

# Съвременни подходи в лечението на интермитентно клаудикацио

Детелина Луканова

Национална кардиологична болница, София

# РЪКОВОДСТВО ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА ПЕРИФЕРНА АРТЕРИАЛНА БОЛЕСТ БНДСЕХА

Работна група: А. Драмов, Д. Луканова, Е. Томов, М.  
Станева, Н. Николов

Под редакцията на В. Червенков и М. Станкев

1. ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease. *Circulation* March 21, 2006.
2. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *JOURNAL OF VASCULAR SURGERY* Volume 45, Number 1, Supplement S.
3. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases. *European Heart Journal* 2011.
4. ACCF/AHA/ACR/SCPeArif/oSrlmRa/SnVceMM/SeVaNsus/SreVsS 2010 Performance Measures for Adults With Peripheral Artery Disease. *Circulation*. 2010;122:2583-2618.
5. Management of Patients With Peripheral Artery Disease (Compilation of 2005 and 2011 ACCF/AHA Guideline Recommendations). *Circulation*. 2013;127.
6. 2012 CCF/AHA/ACR/SCAI/SIR/STS/SVM/SVN/SVS Key Data Elements and Definitions for Peripheral Atherosclerotic Vascular Disease. *JACC Vol. 59, No. 3, 2012 January 17, 2012:294–357.*
7. Antithrombotic Therapy in Peripheral Artery Disease Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *CHEST* 2012; 141(2)(Suppl):e669S–e690S
8. Diagnosis and management of peripheral arterial disease A national clinical guideline SIGN. 2006 [www.sign.ac.uk](http://www.sign.ac.uk)

# Дефиниции

- Периферната артериална болест (ПАБ) е сборно понятие за група заболявания, които водят до прогресиращи стенози и/или тромбози на аортата и/или артериите на крайниците
- Хроничната артериална недостатъчност на крайниците (ХАНК) представлява клиничен израз на хронична диспропорция между необходимостта от кислород и доставянето му в тъканите на крайника и се дължи на намален магистрален артериален кръвоток

- ❖ ПАБ е основна причина за остра и хронична заболеваемост, ограничаване на функционалния капацитет и QOL, води до ампутация на крайник и повишен риск от смърт
- ❖ Обуславя заседнал начин на живот при пациентите, ограничава физическата им активност и води до депресия
- ❖ Пациентите с ПАБ са със силно повишена сърдечносъдова заболеваемост (миокарден инфаркт и исхемичен инсулт) и смъртност (сърдечносъдова и обща)
- ❖ ПАБ е свързана със сериозни персонални, социални и икономически последици в САЩ, Европа, Южна Америка и Азия

# Епидемиология

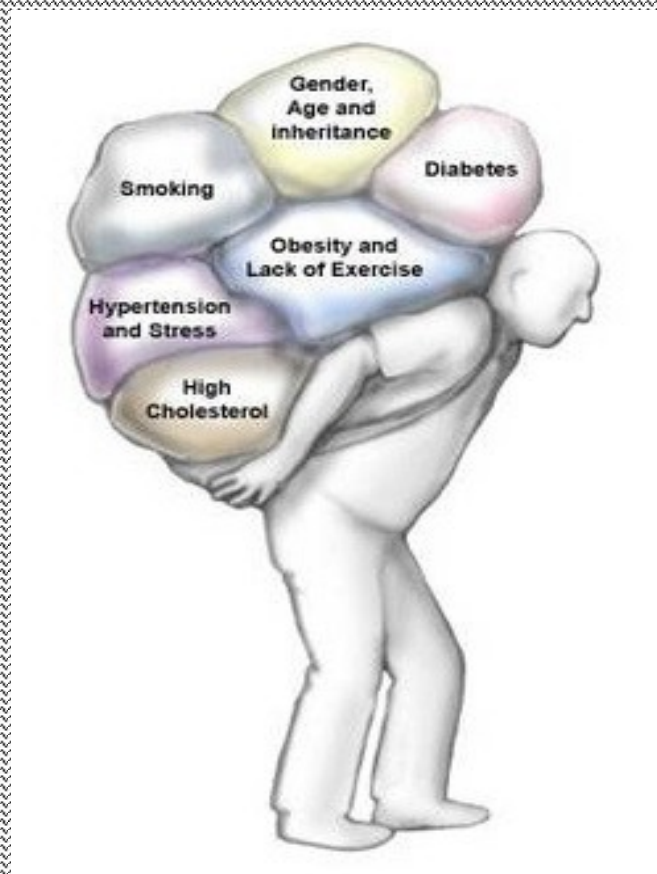
- Засяга 12% от населението над 60 години и над 20% от хората над 70 години като само 1/3 от пациентите са симптомни
- От ПАБ страдат 27 млн в Европа и САЩ и 202 млн в света
- Между 120 и 500 големи ампутации на 1 млн от общата популация годишно се дължат на ПАБ
- По-често засяга мъжете

# ЕТИОЛОГИЯ

- Атеросклероза – 90%
- Облитериращ тромбангиит (болест на Бюргер) и други артериити
- Неоперирани артериални емболии
- Посттравматични съдови увреди
- Компресия
- Вродени съдови аномалии

# Рискови фактори

- Възраст > 40 г.
- Тютюнопушене
- Захарен диабет
- Дислипидемия
- Артериална хипертония
- Хиперхомоцистеинемия
- Мъжки пол
- Затлъстяване





I стадий	без оплаквания	ABI <0.9	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Хигиенно-диетичен режим.</li> <li>• Контрол на рисковите фактори</li> </ul>
IIA стадий	Claudicatio intermmitens > 150 m	ABI 0,5-0,9	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cilostazol 200mg/24h</li> <li>• Pentoxyphillin 800mg/24h</li> <li>• Naftidrofuryl 150mg/24h</li> </ul>
IIB стадий	Claudicatio intermmitens < 150 m	ABI <0.5	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cilostazol 200mg/24h</li> <li>• Naftidrofuryl 200mg/24h</li> <li>• Pentoxyphillin 1200mg/24h</li> </ul>
	КИК		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Хоспитализация в съдово-хирургично звено</li> <li>• Ангиография</li> <li>• Артериална реконструкция</li> </ul>
IIIA стадий	болки в покой, повлияващи се от вазоактивни медикаменти и аналгетици	ABI <0.4	
IIIB стадий	болки в покой, неповлияващи се от вазоактивни медикаменти и аналгетици, вкл. наркотични аналгетици; пациентът денонощно държи крака си в декливно положение – извън леглото, под нивото на тялото.	ABI <0.3	
IVA стадий	компенсирани трофични промени – локална некроза, есхара, рагада, язва		
IVB стадий	декомпенсирани трофични промени – гангрена – влажна или суха		<ul style="list-style-type: none"> <li>• ± ампутация</li> </ul>

# КЛАСИФИКАЦИЯ на ПАБ по Rutherford

- Стадий 0 - асимптомен
- Стадий 1 - слабо изразено клаудикацио (>200 м.)
- Стадий 2 – умерено клаудикацио (100 – 200 м.)
- Стадий 3 – инвалидизиращо клаудикацио (<100 м.)
- Стадий 4 – исхемична болка в покой
- Стадий 5 – наличие на малки некрози
- Стадий 6 – наличие на голяма язва или гангрена

Леко и умерено клаудикацио: **ABI 0,6 – 0,9!**

**Независим предиктор на висока ССЗ и ССС!**

# Клиника на ПАБ



# Диагноза

- Анамнеза и клиничен преглед. Изследване на достъпните артерии
- Доплерово изследване – ПАН, СБИ, ЦДС
- Тредмил тест
- Дигитална субтракционна ангиография (ДСА)
- Компютъртомографска ангиография (КТА)
- Магнитнорезонансна ангиография (МРА)



# Стъпално-брахиален индекс (ankle-brachial index) – ABI

**ABI** = по-високото измерено АН в една от стъпалните артерии в mmHg / по-високото измерено АН в една от брахиалните артерии (лява или дясна)

A. brachialis dex.            150 mmHg    sin. 140

a. tibialis posterior dex.    80            sin. 50

a. dorsalis pedis dex.        70            sin. 60

ABI dex.=  $80/150=0,53$     ABI sin.=  $60/150=0.40$

# Изследване на периферно артериално налягане (ПАН) с портативен УЗ Доплер апарат



# Лечение на ПАБ

**Целта е:**

- да се облекчат оплакванията
- да се удължи разстоянието
- да се подобри качеството на живот
- да се намали ССС



# Лечение на ПАБ

- ❖ Неоперативно: контрол на рисковите фактори, АА, прилагане на контролирани тренировъчни програми и медикаменти

Подобрение при 80% от пациентите в II стадий!

