

A cilostazolkezelés hatékonyan növeli a betegek járástávolságát függetlenül a diabétesztől és a dohányzási szokásoktól

Egy hazai, beavatkozással nem járó vizsgálat eredményei

Járai Zoltán^{1,2}, Farkas Katalin^{2,3}, Takács Johanna⁴, Kolossváry Endre^{2,3}

¹Szt. Imre Egyetemi Oktatókórház, Kardiológiai Profil, Budapest

²Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Angiológia Tanszéki Csoport, Budapest

³Szt. Imre Egyetemi Oktatókórház, Angiológiai Profil, Budapest

⁴Semmelweis Egyetem, Egészségtudományi Kar, Budapest

Levelezési cím:

Dr. Járai Zoltán, Szt. Imre Egyetemi Oktatókórház

1115 Budapest, Tétényi út 12–16. E-mail: kardiologia@szentimrekorhaz.hu

A claudicatio intermittens az alsóvégtagi verőérbetegség tünetekkel járó klinikai formája, amely csökkenti a betegek életminőségét és életkilátásait. A cilostazol egy foszfodiészteráz-3-gátló vegyület, amelyet a claudicatio intermittens tüneti kezelésére alkalmaznak.

Célkitűzés: A cilostazol hatékonyságának és biztonságosságának igazolása hazai klinikai gyakorlat során claudicatio intermittensben szenvedő betegekben. Azt is vizsgáltuk, hogy a cilostazol hatékonysága összefüggést mutat-e a dohányzási szokásokkal, illetve azzal, hogy a beteg diabéteszes-e.

Eredmények: Ebbe a beavatkozással nem járó prospektív vizsgálatba 30 centrumban összesen 761 beteg került beválasztásra, hiányzó adatok miatt összesen 661 személy adatait elemeztük (átlagos életkor: 66,45±9,33 év, 62% férfi). Társbetegségek közül a leggyakoribb a hipertónia (84%), a hyperlipidaemia (69%), a cukorbetegség (42%) és a koronáriabetegség (37%) volt. A vizsgálatban résztvevő betegek 37,2%-a (n=246) sosem dohányzott, 35,5%-uk (n=235) aktív dohányzó, míg a dohányzásról leszokottak aránya 27,2% (n=180) volt.

A boka-kar index értéke (0,70±0,17 vs. 0,78±0,16), a fájdalommentes járástávolság (176,08±120,47 vs. 285,21±191,96 méter), a maximális járástávolság (275,32±205,31 vs. 431,97±251,33 méter) és a hatperces járástávolság (258,56±175,07 vs. 366,39±238,16 méter) egyaránt szignifikáns mértékben (p<0,001) nőtt a hat hónapos kezelés során. A boka-kar index, valamint a járastesztek időben tapasztalható változása független volt a dohányzás vagy cukorbetegség fennállásától. Összesen a beválasztott betegek 7,2%-a észlelt mellékhatást. A mellékhatások előfordulási gyakorisága alacsony volt: fejfájás (2,4%), szívdobogásérzés (2,0%), nehézlégzés (0,9%), hasmenés (0,9%), egyéb gasztrointesztinális panasz (0,5%), szédülés (0,4%).

Következtetés: A hat hónapos cilostazolkezelés során a betegek funkcionális állapota javult, az objektív módszerekkel meghatározott járástávolság nőtt, miközben az alkalmazott kezelés nem okozott jelentős mellékhatásokat.

Kulcsszavak: cilostazol, claudicatio intermittens, boka/kar index, alsóvégtagi verőérbetegség

A közlemény más folyóiratban korábban nem jelent meg és máshová beküldésre nem került.

A levelező szerző elolvasta a szerzői útmutatót.

A vizsgálat az Richter Gedeon Nyrt. anyagi támogatásával valósult meg.

Szerzői munkamegosztás:

J.Z.: A vizsgálati protokoll kidolgozása, a kézirat megszövegezése. F.K.: A vizsgálati protokoll kidolgozása, a kézirat megszövegezése. T.J.: Statisztikai elemzések készítése és értékelése, a kézirat megszövegezése. K.E.: A vizsgálati protokoll kidolgozása, a kézirat megszövegezése.

A közlemény végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

A kézirat 2020. 12. 14-én érkezett a szerkesztőségbe, 2021. 02. 01-jén került elfogadásra.

Cilostazol therapy effectively improves the walking distance of the patients, independently of diabetes status and smoking habit – results of a national non-interventional study

Intermittent claudication is the symptomatic clinical form of lower extremity arterial disease, which deteriorates quality of life and increases the risk of mortality. Cilostazol is a phosphodiesterase-3 inhibitor for the management of symptomatic treatment of intermittent claudication.

Goals: To prove the effectivity and safety of cilostazol treatment for claudicant patients in the Hungarian clinical practice. We also aimed to assess the association of effectiveness of cilostazol with smoking habit and diabetes status.

Results: To this non-interventional trial altogether 761 patients were included in 30 centers, from them due to missing data 661 patients' data has been evaluated (mean age: 66.45±9.33 year, 62% male). Among comorbidities the most frequent were hypertension (84%), hyperlipidemia (69%), diabetes (42%) and coronary heart disease (37%). 37.7% of the patients (n=246) were non-smokers, 35.5% (n=234) active smokers, while 27.3% (n=180) were the ex-smokers. The ankle-brachial index (0.70±0.17 vs. 0.78±0.16), the pain-free walking distance (176.08±120.47 vs. 285.21±191.96 meter), the maximal walking distance (275.32±205.31 vs. 431.97±251.33 meter) and the 6-minute walking distance (258.56±175.07 vs. 366.39±238.16 meter) increased significantly (p<0.001) during the 6-month treatment. The changes in ankle-brachial index and in walking tests were independent of smoking habits and diabetes status. Side effects were recorded in 7.2% of the patients. The rate of side effects was low (headache: 2.4%, palpitation: 2.0%, dyspnoe: 0.9%, diarrhea: 0.9%, other gastrointestinal symptoms: 0.5%, vertigo: 0.4%).

