szívizom szarkoplazmatikus retikulumában, valamint az artériák és vénák érfali simaizomsejtjeiben helyezkedik el, és a szívizom és vaszkuláris simaizom kontraktilitásszabályozásában játszik szerepet. A cilostazol a PDE3 gátláson keresztül csökkenti a cAMP degradációját, aminek hatására a vérlemezkék cAMP-szintje megemelkedik. Ennek hatására nő a proteinkináz A (PKA) aktív formájának intracelluláris kon-

centrációja a simaizomsejtben, ez a miozin könnyűláncok inaktivációján keresztül gátolja a vazokonstriktiót, ami vazodilatációt okoz az érfalban (1. ábra).

INDIKÁCIÓI ÉS KONTRAINDIKÁCIÓI

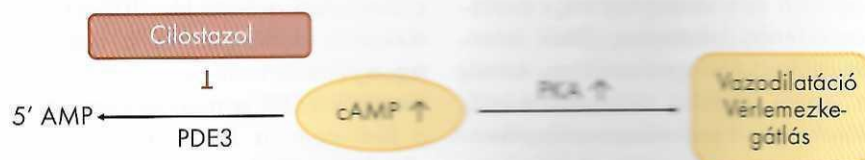
A cilostazol a perifériás artériás érbetegség korai stádiumában, claudicatio intermittens fennállása esetén alkalmazandó a lábak szöveti oxigenizációjának javítása, ezáltal a hypoxia okozta fájdalmas izomgörcs csökkentése és a járástávolság növelése céljából. A nemzetközi irányelvek ajánlásaiban egyedül a cilostazol rendelkezik IA szintű és osztályú ajánlással a claudicatio intermittens kezelésére (3).

A legfontosabb ellenjavallatot a NYHA III. és IV. stádiumú pangásos szívelégtelenség jelenti, iszkémiás szívbetegség vagy korábban lezajlott szívinfarktus további kockázatonövekedést jelent. Ellenjavallt továbbá megnyúlt QT-idő, tartós vagy nem tartós kamrai tachycardia, kamrafibrilláció, multifokális kamrai ektópia és az anamnézisben szereplő jelentős vérzés esetén. Nem javasolt a szedése mérsékelt és súlyos májelégtelenség (Child-Pugh B és C osztály), illetve <25 ml/perc alatti kreatininclearance-szel járó vesebetegség esetén. Szedése ellenjavallt terhesség és szoptatás esetén. A cilostazolkezelés ellenjavallt azon betegeknél, akik kettő vagy több további trombocitaaggregáció-gátló/véralvadásgátló készítményt kapnak.

NEMZETKÖZI ÉS HAZAI TAPASZTALATOK A CILOSTAZOL HATÉKONYSÁGÁRA VONATKOZÓAN CLAUDICATIO INTERMITTENSSEN SZENVEDŐ PAD-OS BETEGEKNÉL

A Cochrane-adatbázis analízise során 15 kettős vak, placebokont-

1. ÁBRA: A CILOSTAZOL HATÁSMECHANIZMUSA



rollált vizsgálat 3718 betegének eredményeit megvizsgálva a napi 2×100 mg dózisban adott cilostazolkezelés szignifikáns mértékben növelte a Fontaine II. stádiumú, PAD-os betegek járástávolságát a 6-26 hetes követési időszakok során (10). A hazai NOCLAUD-vizsgálat 1405 Fontaine II. stádiumú, PAD-os betegének 6 hónapos, napi 2×50 mg vagy napi 2×100 mg cilostazol kezelése során a harmadik hónapra szignifikánsan nőtt mind a fájdalommentes, mind az abszolút járástávolság, valamint a hatperces sétateszt. Az eredmények további javulását észlelték a hat hónapos követés során. Mellékhatást ritkán, mindössze az esetek 7,26%-ában észleltek fejfájás, hasmenés, szédülés, tachycardia, illetve palpitiatio formájában, de a kezelést csupán az esetek 1,7%-ában kellett leállítani (11).