- ❖ Интервенционално – РТА и стентирание
- ❖ Хирургично
- ❖ Комбинирано – хибридна хирургия



# ПОВЛИЯВАНЕ НА РИСКОВИТЕ ФАКТОРИ



Препоръки за контрол на РФ	Клас	Ниво
Всички пациенти с ПАБ, които пушат, трябва да бъдат съветвани да спрат цигарите	I	A
Всички пациенти с ПАБ трябва да имат АН $\leq$ 140/90 mmHg, а тези със ЗД и АН $\leq$ 130/80 mmHg с цел редукция на риска от миокарден инфаркт, мозъчен инсулт, СН и ССС	I	A
Бета-блокери са ефективни, не са противопоказани при ПАБ и трябва да бъдат прилагани при придружаваща ИБС и/или СН	I	A
При пациенти с ПАБ стойностите на хемоглобин А1 $\leq$ 7% може да са ефективни за намаляване на микроваскуларни усложнения и подобряване на СС резултати	I	C
Всички пациенти с ПАБ трябва да имат LDL-холестерол $\leq$ 2,5 mmol/L или редукция с $\geq$ 50% от изходната стойност, когато таргетното ниво не може да бъде постигнато	I	B

# Антиагреганти



- Антиагрегантната терапия е показана за редукция на риска от миокарден инфаркт, мозъчен инсулт или съдова смърт при пациенти с атеросклероза на долните крайници (1A)
- ASA в дневни дози 75 - 325 mg се препоръча като ефективна и безопасна антиагрегантна терапия за намаляване на риска от миокарден инфаркт, мозъчен инсулт или съдова смърт при пациенти с ПАБ (1A)
- ASA е ефективна и за удължаване на живота на стентовете и съдовите графтове, предпазвайки ги от рестеноза и тромбоза
- Clopidogrel е средство на избор при ПАБ и ИБС

ASA

clopidogrel, ticagrelor, prasugrel

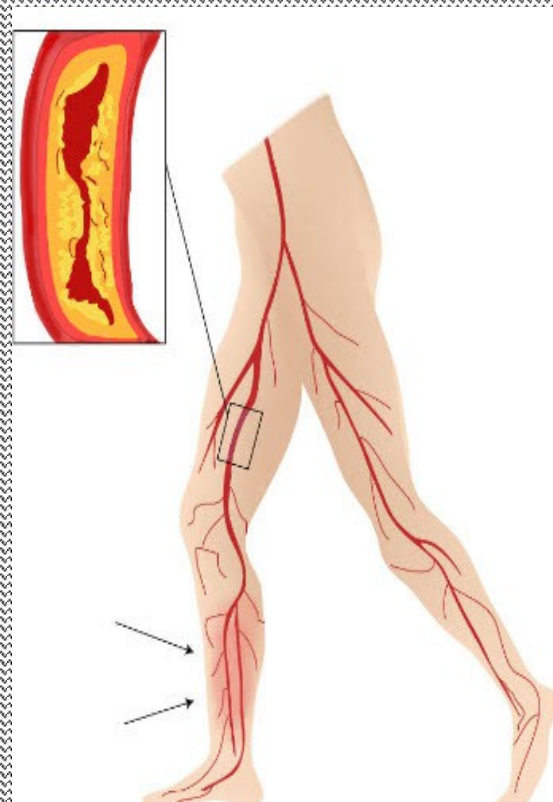
# ЕРГОТЕРАПИЯ

- Над 20 рандомизирани проучвания доказват, че упражненията подобряват функционалния капацитет и QOL
- Ерготерапията е толкова полезна, колкото байпас хирургията и е по-полезна от ангиопластикат в II ст. на ПАБ
- Подпомага развитието на колатерали около мястото на тромбозата



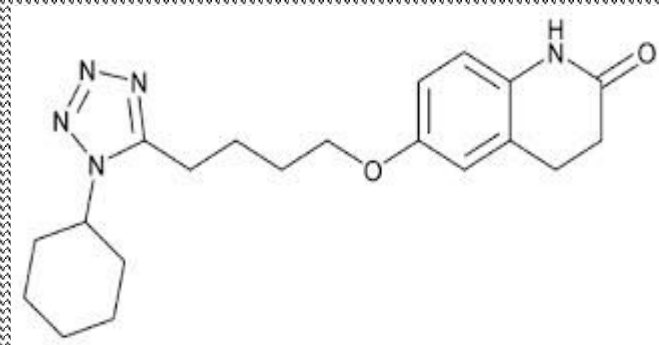
# Медикаментозно лечение

- Cilostazol - клас I, A
- Naftidrofuril - клас IIa, A
- Pentoxifylline - клас IIb, A
- Простагландини



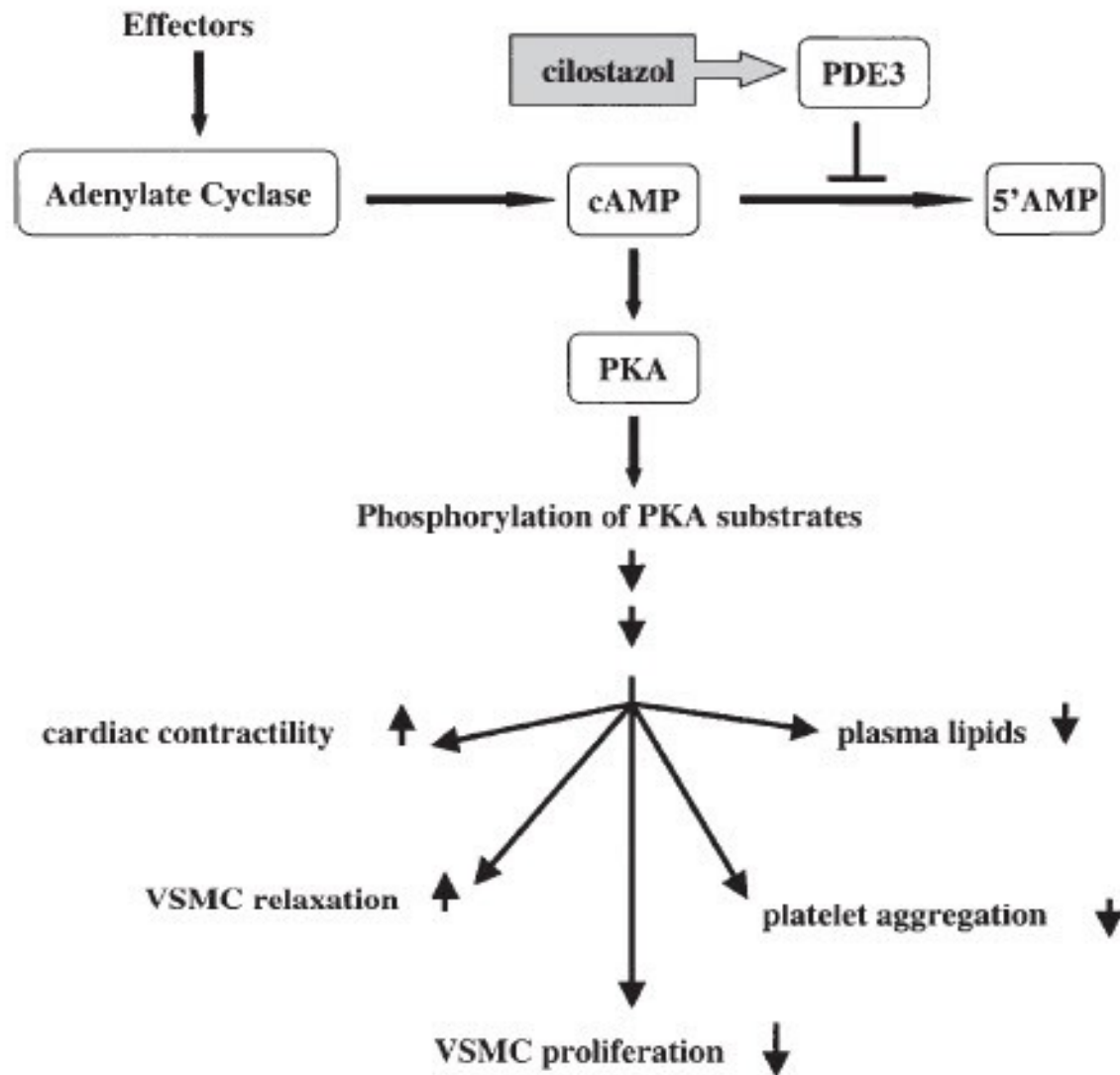
# Cilostazol

- Механизъм на действие
- Фармакокинетика
- Проучване CASTLE
- Показания
- Дози
- Странични реакции
- Противопоказания