Conclusion: During 6 months of cilostazol treatment the functional state of the included patients improved, walking distance measured by objective tools increased, while no major side effects have been recorded.

Keywords: cilostazol, intermittent claudication, ankle/brachial index, lower extremity arterial disease

Bevezetés

Az alsóvégtagi perifériás verőérbetegség (Lower Extremity Arterial Disease – LEAD) az alsó végtagok verőereinek – döntő többségében érelmeszesedés talaján kialakult – szűkülete vagy elzáródása és az ezzel kapcsolatos tünetek összessége (1–4). A LEAD előfordulása egyre gyakoribb világszerte: 2000–2010 között az átlagos gyakoriság emelkedése 23,5% volt (5).

A gyakorlatban a klinikai kép alapján elkülönítjük a tünetmentes és a tüneteket okozó perifériás verőérbetegségben szenvedőket (6). Típusosak a tünetek, amikor adott mértékű fizikai terhelésre (amit a járástávolsággal jellemzünk) a vázizomzat fokozott oxigénigényét az érzékküvet miatt károsodott alsóvégtagi keringés nem tudja kielégíteni és mechanikus, valamint metabolikus tényezők által kiváltott fájdalom jelentkezik, ami a beteget megállásra kényszeríti és csak pihenést követően a fájdalom megszűntekor tud újra elindulni. A tünetek ilyenkor alakulását nevezzük claudicatio intermittensnek (CI). A CI-betegek veszélyeztetettek kardiovaszkuláris események, halálozás és végtagi események szempontjából is (7, 8). A járástávolság csökkenése alapvetően befolyásolja a napi fizikai aktivitást; a következményesen kialakuló bizonytalanság, egyensúlyzavar, visszatérő fájdalom amellyel, hogy egyértelműen negatív hatással van az életminőségre, vizsgálatok szerint befolyásolhatja a kognitív funkciót, sőt ronthatja az életkilátásokat is (9, 10).

Az alsóvégtagi keringészavar jelentkezhet atípusos panaszokkal is, valamint elképzelhető az is, hogy az érzékküvet által érintett beteg tünetmentes, azaz napi aktivitása mellett fájdalmat nem érez. A fentiek miatt a perifériás erek tapintása mellett a diagnózis felállításakor kiemelkedő jelentősége van az olcsó, nem invazív, könnyen kivitelezhető alsóvégtagi Doppler-vizsgálatnak, amely során meghatározásra kerül a boka-kar index (BKI), mint az alsó és felső végtag artériás nyomásának hányadosa. Ez a vizsgálómódszer a tünetek és a fizikális vizsgálat bizonytalanságát kiküszöbölve nagy érzékenységgel képes az érzékküvetet diagnosztizálni (1–4, 6).

A LEAD előfordulását döntően meghatározó kockázati tényezők: az időskor, a férfi nem, a hipertónia, a más érterületi (koronária és cerebrovaszkuláris) ateroszklerózis mellett a dohányzás, és a cukorbetegség (1, 11).

A felismert betegek kezelésének alapja mindezek alapján a betegek kardiovaszkuláris kockázatának csökkentése, valamint az alsóvégtagi keringészavar és a tünetek enyhítése (1–4). Ennek elérésére életmód-változtatás (kontrollált rendszeres fizikai tréning, dohányzás elhagyása), konzervatív gyógyszeres kezelés (trombocitaaggregáció-gátlás, statinkezelés, szénhidrát-anyagcsere és a vérnyomás kontrollja, valamint alsóvégtagi vazoaktív kezelés), továbbá a tünetek súlyosságának függvényében az alsóvégtagi artériák átjárhatóságának biztosítása (sebészi, vagy endovaszkuláris revaszkularizáció) ajánlott (1–4).

Az alsóvégtagi verőérszűkületben szenvedő betegek tüneteinek enyhítését célzó terápiás lehetőségek hatékonyságának a mérése összetett feladat. Az alsóvégtagi keringés objektív vizsgáló eljárásain túl (boka-kar index, alsóvégtagi képpalkotó modalitások) szükség van a betegek funkcionális állapotának felmérésére is. Erre szolgáló eljárások a fájdalommentes, valamint a maximális járástávolság megtételére szolgáló járópadteszt (12), a betegek funkcionális aktivitását visszatükröző 6 perces járásteszt (13). A fenti eljárások nem egymást kizáró, hanem egymást kiegészítő lehetőségei annak, hogy az alsóvégtagi verőérszűkület tüneteit enyhítő terápiás eljárások hatását megtételjük (14, 15).

A CI tüneteinek enyhítésében az ajánlások a cilostazol készítményt jelölik meg, mint a legerősebb klinikai evidenciák által támogatott egyértelműen hatékony gyógyszeres kezelést (3, 4). A készítmény a foszfordieszteráz-3 gátlása, valamint egyéb pleiotróp hatások révén, randomizált klinikai tanulmányokban bizonyítottan képes növelni a típusos tüneteket mutató érszűkületes betegek járástávolságát, valamint ezzel kapcsolatban életminőséget (16, 17). Az Ázsiában, az Amerikai Egyesült Államokban, valamint Európa egyes országaiban évtizedek óta alkalmazott gyógyszer magyarországi bevezetésére 2014-ben került, így az alkalmazással (hatásosság és tolerálhatóság) kapcsolatos tapasztalat összegyűjtése és elemzése kiemelkedő fontosságú.