A CILOSTAZOL ÁLTAL KIFEJTETT ANTIATHEROGÉN HATÁSOK

Az érlelmeszesedés egy komplex, az érfalat alkotó sejt és nem sejt elemek mindegyikét érintő folyamat, amelyben a gyulladáshoz, oxidatív, thrombogén, proliferációs és apoptotikus folyamatok mindegyike részt vesz, kiváltva az endothel funkciók zavarát, az érfali simaizomsejtek károsodott funkcióját, az érfali gyulladáshoz sejt aktivációját, a lipidakkumulációt és számos egyéb, a habos sejtektől az érett, nekrotizáló, meszes plakkok ruptúrájához és azon thrombus kialakulásához vezető folyamatok sokaságát (12, 13). Ezért az érlelmeszesedés terápiájában előnyt élveznek azok a gyógyszerek, amelyek nemcsak egy, hanem egyidejűleg több, az érlelmeszesedés kialakulásában részt vevő folyamatot is képesek gátolni. Jó példa erre a statinok pleiotróp hatásmechanizmusa a hatékony lipidcsökkentő hatás mellett (14). Számos, az utóbbi években publikált vizsgálati eredmény alapján a cilostazol szintén képes komplex módon, több támaszponton keresztül gátolni az érlelmeszesedés folyamatát (15).

A CILOSTAZOL HATÁSA A THROMBOCYTA-AGGREGÁCIÓRA

A cilostazol PDE3-gátlása következtében a vérlemezkék cAMP-degradációja is csökken, aminek hatására a vérlemezkék cAMP-szintje megemelkedik, nő a PKA aktív formájának koncentrációja, ami a vérlemezke-aggregáció gátlásához vezet. Egyedi módon a cilostazol a hatékony thrombocytaaggregáció-gátlást alacsonyabb keringő aktiváltvérlemezke-mennyiséggel képes elérni, mint a hagyományos vérlemezkeaggregáció-gátló szerek, ezért a vérzéses szövődmények kialakulásának kockázata kisebb más thrombocytaaggregáció-gátlókhöz viszonyítva (16).

Nomura és munkatársai a thrombocytaaktivációs markerek, mikropartikulumok és szolubilis adhéziós molekulák plazmakoncentrációját vizsgálták cilostazollal kezelt PAD-os betegek mintáiban. A kéthetes cilostazolkezelés csökkentette a thrombocytaaggregáció mértékét, a plazmában a CD62P, a CD63, a piperazin acetát-1 (PAC-1), az annexin V, a vérlemezke-eredetű mikropartikulum (PDMP) és a P-szelektin szintjét, míg az E-szelektin és az adhéziós molekulák mennyisége nem változott. Mindez igazolja a cilostazol gátló hatását a thrombocyták aktivációjára (17).

Tanigawa és munkatársai szintén a cilostazol vérlemezke-aggregációra gyakorolt hatását vizsgálták 36 myocardialis infarctus miatt angioplasztikán átesett betegekben. A standard vérlemezkeaggregáció-gátló kezelést (ASA-monoterápia, illetve ASA + ticlopidin) az ASA + cilostazol kezelés hatékonyságával vetették össze. Az áramlási stressz indukálta vérlemezke-aggregáció mértéke arányos volt az adenosin-difoszfát (ADP) indukálta vérlemezke-aggregáció mértékével és a plazma Von Willebrand-faktor-aktivitásával. Az eredmények alapján a cilostazollal kombinált ASA-kezelés ugyanolyan hatékonyan bizonyult az áramlási stressz indukálta vérlemezke-aggregáció csökkentésében, mint az ASA + ticlopidin kezelés (18).