# Cilostazol - Молекулата...

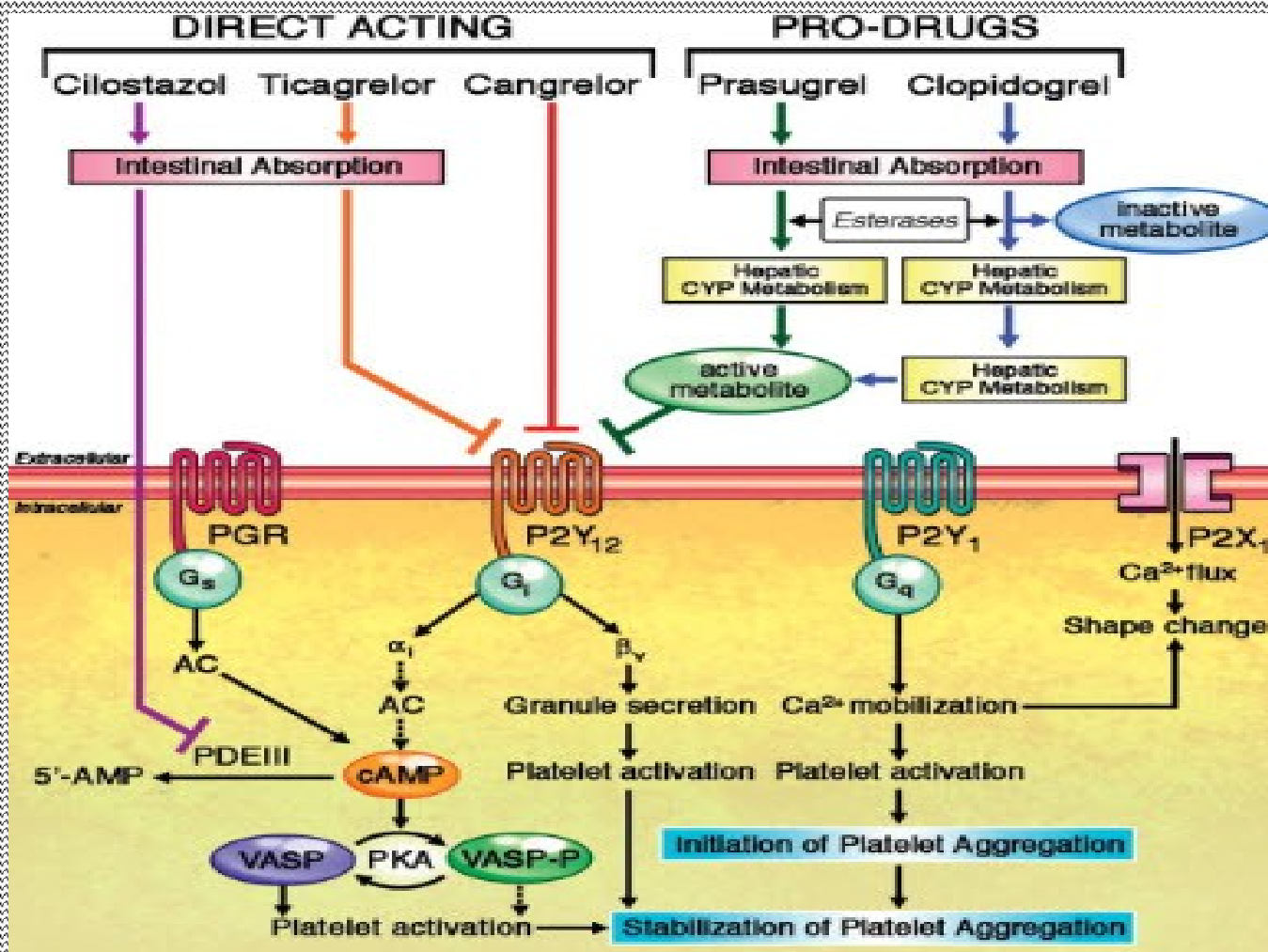
- ❖ Цилостазол и някои неговите метаболити са фосфодиестераза III инхибитори (инхибитори на PDE III)
- ❖ Те потискат разграждането на cAMP с произтичащото от това повишаване на cAMP в тромбоцитите и кръвоносните съдове, което води до инхибиране на тромбоцитната агрегация и вазодилатация



**Physiological effects of PDE3 inhibition by cilostazol**



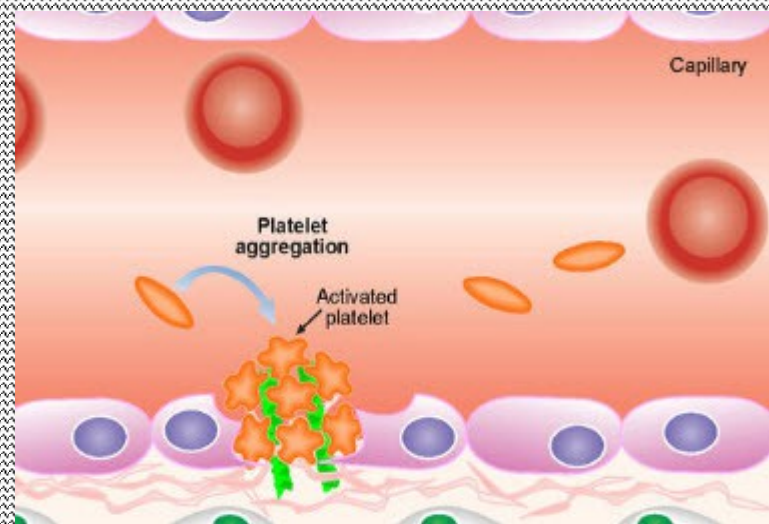
# Cilostazol - Механизъм



# Cilostazol – тромбоцити (PLT)

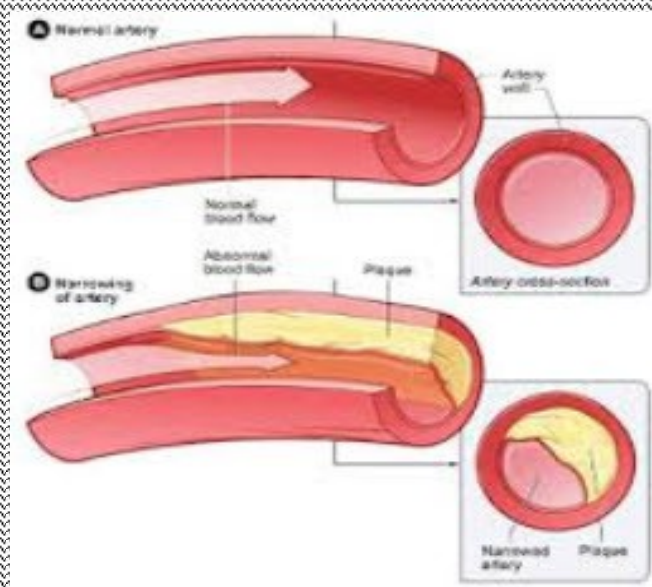
■ Инхибира агрегацията

■ Инхибира адхезията



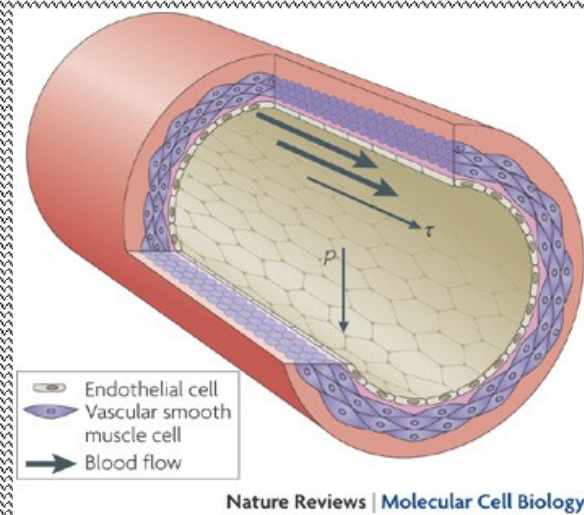
# Cilostazol - ендотел

- Инхибира адхезията
- Стимулира ангиогенезата



# Cilostazol - гладкомускулни клетки

- Инхибира пролиферацията
- Вазодилатация



# Фармакокинетика

- Абсорбция р.о.
- Метаболизира се от цитохром Р450
- Дозозависима фармакокинетика
- $T_{1/2}$  10-13h
- Метаболитите се екскретират с урината
- Клас С за бременни

# Проучване CASTLE: Cilostazol - A Study in Long-Term Effects

- Обхваща група от 1435 пациенти с ПАБ
- Цели на проучването – причини за обща смъртност, сърдечно-съдова смъртност и поносимост към цилостазол при пациенти, проследени в продължение на 3 години
- Проучването поставя хипотезата, че причините за смъртност са сходни между рандомизирани пациенти на цилостазол, сравнен с плацебо