A jelen elemzésben ismertetett klinikai vizsgálat elsődleges célja a családorvosi praxisokban, illetve szakellátóhelyeken azonosított Fontaine II. stádiumú, azaz claudicatio intermittensben szenvedő, bizonyítottan alsóvégtagi verőérbetegek cilostazolkezelésének hatékonyságának vizsgálata. E mellett felmértük a kezelés biztonságosságát és tolerabilitását.

Módszerek

Vizsgálati elrendezés

A HU-NIS-CILOSTAZOL-01/2016 protokollszámú klinikai vizsgálat egy hazai multicentrikus, prospektív, beavatkozással nem járó, nyílt vizsgálat, amelynek során claudicatio intermittensben szenvedő betegek esetében 6 hónapos cilostazol- (Antaclast[®], Richter Gedeon Nyrt.) kezelés hatékonyságát és biztonságosságát elemeztük. A betegbeválasztás 30 vizsgálati centrumban történt. A betegek kezelését az aktuális irányelvek, protokollok és gyógyszeralkalmazási előiratok szabták meg. A kezelés során alkalmazott gyógyszer választását nem befolyásolta a beteg vizsgálatba történő beválasztása. A záróvizitét követően a beteg kezelése a szakmai protokollnak megfelelően tovább folytatód(hat) ott. A vizsgálatot a Richter Gedeon Nyrt. szponzorálta.

Vizsgálati populáció

A vizsgálatban részt vehetett az a cselekvőképes felnőtt (18 éves, vagy a feletti életkorú),

1. aki tájékozott beleegyezését adta a vizsgálatban való részvételhez,
 2. akinél frissen igazolódott Fontaine II. stádiumú alsóvégtagi perifériás verőérbetegség,
 3. akinek a boka-kar index értéke (legalább az egyik lábon) $\leq 0,85$ volt, és
 4. akinek a kezelőorvos a megelőző 3 hónapban stabil gyógyszeres kezelést követően cilostazolkezelést javasolt napi 2×100 mg-os vagy 2×50 mg-os dózisban.
- Nem vehetett részt az a vizsgálatban,

1. aki a vizsgálat kezdetét megelőzően 6 hónapon belül cilostazolkezelésben részesült, illetve
2. akinél fennállt a cilostazol 100 mg alkalmazási előírataiban szereplő ellenjavallatok bármelyike.

Vizsgált paraméterek

A klinikai vizsgálat során 3 alkalommal (0. hónap [kiindulás], 3. hónap és 6. hónap) történt adatfelmérés (1. táblázat).

Az antropológiai adatok meghatározását (testsúly, testmagasság) követően BMI-számítás történt (BMI = testtömeg [kg]/testmagasság² [m²]).

A pulzus, illetve vérnyomásmérés 5 perc pihenés után, ülő helyzetben mérve történt, a Magyar Hypertonia Társaság 2018. évi ajánlásának megfelelően (18).

Minden viziten történt lege artis EKG-vizsgálat.

A boka-kar index meghatározása az érvényes hazai nemzetközi irányelvben rögzített protokollnak megfelelően történt (1–4).

Röviden: folyamatos hullámú (CW) Doppler-készülék és vérnyomásmérő segítségével a beteg fekvő helyzetében, 10 perc pihenést követően meghatároztuk a

1. TÁBLÁZAT. Vizitek során végzett állapotfelmérések

Vizit sorszáma	1.	2.	3.
Vizit időpontja	0. hónap	3. hónap	6. hónap
Betegtájékoztató/ Beleegyező nyilatkozat	x		
Beválasztási/kizárási kritériumok	x		
Demográfiai adatok rögzítése	x		
Anamnézis	x		
Vérnyomás- és pulzusszám-mérés	x	x	x
EKG-vizsgálat	x	x	x
Boka/kar index meghatározás	x	x	x
Járópadteszt (fájdalommentes és maximális járástávolság) ¹	x	x	x
6 perces járásteszt ¹	x	x	x
Kardiovaszkuláris események ²		x	x
Nemkívánatos reakciók		x	x
Vizsgálat zárása			x

¹A vizsgáló orvos döntése alapján, az adott betegnél vagy a járópadteszt, vagy a 6 perces járásteszt kerül kivitelezésre úgy, hogy az adott betegre vonatkozólag az ezirányú döntés minden egyes vizit esetén egységes volt.

²miokardiális infarktus, koronáriarevaszkularizáció, stroke, carotisrevaszkularizáció, alsóvégtagi revaszkularizáció, alsóvégtagi amputáció

szisztolés vérnyomásértéket a négy végtag verőereiben a következő sorrend szerint: egyik oldali art. brachialis, majd az azonos oldali a. tibialis posterior (TP) és a. dorsalis pedis (DP), majd másik oldali TP és DP, majd másik oldali art. brachialis. Amennyiben a két karon mért vérnyomás különbsége 10 Hgmm-nél nagyobb volt, az első karon a mérést meg kellett ismételni és a második mérést kellett figyelembe venni. A BKI kiszámolása végtagonként úgy történt, hogy a TP vagy a DP szisztolés nyomása közül a nagyobbat osztottuk a két kar közül a magasabb szisztolés nyomásértékkel. A BKI-index értékelésénél kórosnak tekintettük, ha az index $\leq 0,9$. A vizsgálatba olyan betegeket választottunk be, akiknél legalább az egyik oldali BKI értéke $\leq 0,85$ volt.