A CILOSTAZOL HATÁSA AZ ENDOTHELFUNKCIÓRA

Kim és munkatársai a cilostazol, valamint aktív metabolitjainak, az OPC-13015-nek és az OPC-13213-nak a gátló hatását vizsgálták a humán köldökzsinórvéna lipopoliszacharid (LPS) provokálta endothelsejt-apoptosisára, összehasonlítva a cilostazol-analóg cilostamid hatásával. A cilostazol és az OPC-13213 szignifikáns mértékben, dóziszfüggő módon csökkentette az LPS okozta endothelsejthalált, míg a cilostamid és az OPC-13015 csak mérsékelt hatást váltott ki. Minden vizsgált ágens csökkentette az LPS indukálta intracelluláris reaktív oxigénradikálok és a tumornekrosis-faktor-alfa (TNF-alfa) képződését. A cilostazol és analógjai jelentősen emelték az LPS által deprimált Bcl-2 fehérje expresszióját, míg a Bax fehérje képződését elsősorban a cilostazol gátolta, és az analógok kevésbé bizonyultak hatékonyak. Mindezek alapján a cilostazol és analógjai kifejezett védő hatást fejtenek ki a hidroxilgyökök megkötésén és az intracelluláris oxigénradikálok-képződés gátlásán keresztül, amely csökkent TNF-alfa- és Bax, valamint emelkedett Bcl-2 fehérje expresszióval társult (19).

Omi és munkatársai nagy glükóztartalmú médiummal aktivált endothelsejtekhez egészséges neutrophil sejteket adva vizsgálták a mieloperoxidáz-aktivitást és az endothelsejtek által expresszált adhéziós molekulák mennyiségét. A cilostazol szignifikáns mértékben csökkentette az intercelluláris adhéziós molekula-1 (ICAM-1) és a P-szelektin-expressziót. Ez a kedvező hatás nitrogén-monoxid (NO) szintetáz gátlásával kivédhető volt, ami arra utal, hogy a cilostazol a NO-termelés fokozásán keresztül fejti ki kedvező hatását az endothelsejtekre (20).

Nakamura és munkatársai a cilostazol patkány aorta relaxációjára gyakorolt hatását vizsgálva azt találták, hogy a cilostazol a fenilefrinnel kontrahált aorta relaxációját váltotta ki koncentrációfüggő módon. A hatás kifejezettebb volt az ép endotheliummal rendelkező aortán, mint az endothel-távolítás után vizsgált aor-

tán. A cilostazol relaxáló hatása a NO szintetáz gátlásával kivédhető volt. Sertésaortán a cilostazol növelte a NO szintézisét. Cilostazollal kezelt patkányokon pedig nőtt az aorta NO-termelése és az NO stabil metabolitjainak tekintett nitrátok exkréciója. Mindez arra utal, hogy a vazodilatátor hatás endothelialis NO-dependens folyamat eredménye (21).

Ota és munkatársai humán köldökzsinór hidrogén-peroxiddal kezelt endothelsejtjein vizsgálták a sejtek öregedését öregedésasszociált béta-galaktózidáz assay alkalmazásával és a sejtek morfológiai értékelésével, valamint plazminogénaktivátor-inhibitor-1 (PAI-1) expressziójának mérésével. A hidrogén-peroxid okozta felgyorsult sejtöregedés cilostazol adásával jelentősen kisebb mértékű volt. Emellett a cilostazol növelte az endothelialis NO szintetáz foszforilációját a Sirt 1 expresszió dóziszfüggő növelésén keresztül. Ezek az eredmények is alátámasztják a cilostazol NO-termelést fokozó, ezáltal endothelfunkciót védő hatását (22).

Oyama és munkatársai spontán magas vérnyomásos patkányokon vizsgálta a cilostazol hatását az iszkémiás agyi károsodás mértékére.

A cilostazol növelte a NO szintetáz foszforilációjának mértékét, a cerebrális vérátáramlást és a reziduális mikrocirkulációt és a károsodott területek méretét iszkémiás agykárosodást követően. Min ezek alapján a cilostazol az endothelfunkció megőrzésén keresztül csökkenti az iszkémiás agyi károsodás mértékét (23).

A CILOSTAZOL HATÁSA AZ ÉRFALI SIMAIZOMSEJTEKRE

Kawanabe és munkatársai a cilostazol érfali simaizomsejtekre kifejtett vazodilatátor és antiproliferatív hatását vizsgálták egér femorális artériás simaizomsejtjein in vitro és intrakraniális basilaris artéria simaizomsejtjein in vivo. A cilostazol gátolta az endothelin indukálta kalciumfelszabadulást és az endothelin indukálta sejtproliferációt az extracelluláris kalciumefflux gátlásával. A cAMP-dependens proteinkináz gátlásával az antiproliferációs hatás kivédhető volt (24).

