

Вплив цилостазолу на віддалені результати ендovasкулярних та реконструктивних втручань на магістральних артеріях



І. М. Гудз, О. І. Гудз

Івано-Франківський національний медичний
університет

Представлено огляд останніх даних літератури щодо розширення показань до застосування цилостазолу у хворих із судинною патологією. Констатовано, що тривале призначення цього препарату сприяє зниженню ризику розвитку рестенозу й пов'язаних із ним ускладнень після ендovasкулярних та реконструктивних втручань як на стегново-підколінному сегменті, так і на сонній артерії.

Ключові слова: цилостазол, результати, втручання, магістральні артерії.

Відновні втручання залишаються основним методом лікування за оклюзійно-стенотичних уражень (як правило, атеросклеротичного генезу) магістральних артерій. Традиційно у випадку поширених оклюзій виконують артеріальні реконструкції двох типів — ендартеректомію і шунтування (протезування). Кожен із методів має свої показання, своїх прихильників, переваги і недоліки, але правильне виконання їх здатне забезпечити належні результати (наприклад, збереження кінцівки за її ішемії, профілактику ішемічного інсульту у випадку ураження сонних артерій тощо). Тривалість функціонування зони артеріальних реконструкцій залежить від багатьох чинників: виду реконструкції (автологічна чи алопластична), швидкості прогресування неоінтимальної гіперплазії, стану системи зсідання крові, корекції порушень ліпідного обміну тощо. Патогенетично обґрунтоване призначення тривалого прийому дезагрегантних або антикоагулянтних

препаратів може подовжити показники прохідності після дезоблітерації артерій та шунтувальних операцій [17]. Проте із часом у зонах анастомозів, артеріальних латок чи в місці ендартеректомії все ж таки розвиваються стенози як наслідок розростання неоінтими. Блокування цих процесів залишається однією з невирішених проблем сучасної реконструктивної хірургії. Впровадження ендovasкулярної хірургії у вигляді балонної дилатації з/без стентування, здавалося б, мало усунути не лише травматичність, а й низку інших недоліків відкритих реконструкцій. Проте виявилося, що процес ангіопластики артерій супроводжується значною травматизацією її стінки з виділенням великої кількості активних речовин, які викликають ангіоспазм, посилення запальних процесів, а також стимуляторів розвитку неоінтими. Як наслідок — розвиток рестенозів (РС) або оклюзій у зоні втручання. Впровадження методики стентування (особливо стентів, імпрегнованих медикаментами проти гіперплазії неоінтими) дало змогу поліпшити результати ендovasкулярних втручань. Проте у віддалений період зона втручання залишається слабким місцем із високим ризиком реоклюзії. Експериментальні та клінічні дослідження останніх років присвячені впливу різних фармакологічних препаратів на сповільнення процесів гіпер-

Стаття надійшла до редакції 20 січня 2015 р.

Гудз Іван Михайлович, д. мед. н., проф., зав. кафедри
76008, м. Івано-Франківськ, вул. Федьковича, 91
Тел. (342) 52-87-49. E-mail: prof_gudz@ukr.net

© І. М. Гудз, О. І. Гудз, 2015

плазмі неоінтими (ПГН) після ендоваскулярних і реконструктивних втручань.

Мета роботи — проаналізувати дані літератури щодо можливості використання цилостазолу (ЦС) для запобігання прогресуванню ПГН і покращення наслідків відновних артеріальних втручань.