# CASTLE – Cilostazol - A Study in Long-Term Effects

## Дизайн

Характеристика	Cilostazol	Placebo	P
Демографска			
● Брой	717	718	
● Възраст +/- SD		66.5 +/- 10.2	65.9 +/-10.5
.215			
● Пол (мъже), No (%)	470 (65.6)	470 (65.5)	.998
● Раса, No (%)			
Non-Hispanic white	566 (78.9)	570 (79.4)	.857
Black	116 (16.2)	117 (16.3)	
Hispanic	30 (4.2)	24 (3.3)	
Други	5 (0.7)	7 (1.0)	

Дизайн

# Характеристика

**Cilostazol**

**Placebo**

Бивш пушач

406

(56.6)

394

(54.9)



# Результати

Mortality	Cilostazol	Placebo	
All cause mortality on-treatment			
● Median time, d	537	558.5	
● Deaths, No.	18	19	
● Event rate/person-year	1.72	1.74	
● Total patient-years exposure		1046	1090
Cardiovascular mortality on-treatment			
● Deaths, No.	14	14	
● Event rate/person-year	1.34	1.28	
All-cause mortality - ITT			
● Median time, d	778	778	
● Deaths, No.	49	52	
● Event rate/100 person-years		3.31	3.50
● Total patient-years exposure		1480	1486
Cardiovascular mortality - ITT			
● Deaths, No.	28	33	
● Event rate/person-year	1.89	2.22	

# CASTLE - Резултати

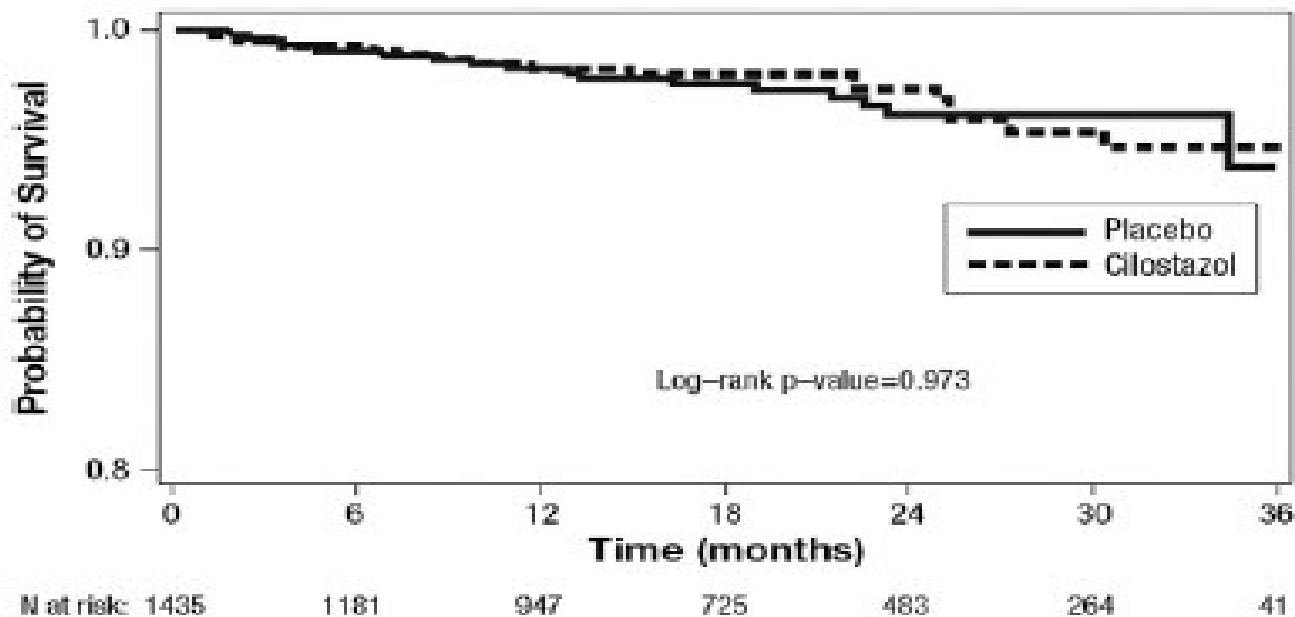


Fig. All cause mortality  $\leq 30$  days after the last dose of drug in the on-treatment population.

Безопасността на Цилостазол при пациенти с ПАБ, проследени в рамките на 3 г, е сходна с тази на плацебо

# Събития, свързани с кървене

Събитие	Цилостазол, No (%)	Плацебо, No (%)
Сериозно кървене*	18 (2.5)	22 (3.1)
Аспирин	15 (2.1)	15 (2.1)
Аспирин + Клопидогрел	3 (0.4)	7 (1.0)
Антикоагуланти	6 (0.8)	9 (1.3)

Table IV. Serious bleeding events

<i>Events</i>	<i>Cilostazol, No (%)</i>	<i>Placebo, No (%)</i>
Serious bleeding events*	18 (2.5)	22 (3.1)
On aspirin	15 (2.1)	15 (2.1)
On aspirin + clopidogrel	3 (0.4)	7 (1.0)
Anticoagulated	6 (0.8)	9 (1.3)

# CASTLE – Cilostazol - A Study in Long-Term Effects

Странични реакции

Странични реакции  
Ratio

Cilostazol

Placebo

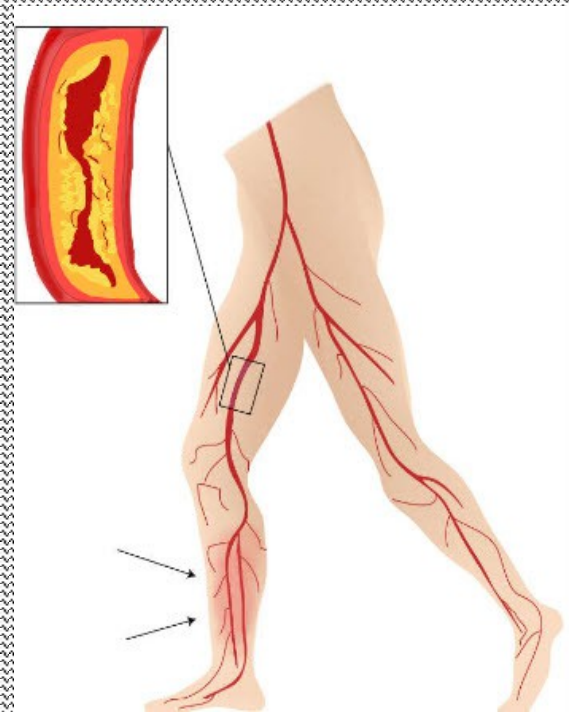
Малки събития, No (%)

● Главоболие		75 (10.5)	35 (4.9)	
2.14				
● Палпитации	38 (5.3)	18 (2.5)	2.12	
● Диария	78 (10.9)	48 (6.7)	1.63	
● Бронхит	23 (3.2)	37 (5.2)	0.62	

Сериозни събития, No (%)

# Показания Cilostazol - Claudicatio intermittens

- FDA го одобрява през 1999 за увеличаване на пешеходното разстояние при интермитентно клаудикацио
- Разрешен е за употреба в САЩ, Европа и Азия
- Cilostazol - клас IA
- Pentoxifylline - клас Ib



# ACCF/AHA Practice Guidelines

## 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

*Developed in Collaboration With the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society  
of Interventional Radiology, Society for Vascular Medicine, and Society for Vascular Surgery*

### **2.3.2.2. Medical and Pharmacological Treatment for Claudication**

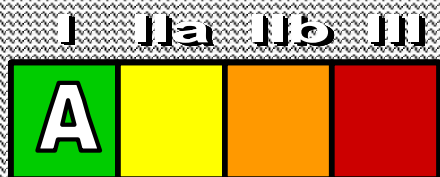
#### **2.3.2.2.1. Cilostazol**

**Class I**



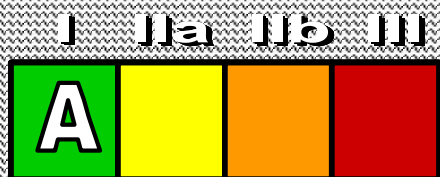
1. Cilostazol (100 mg orally 2 times per day) is indicated as an effective therapy to improve symptoms and increase walking distance in patients with lower extremity PAD and intermittent claudication (in the absence of heart failure). (*Level of Evidence: A*)
2. A therapeutic trial of cilostazol should be considered in all patients with lifestyle-limiting claudication (in the absence of heart failure). (*Level of Evidence: A*)

# Cilostazol



Цилостазол - 100 мг пер ос  
2 пъти дневно е показан като ефективна терапия, подобряваща симптомите и удължаваща клаудикационното разстояние, при пациенти с ПАБ и интермитентно клаудикацио (при които няма сърдечна недостатъчност)

# Cilostazol



Лечение с cilostazol трябва да се има предвид при всички пациенти с ПАБ, при които има ограничение на начина на живот поради интермитентно клаудикацио (при които няма сърдечна недостатъчност)



## RECOMMENDATIONS

and send PDF files.