Yoo és munkatársai vaszkuláris simaizomsejteken, amelyeket szérumbelvárással proliferációra készítettek, a cilostazol antiproliferatív hatékonyságát tanulmányozták az extracelluláris szignálregulált kináz (ERK) és PI3K útvonalak vizsgálá-

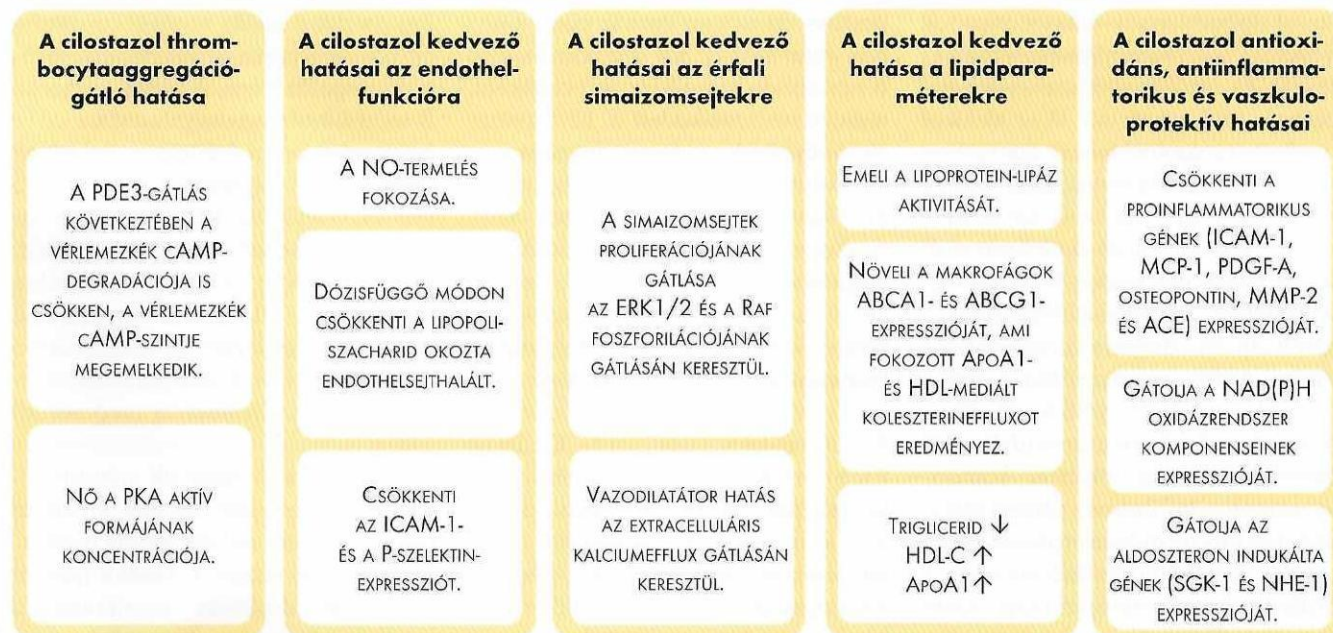
tával. Eredményeik alapján a cilostazol dóziszfüggő módon gátolta a simaizomsejtek proliferációját az extracelluláris szignálregulált kináz 1/2 (ERK1/2) és Raf foszforilációjának gátlásán keresztül, míg az Akt és glikogén-szintáz-kináz-3 (GSK-3) foszforilációját érdemben nem csökkentette. Mindez arra utal, hogy az ERK útvonal gátlása fontos szerepet játszik a cilostazol simaizomsejtekre kifejtett antiproliferatív hatásának létrejöttében (25).

A cilostazol érfali simaizomsejtekre kifejtett hatása tehát kettős: vazodilatátor és antiproliferatív hatással rendelkezik.