ЦС (в Україні його випускає лише Київський вітамінний завод під назвою «Плестазол») належить до похідних хінолінону, який інгібує фосфодієстеразу третього типу з наступним підвищенням вмісту цАМФ у тромбоцитах, гладеньких м'язах судин, ендотеліальних клітинах. Основні наслідки такого впливу — виражене пригнічення активації/агрегації тромбоцитів, зменшення ризику тромбозу, збільшена продукція оксиду азоту та вазодилатація. Окрім цього, в експериментах показано, що ЦС має здатність гальмувати проліферацію гладеньком'язових клітин, підвищувати вміст у крові ліпопротеїнів високої щільності та зменшувати рівень тригліцеридів, а також сприяти ангіогенезу й гальмувати запальні процеси [3, 7, 16]. Показано, що ЦС більшою мірою гальмує агрегацію тромбоцитів, ніж ацетилсаліцилова кислота (АСК), а також має вираженіший дезагрегантний ефект, ніж тиклопідин (при цьому час кровотечі не збільшується) [12]. Селективне інгібування агрегації тромбоцитів під дією ЦС не супроводжується його впливом на синтез простагліцину й не веде до пригнічення функції ендотеліальних клітин. Офіційно ЦС був дозволений FDA (Управління із санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів, США) у 1999 р. для лікування пацієнтів із переміжною кульгавістю. Згідно з останніми рекомендаціями TASCII ЦС відводиться особлива роль (під час лікування вказаної категорії пацієнтів): 3–6-місячні курси прийому ЦС мають бути фармакотерапією вибору для пацієнтів із переміжною кульгавістю, що підтверджується подовженням дистанції безболісної ходьби на біговій доріжці та поліпшенням якості життя (ступінь доказів А) [17]. Проте останніми десятиліттями спостерігається значне зростання клінічного інтересу до ЦС у зв'язку з його антипроліферативними та дезагрегантними властивостями, а також здатністю гальмувати запальні процеси в стінці артерії. Слід зауважити, що більшість досліджень щодо можливості застосування ЦС після різноманітних оперативних втручань були проведені в Японії. Це пояснюється тим, що в цій країні ЦС має офіційно дозволені ширші показання до застосування. Особливий інтерес виявили інтервенційні кардіологи, оскільки після стентувань вінцевих артерій частота виникнення РС лишається високою. У 2012 р. опубліковано метааналіз рандомізованих контрольованих досліджень щодо впливу ЦС на показники РС після черешкірних коронарних втручань

[6]. Дванадцять досліджень за участю 5655 пацієнтів засвідчили, що додавання ЦС до традиційної подвійної антитромбоцитарної терапії після ендоваскулярних коронарних втручань у віддалений період суттєво знижувало частку хворих із РС (відносний ризик 0,57; 95 % довірчий інтервал (ДІ) 0,39–0,84) та потребу повторної ревазуляризації (відносний ризик 0,62; 95 % ДІ 0,47–0,83). Водночас збільшення ризику побічних ефектів (насамперед кровотеч) не спостерігали. Подібні результати представлено й в інших публікаціях [2, 9]. У дослідженні OPTIMUS-2 показано, що від додавання ЦС у вказаної категорії хворих особливо виражають пацієнти із цукровим діабетом [1].

Для судинних хірургів більший інтерес становить можливість використання позитивних ефектів ЦС для запобігання ПГН у зоні артеріальної реконструкції. При коротких оклюзіях чи стенозах поверхневої стегнової артерії згідно з настановами TASCII операцією вибору залишається ангіопластика [17]. Останніми роками в клініках України констатують збільшення кількості ендоваскулярних процедур на цій артерії, але, незважаючи на призначення подвійної антитромбоцитарної терапії, протягом першого року більш ніж у половині випадків виникають РС або оклюзія [8]. Під час аналізу публікацій, присвячених цій проблемі, спочатку слід виокремити дослідження, в яких вивчали вплив ЦС на результати лише ангіопластики (без стентування). Так, О. Iida та Y. Soga [10] зазначають, що після балонної ангіопластики артерій вище колінного суглоба протягом 3 міс у 70 % випадків виникають РС. Після призначення цій категорії пацієнтів постійного прийому ЦС через рік показник прохідності становив $(58,1 \pm 4,6) \%$, а кінцівку було збережено у $(86 \pm 2,7) \%$ хворих. Окрім цього, тривалість загоєння некротів у хворих із критичною ішемією кінцівки скорочувалася зі (117 ± 79) до (97 ± 10) дб. Усе ж такі останні дослідження ЦС охоплюють лише пацієнтів, у яких ангіопластика була доповнена стентуванням. В одному дослідженні порівнювали ЦС і тиклопідин щодо частки РС після стентування стегново-підколінного сегмента [13]. Через 12 міс показник прохідності у групі ЦС становив 100 %, а тиклопідину — 39 %, а через 24 міс — відповідно 75 і 30 %, що свідчить про очевидні переваги тривалого прийому ЦС. У дослідженні STOP-IC залучили 200 пацієнтів (13 центрів) після імплантації нітинолових стентів у стегново-підколінному сегменті [11]. Первинною точкою була частка ангіографічно підтвердженого РС через 12 міс (порівнювали групи пацієнтів, які приймали лише АСК, і хворих, які приймали АСК у поєднанні із ЦС). Отже, у групі із ЦС частка РС становила 20 %, а в групі з АСК — 49 %, при цьому частка серцево-судинних ускладнень та побічних ефектів була однаковою в обох групах. Представ-