### Class I

1. Cilostazol (100 mg orally 2 times per day) is indicated as an effective therapy to improve symptoms and increase walking distance in patients with lower extremity PAD and intermittent claudication (in the absence of heart failure). (Level of Evidence: A)
2. A therapeutic trial of cilostazol should be considered in all patients with lifestyle-limiting claudication (in the absence of heart failure). (Level of Evidence: A)

Cilostazol improves maximal walking distance by 40% to 60% after 12 to 24 weeks of therapy (56–60). Cilostazol increases ABI modestly, but the hemodynamic effect cannot account for the improvement in claudication (56,57,59,61). A meta-analysis indicates that cilostazol also improves walking ability and health-related quality of life (62). Cilostazol administered at 100 mg twice daily is more effective than 50 mg twice daily (58,60). Although no trials have found a significant increase in major cardiovascular events in patients treated with cilostazol, this medication should not be used in individuals with heart failure because of its potential adverse effect in this population as a phosphodiesterase type 3 inhibitor.

- Цилостазол увеличава максималното клаудикационно разстояние с 40-60% след 12-24 седмична терапия
- Повишава умерено СБИ
- Подобрява QOL
- Дозата от 100 мг 2 пъти дневно е по-ефикасна от 50 мг 2 пъти дневно
- Да не се прилага при пациенти със СН

# ACCF/AHA Practice Guidelines

## 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

*Developed in Collaboration With the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society for Vascular Medicine, and Society for Vascular Surgery*

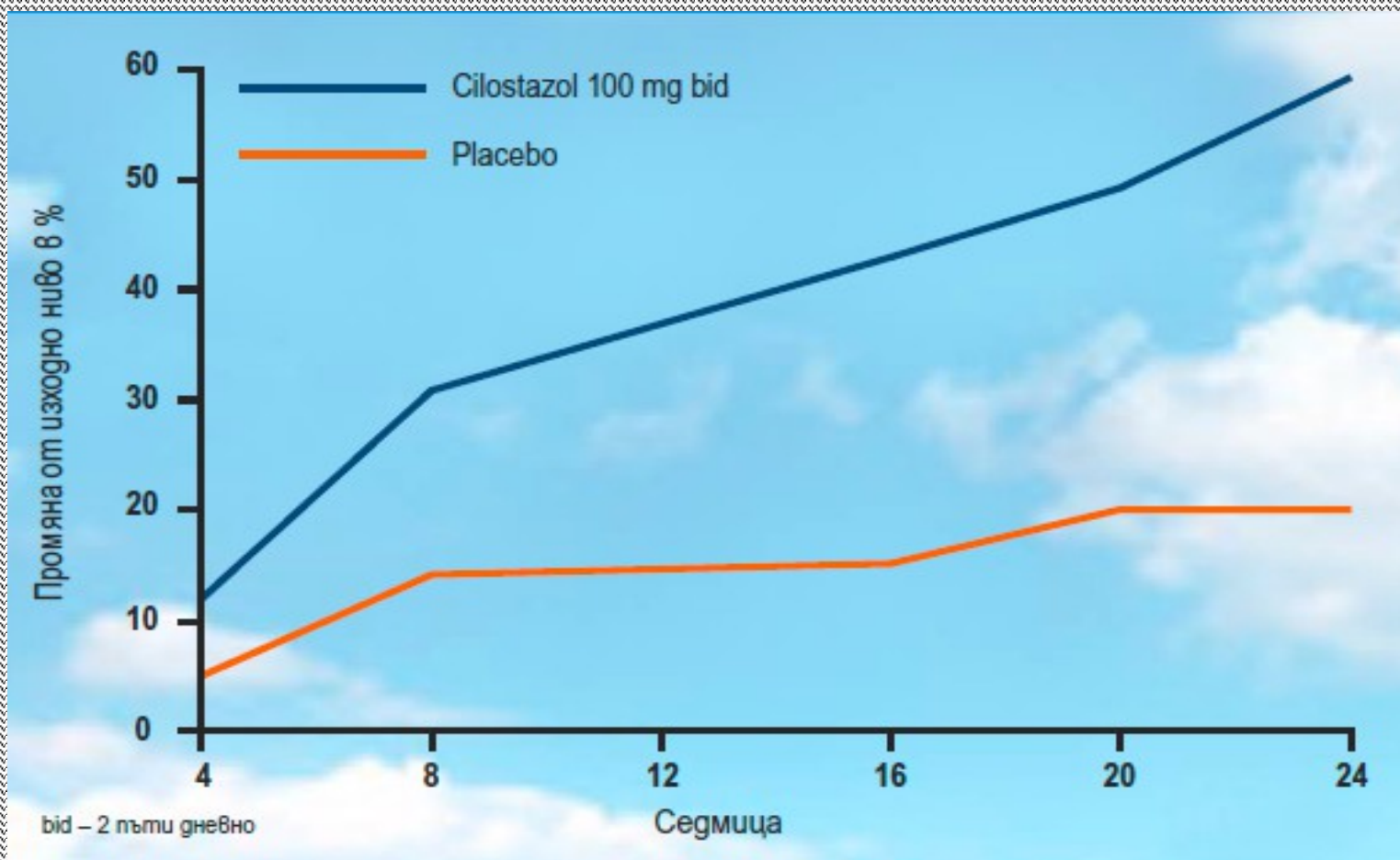
### 2.3.2.2.2. Pentoxifylline

**Class IIb** ←

1. Pentoxifylline (400 mg 3 times per day) may be considered as second-line alternative therapy to cilostazol to improve walking distance in patients with intermittent claudication. (*Level of Evidence: A*)

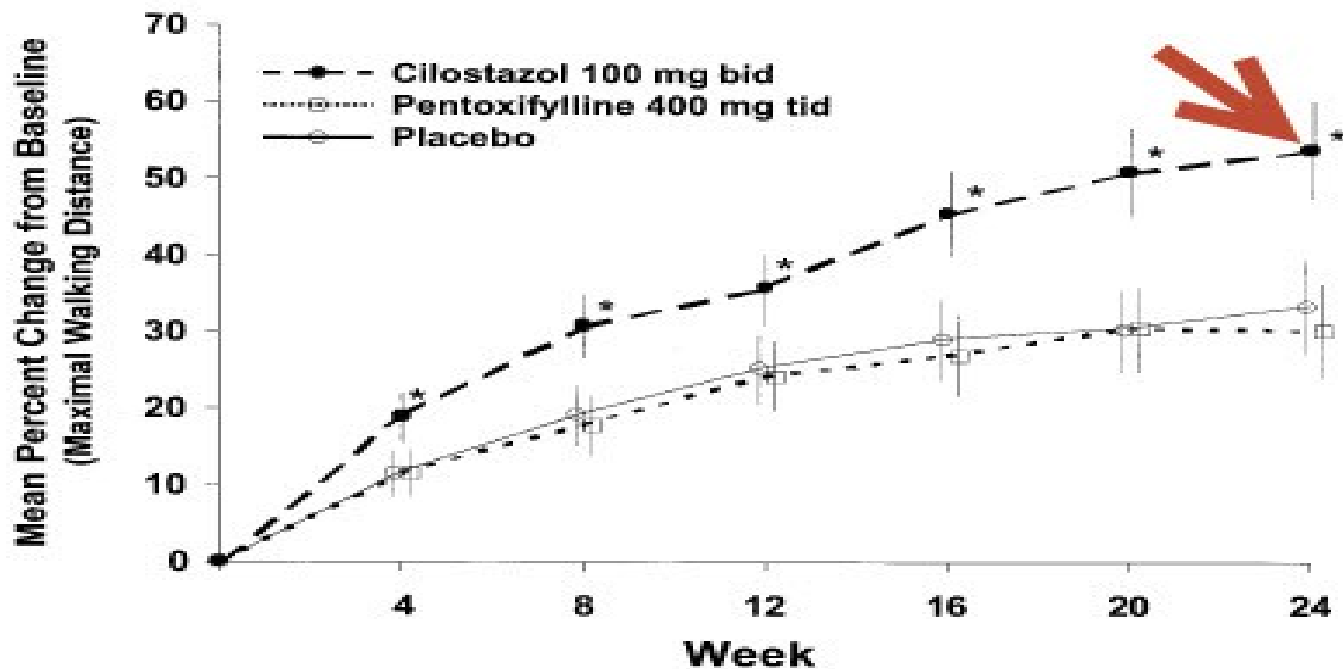
# Лечението с Cilostazol (2x100мг/дневно) удължава клаудикационното разстояние с