A CILOSTAZOL HATÁSA A LIPIDPARAMÉTEREKRE

A cilostazol kedvező hatást gyakorol a lipidparaméterekre, mivel csökkenti a szérumbelvárással a trigliceridszintjét, és emeli a nagy sűrűségű lipoprotein koleszterin (HDL-C) szintjét. A lipidparaméterekre gyakorolt kedvező hatás pontos mechanizmusa ugyan nem teljes mértékben tisztázott, de feltételezik, hogy kialakulásáért a cilostazol interleukin-6-szint-csökkentő hatása áll, amelynek hatására a lipoprotein-lipáz aktivitása nő (26). 189, perifériás artériás

2. ÁBRA: A CILOSTAZOL HATÁSA AZ ÉRELMEZESÉDÉS KIALAKULÁSÁBAN SZEREPET JÁTSZÓ TÉNYEZŐKRE



AZ ÉRELMEZESÉDÉS GÁTLÁSA

érbetegség miatt kezelt betegnél napi 2×100 mg cilostazol 12 hetes kezelést követően szignifikánsan, 15%-kal csökkentette a szérum trigliceridszintjét, és szignifikáns mértékű, 10%-os HDL-C-szint és 5,7%-os apolipoprotein A1 (ApoA1) szint növekedést váltott ki. Az apolipoprotein B-100 szint ugyanakkor nem szignifikáns mértékben, 3%-kal csökkent. A cilostazol nem fejtett ki érdemi hatást a kis sűrűségű lipoprotein koleszterin (LDL-C) és a lipoprotein (a) szintjére (27). 415, 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő, makrovaszkuláris szövődménnyel nem rendelkező beteg 3 éves napi 2×100 mg cilostazolkezelésének hatására szignifikánsan csökkent a triglicerid (-14,3%, illetve -6,5%) és az LDL-C szintje, míg a HDL-C-szint szignifikánsan nőtt (8%) (28).

A CILOSTAZOL ANTIOXIDÁNS, ANTIINFLAMMATORIKUS ÉS VAZOPROTEKTÍV HATÁSAI

Aldoszteronindukált, hipertenzív patkányokon vizsgálták a cilostazol oxidatív stresszre, NO-termelésre és proinflammatorikus génexpresszióra kifejtett hatását. Míg a cilostazolkezelés nem befolyásolta a szisztolés vérnyomást és a bal kamra tömegét, kivédte az oxidatív markerként ismert tiobarbitursav-reaktív anyagok (TBARS) plazmaszintjének emelkedését, és csökkentette a vizelettel történő NO-exkréciót. A cilostazol emellett csaknem teljes mértékben kivédte a proinflammatorikus gének (ICAM-1, monocita kemoattraktáns protein 1 [MCP-1], thrombocita eredetű növekedési faktor-A [PDGF-A], osteopontin, mátrix metalloproteáz-2 [MMP-2] és angiotenzinkonvertáló enzim [ACE]) expressziójának fokozódását, valamint gátolta a nikotinamid-adenin-dinukleotid-foszfát (NAD[P]H) oxidáz rendszer komponenseinek (p22phox, gp91phox, p47phox) és az aldoszteron indukálta gének: szerin/treonin-proteinkináz-1 (SGK-1) és nátrium-hidrogén antiporter 1 (NHE-1) expresszióját az aortaszövetben (29).

Nakaya és munkatársai különböző makrofág sejtvonalakon kimutatták,

hogy a cilostazol koncentrációfüggő módon növelte a sejtek ATP-kötő kazetta transzporter A1 (ABCA1) és ATP-kötő kazetta transzporter G1 (ABCG1) expresszióját, ami fokozott ApoA1- és HDL-mediált koleszterin-effluxot eredményezett a vizsgált sejtekben, míg más cAMP-emelő ágensekkel ugyanezt a hatást nem tudták kiváltani. A cilostazol nem okozott változást az intracelluláris cAMP-szintekben, de tríciummal jelölt koleszterin segítségével szignifikánsan növelni tudták a peritoneálisan injektált makrofágokból a keringésbe, a májba és a székletbe kerülő trícium mennyiségét, igazolva ezzel a cilostazol reverz koleszterintranszportra gyakorolt pozitív hatását (30).

A cilostazol atheroprotektív hatásait a 2. ábra foglalja össze.