A járópadlőteszt során a Gardner-protokoll szerint jártunk el (3,2 km/óra sebességgel, az első 2 percben 0 fokos dőlésszög, majd 2 percenként 2 fokos emelkedés mellett mért fájdalommentes és maximális járástávolság méterben megadva) (19). A vizsgálat addig tartott, ameddig a beteg már nem tudott tovább menni. A járópadlőteszt elvégzése kontraindikált volt instabil angina, dekompenzált szívelégtelenség, nem kontrollált aritmia, súlyos vagy tüneteket okozó szívbillentyű-betegség, nem kontrollált magas vérnyomás ($>180/100$ Hgmm), kritikus végtagiszkémia esetén. A vizsgálat során a kardiovaszkuláris tünetek, a vérnyomás és a pulzus időszakos ellenőrzése is megtörtént.

A 6 perces járáspróba (6MT) eredeti célja a terhelhetőség mérése volt krónikus légúti és szívbetegségben. Ma klasszikus módszer a perifériás verőérbetegségben a funkcionális kapacitás, illetve egy terápia hatékonyságának le mérésére. A 6MT során azt a távolságot mértük, amit az vizsgálati személy 6 perc alatt képes volt megtenni, kemény, vízszintes felületen egy asszisztens jelenléte és 2 percenkénti biztatása mellett. Az egyén számára az volt a cél, hogy minél nagyobb távolságot meg tudjon tenni a megadott idő alatt. Az egyén maga határozta meg a járás tempóját és lehetősége volt szünetet is tartani. Ha klaudikációs panaszok miatt a betegnek meg kellett állnia, akkor a vizsgálatot a fájdalom megszűntét követően folytathatta a 6 perces időkeretig. A vizsgálat során rögzítésre kerül a 6 perc alatt megtett teljes távolság, valamint, amennyiben a beteget klaudikációs panasza megállásra kényszerítette, az addig megtett távolság. A teszt elvégzése kontraindikált volt, ha a vizsgált egyénnek 1 hónapon belül instabil angina vagy infarktusa volt, ha vérnyomása meghaladta a 180/100 Hgmm-t vagy pulzusa 120/min felett volt. A séttát meg kellett szakítani mellkasi fájdalom, nehézlégzés, alsóvégtagi fájdalom, elsápadás, ájulásérzés esetén. A paraméterek nem mindegyikét vizsgálták az összes beteg esetében, miután a vizsgáló orvosok döntötték el, hogy mely vizsgálatokat ítélik szükségesnek.

Statisztikai módszerek

Leíró statisztikai mutatóként az átlag (M) és szórás (SD) adatok, illetve a gyakorisági adatok (n, %) kerül-

tek feltüntetésre. A vizsgált mutatók időben megfigyelt változását ismételt méréses ANOVA-modellben vizsgáltuk. A dohányzás és cukorbetegség függvényében megfigyelhető változásokat faktoriális ismételt méréses ANOVA számításával végeztük. Mindkét modellben hatásnagyság mutatóként parciális éta-négyzetet számoltunk (kis hatás: $\sim 0,02$, közepes hatás: $\sim 0,13$, nagy hatás: $\sim 0,26$) (20). A szignifikancia rögzített szintje a számítások során $\alpha = 0,05$ volt, a statisztikai elemzéseket IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0 statisztikai programmal végeztük (IBM Corp. Released 2017., Armonk, NY: IBM Corp.).

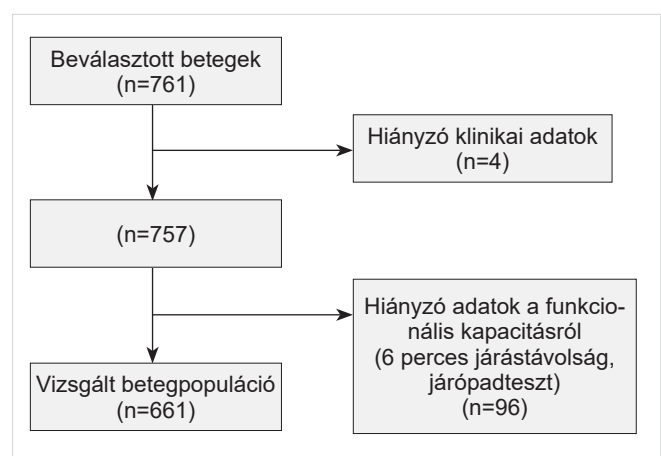
Etikai megfontolások

A vizsgálatot a nemzetközi etikai standardoknak megfelelően, a Helsinki deklaráció szellemében végeztük. Az Egészségügyi Tudományos Tanács Tudományos és Kutatás-étikai Bizottsága állásfoglalása alapján az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet OGYÉI/51975-1/2016 számon a vizsgálatot engedélyezte.

A vizsgálatba bevont betegek adatait bizalmasan kezeltük. A beavatkozással nem járó vizsgálat során az információk önrendelkezési jogról és az információszabadságról szóló 2011. évi CXII. törvényt, az egészségügyi és a hozzájuk kapcsolódó személyes adatok kezeléséről és védelméről szóló 1997. évi XLVII. törvényt, valamint a külön jogszabályokban foglalt adatkezelésre vonatkozó rendelkezéseket alkalmaztuk. A személyi adatok védelméről és az adatkezelésről a beteget tájékoztattuk. A betegek költségtérítésben nem részesültek.

Eredmények

A vizsgálatba összesen 761 beteg került beválasztásra, de a kiindulási járópadlőteszt vagy 6 perces járáspróba-eredmény hiányában végül összesen 661 személy adatait elemeztük (1. ábra).