86



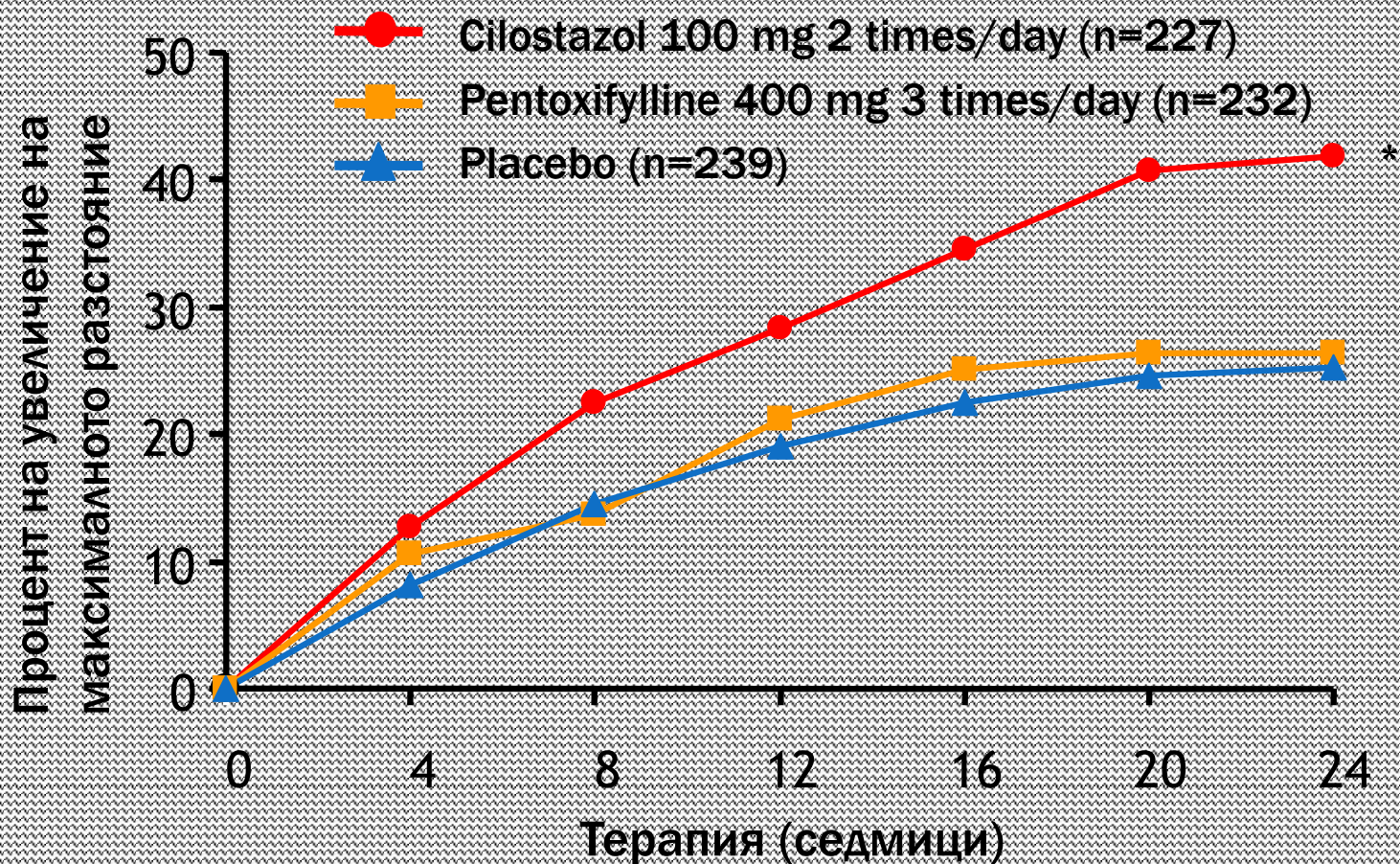
# Лечението с Cilostazol (2x100мг/дневно) удължава максималното клаудикационно разстояние с 62%

Пациентът може да усети полза 2 до 4 седмици след започване на лечението, но може да мине период до 12 седмици преди отчитане на положителен ефект



# Cilostazol vs. Pentoxifylline - 698

пациенти



MWD= maximal walking distance.  
\*P<0.001 vs pentoxifylline

Reprinted from Dawson DL, et al. Am J Med. 2000;109:523-530 with permission from Elsevier.

# Странични реакции

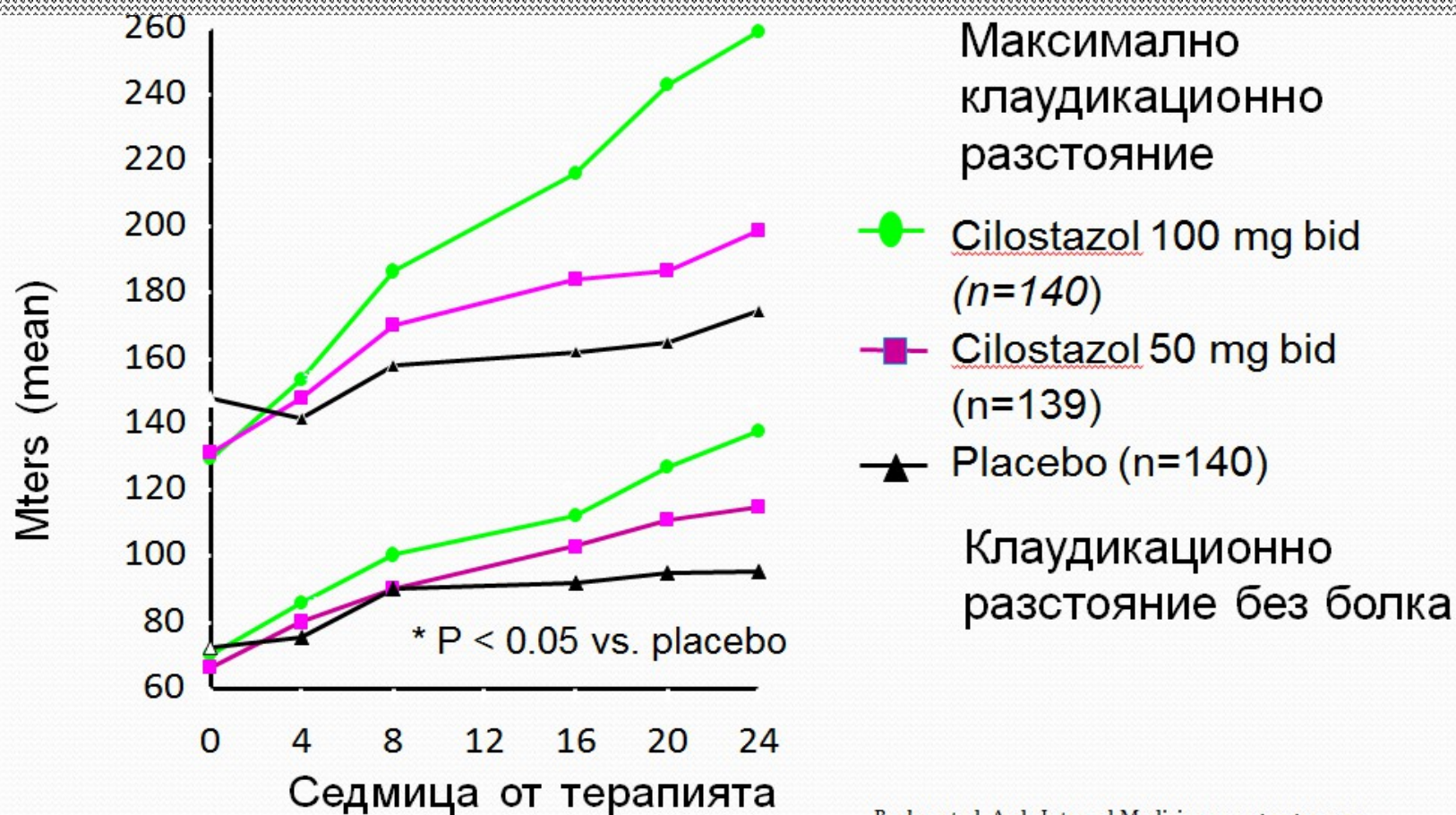
главоболие, диария, хипотония, тахикардия, а вероятно и сърдечни аритмии – 698 пациенти с ПАБ