A CILOSTAZOL GÁTLÓ HATÁSÁNAK KLINIKAI BIZONYÍTÉKAI AZ ÉRELMESESEDÉS GÁTLÁSÁBAN

Ahn és munkatársai 2001-ben multicentrikus, placebokontrollált vizsgálatban 120 diabéteszes beteg intima-média távolságát (IMT) vizsgálták egyéves napi 100-200 mg/nap cilostazolkezelés előtt, valamint 6 és 12 hónappal a kezelés megkezdését követően. A cilostazollal kezelt csoportban az arteria carotis communisban mért IMT a bal oldalon az első 6 hónapban szignifikánsan csökkent, majd kissé emelkedett a 12. hónapra, míg jobb oldalon fokozatosan csökkent, míg a placebocsoportban mindkét oldalon folyamatosan nőtt. A placebohoz képest a csökkenés szignifikánsan jelentősebb volt a kezelt csoportban az egyéb kockázati tényezőkre (vérnyomás, dohányzás, lipidszintek) történt korrigálás után is (31).

A 2010-ben publikált Diabetic Atherosclerosis Prevention by Cilostazol (DAPC) vizsgálatban Katakami és munkatársai 329 diabéteszes, feltételezetten perifériás érbetegségben szenvedő beteg bevonásával hasonlították össze a cilostazol és az aszpirin hatását a carotis IMT-re egy prospektív, randomizált vizsgálatban négy kelet-ázsiai

ország részvételével. A kétéves napi 100-200 mg cilostazolkezelés szignifikánsan nagyobb mértékben csökkentette az IMT-t mindkét oldalon a 81-100 mg/nap aszpirinkezeléshez képest, és a különbség egy egyéb tényezőkre (lipidszintek, HbA_{1c}) történt illesztést követően is megmaradt (32).

2018-ban Xue és munkatársai koronáriaszint-implantáció után elemezték a cilostazol mint az aszpirinkezelés alternatívájának hatékonyságát aszpirinintoleráns betegekben. 405, aszpirin + clopidogrel kezelésben részesülő beteg adatait vetették össze 205, cilostazol + clopidogrel terápiában részesülő beteg eredményeivel. A 12 hónapos követés során nem találtak különbséget a major kardiovaszkuláris események előfordulási gyakoriságában, de a cilostazol szedő betegeknél szignifikánsan kevesebb volt a restenosis, és tendenciaszerűen a vérzéses szövődmények előfordulási aránya. Mindezek alapján az aszpirinintoleráns, koronáriaszint-implantációban részesülő betegek esetén a cilostazol + clopidogrel kezelést hatékonynak és biztonságosnak ítélték (33).

2019-ben Hong és munkatársai 415, 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő, makrovaszkuláris szövődménnyel nem rendelkező betegnél hasonlították össze 3 éves napi 2×100 mg cilostazol- vagy napi 100 mg aszpirinkezelés hatását az arteria carotis érelmeszesedés kialakulásának megelőzésére. A vizsgálat során B-mód ultrahangvizsgálattal az IMT-t határozták meg. A cilostazollal kezelt csoportban szignifikánsan nagyobb mértékű volt az IMT-csökkenés az aszpirinnal kezelt csoporthoz képest, és a különbség az egyéb tényezőkre (lipidszintek, HbA_{1c}, testtömegindex, derékkörfogat, vérnyomáscsökkentő és lipidcsökkentő gyógyszerek) történt illesztést követően is megmaradt (28).

Egy 2021-ben publikált metaanalízis öt randomizált klinikai vizsgálat adatai alapján vetette össze a cilostazol és az aszpirin hatékonyságát szekunder stroke-os betegeknél a hatékonyságot és a biztonságosságot értékelve. A 7240 beteg adatait elemezve a cilostazol szignifikánsan hatékonyabbnak bizonyult a rekur-

rens stroke, az intrakraniális vérzés és bármely vérzés kialakulásának szempontjából. Bár a vizsgált populáció döntően ázsiai származású volt, az eredmények felvetik a cilostazol szekunderstroke-prevenziós alkalmazásának lehetőségét (34).