1. ÁBRA. A vizsgálati populáció

2. TÁBLÁZAT. A betegpopuláció jellemzői (alapadatok)

Betegpopuláció jellemzői	Érték
Betegszám	661
Nő/férfi	249/412
Kor (évek, átlag±SD)	66,5±9,3
BMI (kg/m ²)	28,4±4,4
Vérnyomás (Hgmm)	139,2±15,2/ 83,4±10,0
Pulzusszám (ütés/perc)	76,7±9,2
Kórelőzmény	
Cerebrovaszkuláris betegség (%)	12,9
Koronáriabetegség (%)	36,6
Diabetes mellitus (%)	41,8
Hyperlipidemia (%)	68,6
Obesitas (%)	33,0
Hipertónia (%)	84,2
Krónikus vesebetegség (%)	8,3
COPD (%)	17,5
Aktív dohányzás (%)	35,5
Korábban dohányzott (%)	27,2
Megelőző gyógyszerelés	
Trombocitaaggregáció-gátló (%)	72,5
Antikoaguláns (%)	5,7
Cilostazoltól eltérő vazóaktív kezelés (pentoxiphyllin vagy naftidrofuryl) (%)	59,3

A betegek átlagos életkora 66,45±9,33 év volt. A beválasztottak 62%-a férfi volt. Társbetegségek közül a leggyakoribb a hipertónia (84%), a hyperlipidaemia (69%), a cukorbetegség (42%) és a koronáriabetegség (37%) volt. A vizsgálatban résztvevő betegek 37,7%-a (n=246) nem dohányzó vagy nem dohányzott élete során, 35,5%-uk (n=234) aktív dohányzó, míg a dohányzásról leszokottak aránya 27,3% (n=180) volt. Beválasztáskor a betegek közel háromnegyede részült vérlemezkegátló kezelésben. Az egyéb dysbasiás tüneteket csökkentő terápia (pentoxiphyllin vagy naftidrofuryl) – amelyben a betegek közel 60%-a részesült a vizsgálatot megelőzően – a vizsgálat kezdetén a cilostazol bevezetésével párhuzamosan elhagyásra került. A betegek kiindulási adatait a 2. táblázat tartalmazza. A kiindulási BKI-érték 0,70±0,16 volt. A funkcionális

kapacitást jellemző járástávolság-értékek alapján a betegek többsége Fontaine IIa stádiumú alsóvégtagi verőérbetegségben szenvedett (3. táblázat). Eredményeink alapján a vizsgált mutatók mindegyike statisztikailag szignifikáns változást mutatott a kontrollmérések során. A post-hoc elemzés alapján mind a boka-kar index, mind a járásteszték a kiindulási értékhez képest növekedést mutattak a 3. havi és 6. havi mérések során (3. táblázat).

Megvizsgáltuk, hogy a boka-kar index, illetve a járástávolságok változása függ-e a betegek dohányzási státuszától, illetve attól, hogy a betegek diabéteszesek-e? A boka-kar index, valamint a járásteszték időben tapasztalható változása független volt a dohányzás vagy cukorbetegség fennállásától (2. ábra).

Minden nemkívánatos esemény rögzítésre került a „Nemkívánatos események adatlapján”. Súlyos mellékhatást nem észleltünk. A leggyakoribb mellékhatások a következők voltak: fejfájás (2,4%), szívdobogásérzés (2,0%), nehézlégzés (0,9%), hasmenés (0,9%), egyéb gasztrointesztinális panasz (0,5%), szédülés (0,4%), ezek nem igényelték a kezelés megszakítását.

Megbeszélés

Ez a beavatkozással nem járó, prospektív klinikai vizsgálat Fontaine II. stádiumú, azaz claudicatio intermittensben szenvedő betegeknél a rutinyakorlat alapján alkalmazott cilostazolkezelés hatékonyságát és biztonságosságát elemezte.

A vizsgálat azt igazolta, hogy a hat hónapos cilostazolkezelés hatékonyan javítja a betegek funkcionális stádiumát, növeli a járástávolságot. Erőssége a vizsgálatnak, hogy többféle tesztet is alkalmaztunk a járástávolság változásának megítélésére. E mellett már 6 hónapos kezelés során kimutathatóan nőtt a betegek boka-kar index értéke.

A cilostazol hatékonyságára vonatkozó Cochrane-tanulmányban 15, kontrollált kettős vak vizsgálatot elemeztek (17). E vizsgálatok időtartama 2-26 hét között mozgott és a bevont több mint 3700 beteg adatait az igazolták, hogy a cilostazol javítja a betegek funkcionális kapacitását. Munkacsoportunk egy korábbi hazai vizsgálat keretében egy szintén hazai gyártású cilostazol hatékonyságát már vizsgálta (21). Ebben a ta-