лено також результати використання ЦС для покращення наслідків стентування артерій нижче колінного суглоба: у 63 пацієнтів із критичною ішемією кінцівки імплантовано стенти після попередньої ангіопластики балонами, покритими паклітакселем (препарат, що інгібує проліферацію гладеньком'язових клітин) [21]. У групі застосування ЦС були нижчими, ніж у групі АСК, частка РС (56 і 86%), реоклюзій (20,5 і 42,1%) і потреба в повторній ревазуляризації (27,5 і 49,1% відповідно). Нині очікуються результати вивчення наслідків тривалого застосування ЦС після ангіопластики балонами, просоченими різними препаратами з антипроліферативними властивостями, а також стентувань дистальних артерій нітиноловими стентами, які самостійно розпрямляються [19, 26].

Значний інтерес становить вивчення доцільності тривалого застосування ЦС після стегоно-дистальних шунтувань. Ми виявили тільки одну роботу із чіткими критеріями, де порівнювали результати показників прохідності стегоно-підколінних політетрафторетиленових протезів залежно від того, приймав пацієнт ЦС чи варфарин [18]. Упродовж 5-річного спостереження статистично значущої різниці між групами не констатували. Отже, можна говорити про відносні переваги ЦС, оскільки він не потребує регулярного контролю стану системи зсідання крові. В іншому, нещодавно опублікованому дослідженні ретроспективно проаналізовано вплив ЦС на загоєння ішемічних некрозів [20]. Показано, що тривалий прийом ЦС на 20% покращував загоєння трофічних розладів, і в багатьох випадках не виникало потреби проводити артеріальну реконструкцію. На жаль, не знайдено публікацій, присвячених впливу ЦС на результати автологічних реконструкцій. Побічним обґрунтуванням доцільності призначення ЦС після автовенозних шунтувань може бути результат деяких експериментальних досліджень, в яких вивчали морфологічні зміни (неоінтимальна гіперплазія) у місцях імплантації венозної вставки в артеріальний сегмент [14, 27]. При цьому в одній групі ззовні на цю зону наносили гель, що містив ЦС. Пригнічення ПГН під впливом ЦС було доведено імуногістохімічно, і це дало змогу знизити частку РС у зоні дистального анастомозу з 78,9 до 54,2%. Цікаво, що дослідження ініціювали не судинні, а кардіохірурги через проблему розвитку стенозу після аортокоронарних шунтувань.