KÖVETKEZTETÉSEK

A cilostazol egy olyan hatékony és biztonságosan alkalmazható vazodilatátor és vérlemezkeaggregáció-gátló szer, amely számtalan egyéb, az érlemezsedés kialakulása és progressziója szempontjából kedvező hatással rendelkezik. Ezért a jelenlegi alkalma-

zási területe mellett további, az érlemezsedés következtében kialakuló körképben is lehetséges sikeres alkalmazása, különösen a szekunder iszkémiás stroke és a koronáriastent-implantáción átesett betegek esetében. Ennek igazolása további, nagy betegszámú klinikai vizsgálatot igényel.

Rövidítések

ABCA1=ATP-kötő kazetta transzporter A1; **ABCG1**=ATP-kötő kazetta transzporter G1; **ACE**=angiotenzin-konvertáló enzim; **ApoA1**=apolipoprotein A1; **cAMP**=ciklikus adenozin-monofoszfát; **ERK1/2**=extracelluláris szignálregulált kináz 1/2; **HDL-C**=nagy sűrűségű lipoprotein koleszterin; **ICAM-1**=intercelluláris adhéziós molekula-1; **MCP-1**=monocita kemoattraktáns protein 1; **MMP-2**=mátrix metalloproteáz-2; **NAD(P)H**=nikotinamid-adenin-dinukleotid-foszfát; **NHE-1**=nátrium-hidrogén antiporter 1; **NO**=nitrogén-monoxid; **PDE3**=3-as típusú foszfodiészteráz; **PDGF-A**=thrombocita eredetű növekedési faktor-A; **PKA**=proteinkináz A; **SGK-1**=szerin/treonin-proteinkináz-1