3. TÁBLÁZAT. Boka-kar index és járásteszték változása (Kiindulás – 3. hónap – 6. hónap)

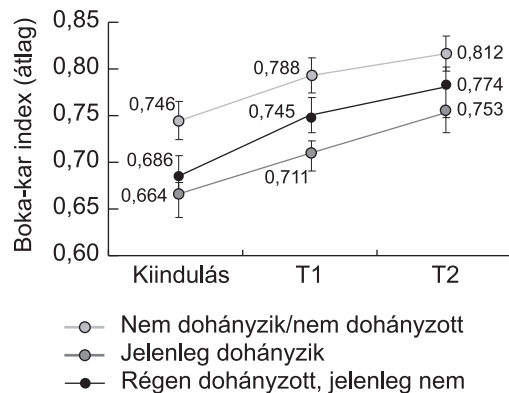
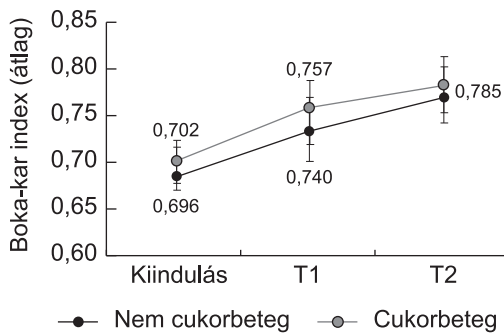
	Esetszám	Kiindulás		3. hónap		6. hónap		F	p	η^2 partial	Post-hoc
		átlag	SD	átlag	SD	átlag	SD				
Boka-kar index	352	0,70	0,17	0,75	0,17	0,78	0,16	135,855	< 0,001	0,28	B < T1 < T2
Fájdalommentes járás	213	176,08	120,47	265,24	199,92	285,21	191,96	78,139	< 0,001	0,27	
Max járás	213	275,32	205,31	366,75	224,59	431,97	251,33	83,838	< 0,001	0,28	
Hatperces járás	431	258,56	175,07	330,80	199,87	366,39	238,16	120,480	< 0,001	0,22	

A BKI átlagának számításakor a két végtagi érték közül az alacsonyabb került beszámításra.

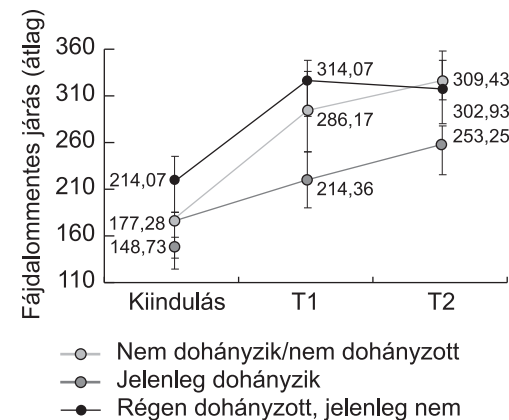
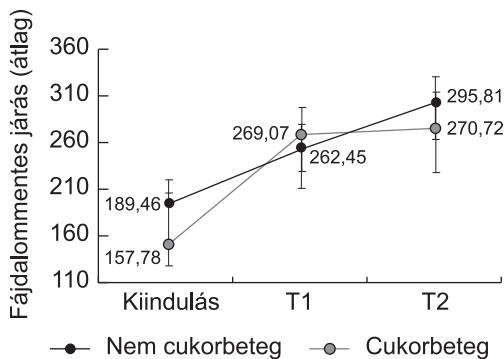
nulmányban mind a fájdalommentes, mind az abszolút járástávolság, valamint a hatperces sétateszt is nőtt a kezelés során (20). A javulás mértéke megfelelt jelen tanulmányunkban észlelt eredményeknek.

A boka-kar index változását kevés tanulmány elemezte és az eredmények is ellentmondásosak (17, 22). Munkacsoportunk korábbi vizsgálata (21) hasonlóan a jelen

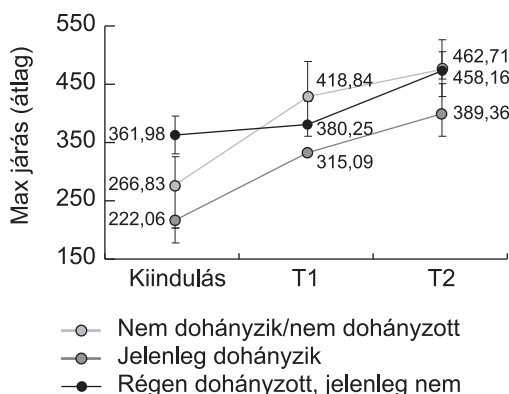
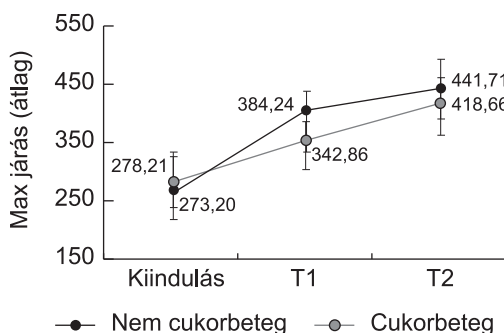
tanulmányhoz igazolta, hogy már hat hónapos cilostazolkezelés is szignifikánsan emeli a boka-kar index értékét. A vizsgálatunkba beválasztott betegek tipikus csoportját jelentik a LEAD-betegeknek. Ezt mutatja az a tény is, hogy a betegjellemzők megfelelnek egyéb nagy vizsgálatokban tapasztalt betegprofiloknak. Így például *Agnelli és munkatársainak* perifériás érbeteg-kohor-