Ще одна артеріальна зона, в якій часто проводяться реконструктивні втручання і з часом можливі розвиток РС, — це ділянка біфуркації сонної артерії. Дезоблітерація цієї зони — визначний оперативний захід, який може запобігти розвитку ішемічного інсульту. Група японських хірургів обстежила 82 хворих, яким провели каротидну ендартеректомію: половина пацієнтів отримували ЦС, решта — інші дезагрегантні засоби [28]. У

контрольній групі у 16% пацієнтів спостерігали РС та прогресування ураження в зоні контралатеральної біфуркації, у групі хворих, які отримували ЦС, такі явища не виявлено. Також проведений метааналіз 5 рандомізованих контрольованих досліджень щодо впливу ЦС на прогресування товщини каротидних інтими та медії [5]. Доведено, що тривалий прийом ЦС корелює зі значним сповільненням процесу атеросклеротичного ураження стінки сонної артерії: група ЦС демонструвала переваги над усіма іншими підгрупами (плацебо, АСК, подвійна антитромбоцитарна терапія). В іншому дослідженні в симптомних пацієнтів, які протягом 5 років приймали ЦС або інші дезагрегантні препарати, регулярно визначали товщину комплексу інтима—медія [22]. Виявилось, що в групі ЦС цей показник статистично достовірно зменшився, тимчасом як у контрольній, навпаки, зріс. Про переваги ЦС над іншими дезагрегантами можна буде судити за результатами дослідження PICASSO, в якому вивчають шляхи запобігання серцево-судинним ускладненням у пацієнтів з ішемічним інсультом і високим ризиком церебральних кровотеч [25]. Цікавими очікуються також результати порівняльного дослідження ЦС та клопідогрелю стосовно залежності результатів лікування від морфології (тверде, м'яке) ураження зони біфуркації сонної артерії [4].

Альтернативою каротидній ендартеректомії залишається стентування. Це втручання виправдане в категорії хворих зі стенотичним ураженням ділянки біфуркації сонної артерії. У кількох дослідженнях вивчали вплив ЦС на ранні та віддалені результати таких ендоваскулярних втручань. Упродовж 3-місячного післяпроцедурного спостереження у 62 хворих, поділених на групи залежно від прийому ЦС чи інших препаратів, констатовано, що в групі ЦС не спостерігали жодного РС, у той час як прийом АСК, клопідогрелю, тиклопідину (або їх комбінації) не запобіг виникненню РС у 8,3% пацієнтів [23]. Т. Takigawa та співавтори здійснили аналогічне дослідження, але за хворими спостерігали протягом 1 року: частота РС становила 11%, у групі ЦС — 0 [24]. Автори констатують, що такі відмінні результати отримано завдяки здатності ЦС пригнічувати виділення речовин, які стимулюють ПГН. Певний інтерес викликають також результати дослідження, в якому вивчали вплив різноманітних чинників на прогресування стенозу внутрішньої сонної артерії в пацієнтів, котрим на протилежному боці провели стентування [15]. Спостереження за такими хворими протягом 36 міс показало, що величина початкового стенозу та факт прийому ЦС були єдиними незалежними факторами прогресування стенотичного процесу на протилежному від стентування боці.

Таким чином, наведені дані літератури свідчать про доцільність призначення ЦС після ендоваску-

лярних і реконструктивних втручань на артеріях різних ділянок. У хворих із хронічною критичною ішемією нижньої кінцівки ЦС прискорює загоєння ішемічних виразок та некрозів, а також знижує

ризик ампутації. Незаперечною залишається й перевага ЦС у запобіганні РС після втручань у зоні біфуркації сонної артерії, що сприятиме усуненню загрози розвитку ішемічного інсульту.