*Cilostazol Versus Pentoxifylline for Claudication/Dawson et al*

**Table 4.** Most Commonly Reported Adverse Events during Treatment and within 30 Days after the Week 24 Visit

	Cilostazol (n = 227)	Pentoxifylline (n = 232)	Placebo (n = 239)	P Value
	Number (Percent)			
Patients with at least one event	201 (86)	200 (86)	188 (79)	
Headache	63 (28)	26 (11)	28 (12)	<0.001
Pain	30 (13)	38 (16)	33 (14)	0.60
Diarrhea	43 (19)	18 (8)	13 (5)	<0.001
Pharyngitis	22 (10)	32 (14)	17 (7)	0.06
Peripheral vascular disorder	13 (6)	22 (10)	26 (11)	0.10
Abnormal stools	33 (15)	12 (5)	7 (3)	<0.001
Palpitation	39 (17)	5 (2)	3 (1)	<0.001
Serious adverse events	27 (12)	31 (13)	31 (13)	0.90
Death	2 (0.8)	3 (1)	1 (0.4)	0.54

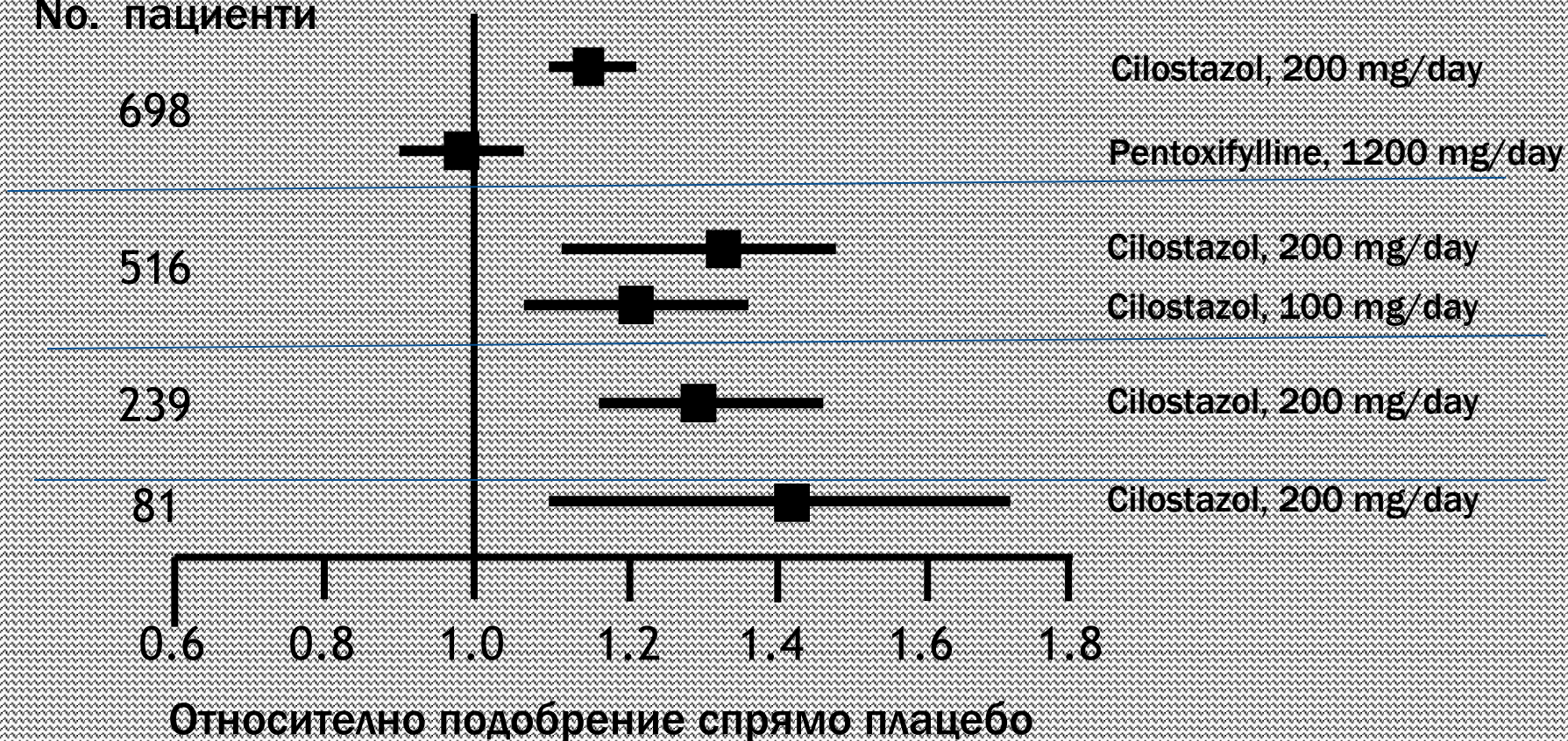
# Дозозависим ефект върху клаудикационното разстояние при 419 пациенти с ПАБ



# Влияние на Cilostazol върху разстоянието при пациенти с клаудикацио

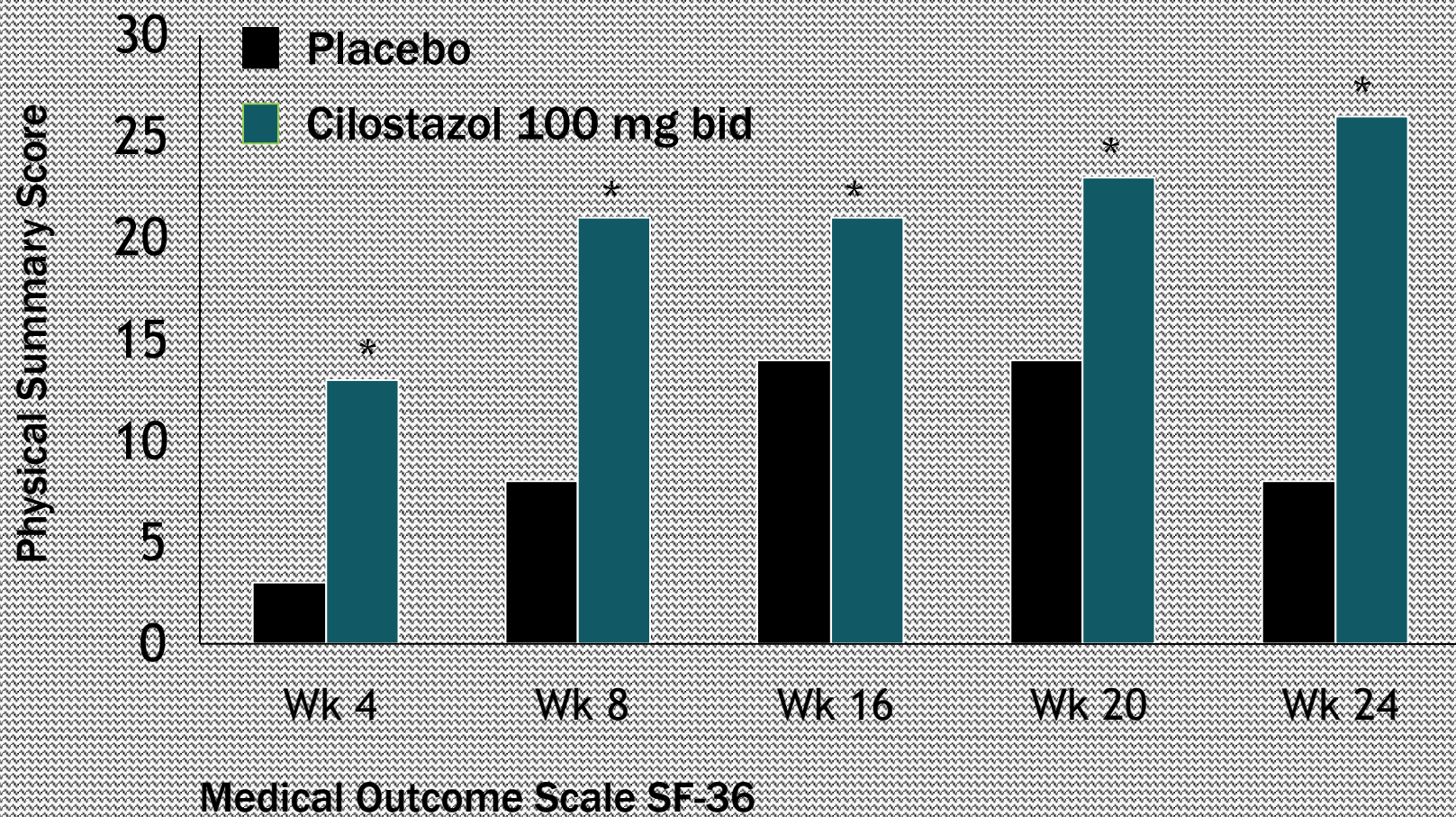
Рандомизирани, плацебо контролирани групи