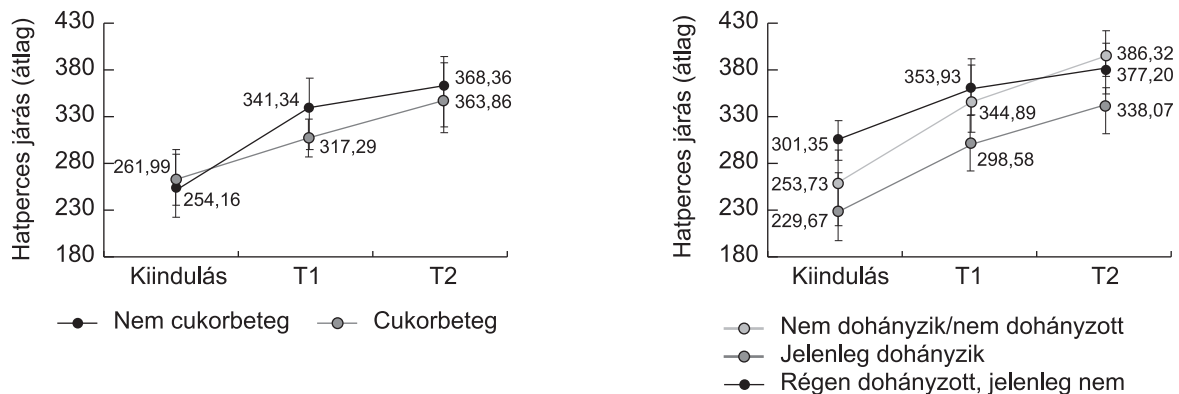
2. A ÁBRA. A boka-kar index változása cukorbetegekben, valamint nem cukorbetegekben ($F [2,700] = 0,554$, $p = 0,575$, $\eta^2_p = 0,00$) és dohányzási státusz szerint ($F [4,698] = 1,590$, $p = 0,175$, $\eta^2_p = 0,01$) (Kiindulás – 3. hónap [T1] – 6. hónap [T2])



2. B ÁBRA. A fájdalommentes járástávolság változása cukorbetegekben, valamint nem cukorbetegekben ($F [2,422] = 2,383$, $p = 0,093$, $\eta^2_p = 0,01$) és dohányzási státusz szerint ($F [4,420] = 2,120$, $p = 0,077$, $\eta^2_p = 0,02$) (Kiindulás – 3. hónap [T1] – 6. hónap [T2])



2. C ÁBRA. A maximális járástávolság változása cukorbetegekben, valamint nem cukorbetegekben ($F [2,422] = 1,810$, $p = 0,165$, $\eta^2_p = 0,01$) és dohányzási státusz szerint ($F [4,420] = 5,044$, $p = 0,001$, $\eta^2_p = 0,05$) (Kiindulás – 3. hónap [T1] – 6. hónap [T2])



2. D ÁBRA. A hatperces járástávolság változása cukorbetegekben, valamint nem cukorbetegekben ($F [2,858] = 1,075$, $p = 0,342$, $\eta^2_p = 0,00$) és dohányzási státusz szerint ($F [4,856] = 2,717$, $p = 0,029$, $\eta^2_p = 0,01$) (Kiindulás – 3. hónap [T1] – 6. hónap [T2])

tokon végzett és idén közölt összesített elemzése azt mutatta, hogy a hasonló életkorú (68 év \pm 11) betegek esetében a legfontosabb társbetegség szintén a hipertónia (75%), a hyperlipidaemia (48%), illetve a diabétesz (42%) volt (8). Nem vitatható, hogy a perifériás érbetegek között rendkívül nagy a dohányzók aránya: vizsgálatunkban is a betegek közel kétharmada, az Agnelli-elemzésben a betegek háromnegyede dohányzott. A diabétesz jelentősége különösképpen nagy, hiszen ebben a korcsoportban összehasonlítva a krónikus vagy éppen akut koronáriabetegek csoportjával a cukorbetegség prevalenciája a perifériás érbetegek között jóval nagyobb (11). Mindezek miatt fontos kérdésnek tekintettük, hogy a betegek ezen alcsoportjában (azaz a dohányzók, illetve diabéteszesek között) a cilostazol hasonló hatékonyságot mutat-e, mint a nem dohányzóknak és nem cukorbetegeknek. Az eredmények minden alcsoportban koherens hatékonyságot mutattak.

Lényeges szempont az alkalmazhatóság szempontjából a biztonság kérdése, főleg annak ismeretében, hogy az Európai Gyógyszerügynökség (European Medicines Agency, EMA) 2013-ban figyelemfelhívást adott ki a cilostazollal kapcsolatos kardiovaszkuláris események esetleges nagyobb kockázata miatt. Ezt azóta sem regiszteradatok (23), sem pedig adatbányászat révén szerzett adatok (24) nem igazolták. A vizsgálatunkban a kezelés megszakítását szükségesé tevő mellékhatással nem találkoztunk, az észlelt mellékhatások (fejfájás, hasmenés, szédülés, tachycardia és palpáció) és azok gyakorisága a korábbi vizsgálatokban jelzettekhez hasonlóan elenyésző volt (21).

Vizsgálatunk során, miután beavatkozással nem járó, a rutin klinikai gyakorlatot tükröző tanulmány volt, a betegek önkontrollos elemzése történt és etikai megfontolások miatt sem vizsgált olyan betegeket, akik nem részesültek cilostazolkezelésben (placeboág). A megfigyelési periódusban alkalmazott egyéb szív- és ér-

rendszerre ható kezelés változása befolyásolhatta az eredményeket.

Következtetések

A cilostazol biztonságosan alkalmazható és hatékonyan növeli a claudicatio intermittensben szenvedő betegek funkcionális kapacitását, javítja a járástávolságot és a hemodinamikai paramétereket.

Támogatás

A vizsgálatot a Richter Gedeon Nyrt. támogatta.

Köszönetnyilvánítás

A szerzők köszönetet mondanak a vizsgálatban résztvevő centrumok vezetőinek: Dr. Ambrusics Anna, Dr. Bakk Sándor, Dr. Balsay Miklós, Dr. Bauer Kálmán, Dr. Benkő László, Dr. Botos Aranka, Dr. Demjén Olga, Dr. Endre Veronika, Dr. Fazekas Gábor, Dr. Fehérvári Mária, Dr. Földesi Gyöngy Katalin, Dr. Greksa Erzsébet, Dr. Griger Mihály, Dr. Jaksa László, Dr. Köpe Andrea, Dr. Krivanek László, Dr. Kun Éva, Dr. Ménesi Rudolf, Dr. Mohamad Nour Mohamad, Dr. Murvai Margit, Dr. Orbán Csaba, Dr. Pusztai Ferenc, Dr. Sándor István, Dr. Szabó Géza, Dr. Számtartó Zoltán, Dr. Szekeres Pál, Dr. Takács István, Dr. Tersztyánszky Rita, Dr. Únyi Zsuzsanna, Dr. Vida Klára kollégáknak.