Література

1. Angiolillo D., Capranzano P., Goto S. et al. A randomized study assessing the impact of cilostazol on platelet function profiles in patients with diabetes mellitus and coronary artery disease on dual antiplatelet therapy: results of the OPTIMUS-2 study // *Eur. Heart J.* – 2008. – Vol. 29, N 18. – P. 2202–2211.
2. Berger Jeffrey S., Hiatt William R. Medical therapy in peripheral artery disease // *Circulation.* – 2012. – N 126. – P. 491–500.
3. Chapman T.M., Goa K.L. Review Cilostazol: a review of its use in intermittent claudication // *Am. J. Cardiovasc. Drugs.* – 2003. – Vol. 3, N 2. – P. 117–138.
4. Comin J., Kallmes D.F. Platelet-function testing in patients undergoing neurovascular procedures: caught between a rock and a hard place // *J. Neuroradiol.* – 2013. – Vol. 34, N 4. – P. 730–734.
5. Deng-feng Geng, Jing Deng, Dong-mei Jin et al. Effect of cilostazol on the progression of carotid intima-media thickness: A meta-analysis of randomized controlled trials // *Atherosclerosis.* – 2012. – Vol. 220, N 1. – P. 177–183.
6. Friedland S.N., Eisenberg M.J., Shimony A. Meta-analysis of randomized controlled trials on effect of cilostazol on restenosis rates and outcomes after percutaneous coronary intervention // *Am. J. Cardiol.* – 2012. – Vol. 109, N 10. – P. 1397–1404.
7. Hashimoto A., Miyakoda G., Hirose Y., Mori T. Activation of endothelial nitric oxide synthase by cilostazol via a cAMP/protein kinase A- and phosphatidylinositol 3-kinase/Akt-dependent mechanism // *Atherosclerosis.* – 2006. – Vol. 189, N 2. – P. 350–357.
8. Hanna Elias B. Dual antiplatelet therapy in peripheral arterial disease and after peripheral percutaneous revascularization // *J. Invasive Cardiol.* – 2012. – Vol. 24, N 12. – P. 679–684.
9. Jeong Y., Lee S., Choi B. et al. Randomized comparison of adjunctive cilostazol versus high-maintenance dose clopidogrel in patients with high post-treatment platelet reactivity: results of the ACCELRESISTANCE randomized study // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2009. – Vol. 53, N 13. – P. 1101–1109.
10. Iida O., Soga Y. Pharmacologic options for treating restenosis. The role of cilostazol in the treatment of patients with infringuinal lesions // *Endovascular. Today.* – 2013, August. – P. 67–72.
11. Iida O., Yokoi H., Soga Y. et al. Cilostazol reduces angiographic restenosis after endovascular therapy for femoropopliteal lesions in the Sufficient Treatment of Peripheral Intervention by Cilostazol study // *Circulation.* – 2013. – Vol. 127, N 23. – P. 2307–2315.
12. Ikeda Y., Kikuchi M., Murakami H. et al. Comparison of the inhibitory effects of cilostazol, acetylsalicylic acid and ticlopidine on platelet functions ex vivo. Randomized, double-blind cross-over study // *Arzneimittelforschung.* – 1987. – Vol. 37, N 5. – P. 563–566.
13. Ikushima I., Yonenaga K., Iwakiri H. et al. A better effect of cilostazol for reducing in-stent restenosis after femoropopliteal artery stent placement in comparison with ticlopidine // *Medical Devices: Evidence and Research.* – 2011. – N 4. – P. 83–89.
14. Kagatani T., Oda K., Kawatsu S. et al. Suppression of neointimal hyperplasia by external application of cilostazol-eluting film at anastomotic sites in a canine model // *Japan J. Cardiovasc. Surg.* – 2010. – Vol. 39, N 4. – P. 162–171.
15. Kato T., Sakai H., Takagi T., Nishimura Y. Cilostazol prevents progression of asymptomatic carotid artery stenosis in patients with contralateral carotid artery stenting // *Am. J. Neuroradiol.* – 2012. – Vol. 33, N 7. – P. 1262–1266.
16. Lee T.M., Su S.F., Hwang J.J. et al. Differential lipogenic effects of cilostazol and pentoxifylline in patients with intermittent claudication: potential role for interleukin-6 // *Atherosclerosis.* – 2001. – Vol. 158, N 2. – P. 471–476.