IRODALOM

- Gerhard-Herman MD, Gornik HL, Barrett C, et al. 2016 AHA/ACC Guideline on the Management of Patients With Lower Extremity Peripheral Artery Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 69(11): e71–e126.
- Fawkes FG, Rudan D, Rudan I, et al. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis. *Lancet*. 2013; 382(9901): 1329–40.
- Abayans V, Ricco JB, Bartelink MEL, et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries. Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J*. 2018; 39(9): 763–816.
- Akiyama H, Kudo S, Odami M, et al. High-performance liquid chromatographic procedure for the determination of a new antithrombotic and vasodilating agent, cilostazol, in human plasma. *J Chromatogr*. 1985; 338(2): 456–9.
- Bramer SL, Forbes WP. Relative bioavailability and effects of a high fat meal on single dose cilostazol pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet*. 1999; 37 Suppl 2: 13–23.
- Chapman TM, Goa KL. Cilostazol: a review of its use in intermittent claudication. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2003; 3(2): 117–38.
- Reilly MP, Mahler ER. Cilostazol: treatment of intermittent claudication. *Ann Pharmacother*. 2001; 35(1): 48–56.
- Woo SK, Kang WK, Kwon KI. Pharmacokinetic and pharmacodynamic modeling of the antiplatelet and cardiovascular effects of cilostazol in healthy humans. *Clin Pharmacol Ther*. 2002; 71(4): 246–52.
- Rogers KC, Oliphant CS, Finks SW. Clinical efficacy and safety of cilostazol: a critical review of the literature. *Drugs*. 2015; 75(4): 377–95.
- Bedenis R, Stewart M, Cleonthis M, et al. Cilostazol for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014(10): CD003748.
- Farkas K, Járari Z, Kolossváry E. [Cilostazol is effective and safe option for the treatment of intermittent claudication. Results of the NOCLAUD study]. *Orv Hetil*. 2017; 158(4): 123–8.
- Harangi M. Atherosclerosis: a complex interplay of inflammatory processes. *Future Lipidology*. 2009; 4: 167–87.
- Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2012; 32(9): 2045–51.
- Bedi O, Dhawan V, Sharma PL, et al. Pleiotropic effects of statins: new therapeutic targets in drug design. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2016; 389(7): 695–712.
- Weintraub WS. The vascular effects of cilostazol. *Can J Cardiol*. 2006; 22 Suppl B: 56B–60B.
- Meadows TA, Bhatt DL. Clinical aspects of platelet inhibitors and thrombus formation. *Circ Res*. 2007; 100(9): 1261–75.
- Nomura S, Inami N, Iwasaka T, et al. Platelet activation markers, microparticles and soluble adhesion molecules are elevated in patients with arteriosclerosis obliterans: therapeutic effects by cilostazol and potentiation by dipyridamole. *Platelets*. 2004; 15(3): 167–72.
- Tanigawa T, Nishikawa M, Kitai T, et al. Increased platelet aggregability in response to shear stress in acute myocardial infarction and its inhibition by combined therapy with aspirin and cilostazol after coronary intervention. *Am J Cardiol*. 2000; 85(9): 1054–9.
- Kim KY, Shin HK, Choi JM, et al. Inhibition of lipopolysaccharide-induced apoptosis by cilostazol in human umbilical vein endothelial cells. *J Pharmacol Exp Ther*. 2002; 300(2): 709–15.
- Omi H, Okayama N, Shimizu M, et al. Cilostazol inhibits high glucose-mediated endothelial-neutrophil adhesion by decreasing adhesion molecule expression via NO production. *Microvasc Res*. 2004; 68(2): 119–25.
- Nakamura T, Houchi H, Minami A, et al. Endothelium-dependent relaxation by cilostazol, a phosphodiesterase III inhibitor, on rat thoracic aorta. *Life Sci*. 2001; 69(15): 1709–15.
- Ota H, Eto M, Kano MR, et al. Cilostazol inhibits oxidative stress-induced premature senescence via upregulation of Sirt1 in human endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008; 28(9): 1634–9.
- Oyama N, Yagita Y, Kawamura M, et al. Cilostazol, not aspirin, reduces ischemic brain injury via endothelial protection in spontaneously hypertensive rats. *Stroke*. 2011; 42(9): 2571–7.
- Kawanobe Y, Takahashi M, Jin X, et al. Cilostazol prevents endothelin-induced smooth muscle constriction and proliferation. *PLoS One*. 2012; 7(9): e44476.
- Yoo AR, Koh SH, Cho GW, et al. Inhibitory effects of cilostazol on proliferation of vascular smooth muscle cells (VSMCs) through suppression of the ERK1/2 pathway. *J Atheroscler Thromb*. 2010; 17(10): 1009–18.
- Lee TM, Su SF, Hwang JJ, et al. Differential lipogenic effects of cilostazol and pentoxifylline in patients with intermittent claudication: potential role for interleukin-6. *Atherosclerosis*. 2001; 158(2): 471–6.
- 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.
- Hong S, Nam M, Little BB, et al. Randomized control trial comparing the effect of cilostazol and aspirin on changes in carotid intima-medial thickness. *Heart Vessels*. 2019; 34(11): 1758–68.
- Sakurada M, Yoshimoto T, Sekizawa N, et al. Vasculoprotective effect of cilostazol in aldosterone-induced hypertensive rats. *Hypertens Res*. 2010; 33(3): 229–35.
- Nakaya K, Ayaori M, Uto-Kondo H, et al. Cilostazol enhances macrophage reverse cholesterol transport in vitro and in vivo. *Atherosclerosis*. 2010; 213(1): 135–41.
- Ahn CW, Lee HC, Park SW, et al. Decrease in carotid intima media thickness after 1 year of cilostazol treatment in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. 2001; 52(1): 45–53.
- Katakami N, Kim YS, Kawamori R, et al. The phosphodiesterase inhibitor cilostazol induces regression of carotid atherosclerosis in subjects with type 2 diabetes mellitus: principal results of the Diabetic Atherosclerosis Prevention by Cilostazol (DAPC) study: a randomized trial. *Circulation*. 2010; 121(23): 2584–91.
- Xue Y, Feng ZW, Li XY, et al. The efficacy and safety of cilostazol as an alternative to aspirin in Chinese patients with aspirin intolerance after coronary stent implantation: a combined clinical study and computational system pharmacology analysis. *Acta Pharmacol Sin*. 2018; 39(2): 205–12.
- Lin MP, Meschia JF, Gopal N, et al. Cilostazol Versus Aspirin for Secondary Stroke Prevention: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2021; 30(3): 105581.

A közlemény megjelenését az Egis Gyógyszergyár Zrt. támogatta. A közleményben szereplő adatok és információk a szerző nézeteit tükrözik. Bármely említett termék alkalmazásakor az érvényes alkalmazási előírás az irányadó.