Irodalom

- Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, et al. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). Eur J Vasc Endovasc Surg 2007; 33(Suppl 1): S1–75. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2006.09.024>
- Aboyans V, Ricco J-B, Bartelink M-EEL, et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS). Eur Heart J 2018; 39(9): 763–816. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx095>

3. Farkas K, Mátyás L, Palásthy Zs, et al. Az Emberi Erőforrások Minisztériuma szakmai irányelve a perifériás verőér megbetegedések ellátásáról. *Egészségügyi Közlöny* 2017; 3: 1–37.
4. Gerhard-Herman MD, Gornik HL, Barrett C, et al. 2016 AHA/ACC guideline on the management of patients with lower extremity peripheral artery disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69: 1465–508. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.11.008>
5. Fowkes 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. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61249-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61249-0)
6. McDermott MM. Lower extremity manifestations of peripheral artery disease: the pathophysiologic and functional implications of leg ischemia. *Circ Res* 2015; 116(9): 1540–50. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.114.303517>
7. Fowkes FG, Aboyans V, Fowkes FJ, et al. Peripheral artery disease: epidemiology and global perspectives. *Nat Rev Cardiol* 2017; 14(3): 156–70. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2016.179>
8. Agnelli G, Belch JJF, Baumgartner I, et al. Morbidity and mortality associated with atherosclerotic peripheral artery disease: A systematic review. *Atherosclerosis* 2020; 293: 94–100. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2019.09.012>
9. Cavalcante BR, Germano-Soares AH, Gerage AM, et al. Association between physical activity and walking capacity with cognitive function in peripheral artery disease patients. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2018; 55(5): 672–8. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2018.02.010>
10. Morris DR, Rodriguez AJ, Moxon JV, et al. Association of lower extremity performance with cardiovascular and all-cause mortality in patients with peripheral artery disease: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc* 2014; 3(4). <https://doi.org/10.1161/JAHA.114.001105>
11. Takahara M, Iida O, Kohsaka S, et al. Diabetes mellitus and other cardiovascular risk factors in lower-extremity peripheral artery disease versus coronary artery disease: an analysis of 1,121,359 cases from the nationwide databases. *Cardiovasc Diabetol* 2019; 18: 155. <https://doi.org/10.1186/s12933-019-0955-5>
12. Regensteiner JG, Gardner A, Hiatt WR. Exercise testing and exercise rehabilitation for patients with peripheral arterial disease: status in 1997. *Vasc Med* 1997; 2: 147–55. <https://doi.org/10.1177/1358863X9700200211>
13. Montgomery PS, Gardner AW. The clinical utility of a six-minute walk test in peripheral arterial occlusive disease patients. *J Am Geriatr Soc* 1998; 46(6): 706–11. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.1998.tb03804.x>
14. Hiatt WR, Rogers RK, Brass EP. The treadmill is a better functional test than the 6-minute walk test in therapeutic trials of patients with peripheral artery disease. *Circulation* 2014; 130(1): 69–78. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.007003>
15. McDermott MM, Guralnik JM, Criqui MH, et al. Six-minute walk is a better outcome measure than treadmill walking tests in therapeutic trials of patients with peripheral artery disease. *Circulation* 2014; 130(1): 61–8. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.007002>
16. Rogers KC, Oliphant CS, Finks SW. Clinical efficacy and safety of cilostazol: A critical review of the literature. *Drugs* 2015; 75: 377–395. <https://doi.org/10.1007/s40265-015-0364-3>
17. Bedenis R, Stewart M, Cleanthis M, et al. Cilostazol for intermittent claudication. The Cochrane database of systematic reviews 2014; 2014(10): Cd003748. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003748.pub4>
18. Farsang Cs, Járai Z (szerk). A Magyar Hypertonia Társaság szakmai irányelve. *Hypertonia és Nephrologia* 2018; 22(Suppl 5): S1–S36.
19. Gardner AW, Skinner JS, Cantwell BW, et al. Progressive vs single-stage treadmill tests for evaluation of claudication. *Med Sci Sports Exerc* 1991; 23: 402–8.
20. Ellis PD. (2010). *The Essential Guide to Effect Sizes. Statistical Power, Meta-Analysis and the Interpretation of Research Results.* Cambridge, UK: Cambridge University Press.
21. Farkas K, Járai Z, Kolossváry E. A cilostazol hatékony és biztonságos lehetőség a claudicatio intermittens kezelésére. *Orv Hetil* 2017; 158(4): 123–128. <https://doi.org/10.1556/650.2017.30660>
22. Money SR, Herd JA, Isaacsohn JL, et al. Effect of cilostazol on walking distances in patients with intermittent claudication caused by peripheral vascular disease. *J Vasc Surg* 1998; 27(2): 267–274. Discussion 274–275. [https://doi.org/10.1016/s0741-5214\(98\)70357-x](https://doi.org/10.1016/s0741-5214(98)70357-x)
23. Perez P, Esteban C, Sauquillo JC, et al. FRENA Investigators: Cilostazol and outcome in outpatients with peripheral artery disease. *Thromb Res* 2014; 134(2): 331–335. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2014.05.040>
24. 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. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0063499>