17. Norgren L., Hiatt W.R., Dormandy J.A. et al. On behalf of the TASC II Working group. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II) // *J. Vasc. Surg.* – 2007. – Suppl. 1. – P. 5–67.
18. Ohtake H., Urayama H., Kimura K. et al. Comparison of cilostazol with warfarin antithrombotic therapy after femoro-popliteal bypass surgery using an ePTFE graft // *Minerva Cardioangiol.* – 1997. – Vol. 45, N 11. – P. 527–530.
19. Park Sang Ho, Rha Seung Woon, Choi Cheol Ung et al. Efficacy of two different self-expanding nitinol stents for atherosclerotic femoropopliteal arterial disease (SENS-FP trial): study protocol for a randomized controlled trial // *Trials.* – 2014. – N 15. – P. 355.
20. Resnick K.A., Gordon I.L. Effects of cilostazol on arterial wound healing: a retrospective analysis // *Ann. Vasc. Surg.* – 2014. – Vol. 28, N 6. – P. 1513–1521.
21. Soga Y., Iida O., Kawasaki D. Impact of cilostazol on angiographic restenosis after balloon angioplasty for infrapopliteal artery disease in patients with critical limb ischemia // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* – 2012. – Vol. 44, N 6. – P. 577–581.
22. Sung Hyuk Heo, Ji Sung Lee, Beom Joon Kim et al. Effects of cilostazol against the progression of carotid IMT in symptomatic ischemic stroke patients // *J. Neurol.* – 2013. – Vol. 260, N 1. – P. 122–130.
23. Takayama K., Taoka T., Nakagawa H. et al. Effect of Cilostazol in Preventing Restenosis after Carotid Artery Stenting Using the Carotid Wallstent: A Multicenter Retrospective Study // *Am. J. Neuroradiol.* – 2012. – Vol. 33, N 11. – P. 2167–2170.
24. Takigawa T., Matsumaru Y., Hayakawa M. Cilostazol reduces restenosis after carotid artery stenting // *J. Vasc. Surg.* – 2010. – Vol. 51, N 1. – P. 51–56.
25. Volonghi I., Padovani A., Del Zotto E. et al. Secondary prevention of ischaemic stroke // *World J. Neurol.* – 2013. – Vol. 3, N 4. – P. 97–114.
26. Zeller T., Trenk D. Cilostazol: the «poorman's» replacement of drug-eluting stents and balloons? // *Circulation.* – 2013. – Vol. 127, N 23. – P. 2261–2263.
27. Yamamoto K., Onoda K., Sawada Y. et al. Locally applied cilostazol suppresses neointimal hyperplasia and medial thickening in a vein graft model // *Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2007. – Vol. 13, N 5. – P. 322–330.
28. Yoshimoto T., Fujimoto S., Muraki M. et al. Cilostazol may suppress restenosis and new contralateral carotid artery stenosis after carotid endarterectomy // *Neurol. Med. Chir.* – 2010. – Vol. 50, N 7. – P. 525–529.

Влияние цилостазола на отдаленные результаты эндovasкулярных и реконструктивных вмешательств на магистральных артериях

І. М. Гудз, А. І. Гудз

Івано-Франковский национальный медицинский университет

Представлен обзор последних данных мировой литературы относительно расширения показаний к применению цилостазола у больных с сосудистой патологией. Констатируется, что длительное назначение этого препарата может снизить риск развития рестеноза и связанных с ним осложнений после эндovasкулярных и реконструктивных вмешательств как на бедренно-подколенном сегменте, так и на сонной артерии.

Ключевые слова: цилостазол, результаты, вмешательства, магистральные артерии.

Effect of cilostazol on the long-term results of endovascular and reconstructive procedures on major arteries

I. M. Gudz, O. I. Gudz

Ivano-Frankivsk National Medical University

An overview of recent world literature data on the expansion of indications for use of cilostazol in patients with vascular disease is presented. It was established that long-term administration of the drug may reduce the risk of restenosis and related complications following endovascular and reconstructive interventions both on femoropopliteal segment and carotid artery.

Key words: cilostazol, results, intervention, main arteries. □