№. пациенти

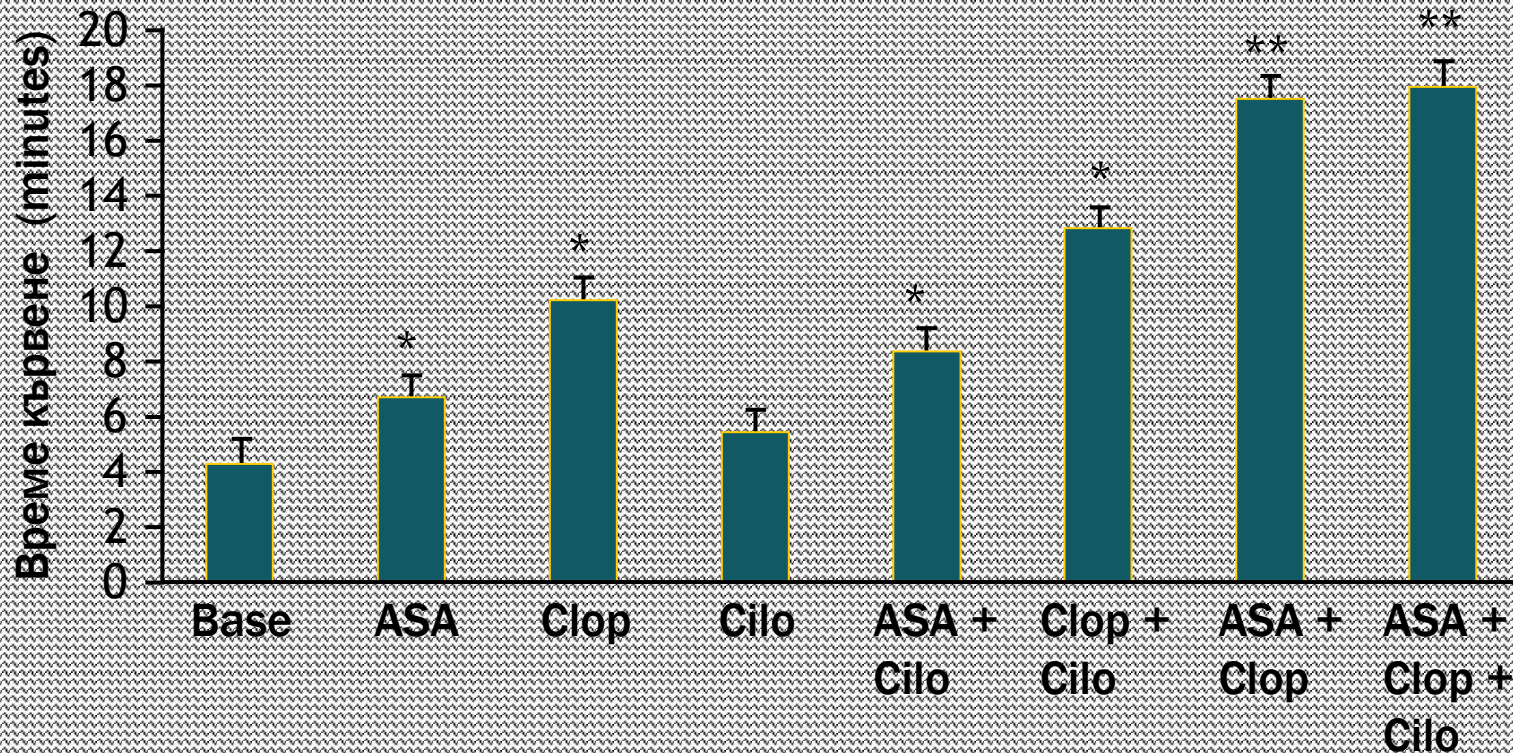




# Ефект на Cilostazol върху качеството на ЖИВОТ



# Ефект на Aspirin, Clopidogrel и Cilostazol върху времето на кървене



Error bars demonstrate SE

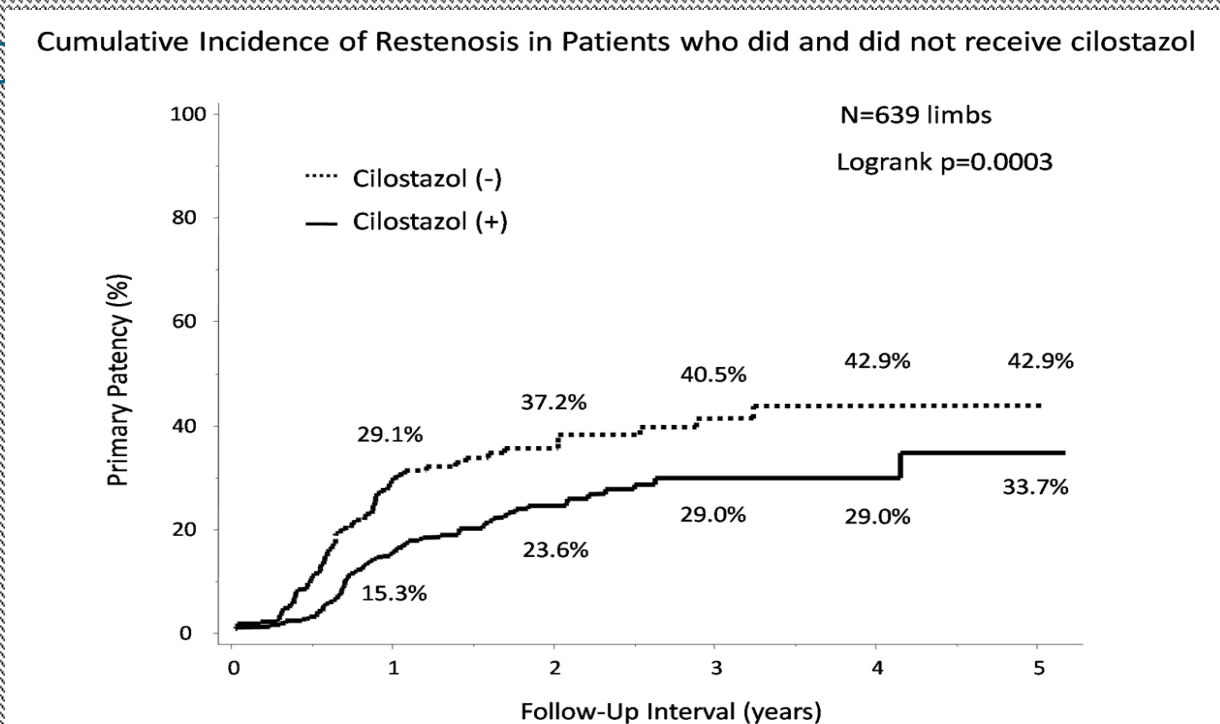
\*P<0.05 versus baseline.

\*\*P<0.05 versus all single agents and versus ASA + Cilo and Clop + Cilo.

ASA=aspirin 325 mg qd; Base=baseline bleeding time; Cilo=cilostazol 100 mg bid; Clop=clopidogrel 75 mg qd

Wilhite DB, et al. J Vasc Surg. 2003;38:710-713.

# Ефикасност на Cilostazol след феморо- поплитеално стентирание с нитинолови стентове



**Извод: Cilostazol намалява рестенозите след успешно стентирание със self-expandable nitinol стент**

Yoshimitsu Soga, Osamu Iida, Keisuke Hirano, Masakiyo Nobuyoshi, Kitakyushu, Japan; Kansai Rosai Hosp, Amagasaki, Japan; Yokohama City Eastern Hosp, Yokohama, Japan; Kokura Memorial Hosp, Kitakyushu, Japan

# Противопоказания

- Свръхчувствителност
- Тежко бъбречно увреждане – КК  $\leq$  25 мл/мин
- Умерено и тежко чернодробно увреждане
- Застойна сърдечна недостатъчност
- Склонност към кървене
- Бременност
- Анамнеза за камерна тахикардия или тахиаритмия
- Пациенти със съпътстващо лечение с 2 или повече антитромботични средства
- Пациенти с нестабилна ангина, МИ или PCI в последните 6 мес.

# Cilostazol

- Cilostazol е phosphodiesterase-3 инхибитор с вазодилататорен, метаболитен и антиагрегантен ефект
- В мета-анализ на девет проучвания (1258 пациенти), сравняващи cilostazol с плацебо, се доказва, че той статистически значимо ( $P < 0.001$ ) удължава клаудикационното разстояние с +42,1 м в сравнение с плацебо за период на проследяване от 20 седмици
- В друг мета-анализ, максималното клаудикационно разстояние се увеличава средно с +36 м с cilostazol 2x50 мг/ден, и почти два пъти (+70 м) с доза от 2x100 мг/ден
- Установено е сигнификантно подобрене на QoL на

# ИЗВОДИ

- ❖ Лечението с Cilostazol е показано като първа линия медикаментозна терапия на ПАБ с ниво на доказателственост А в съвременните ръководства
- ❖ Лечението с Cilostazol 100 мг 2 пъти дневно повишава максималното клаудикационно разстояние с 62%
- ❖ Лечението с Cilostazol 100 мг 2 пъти дневно повишава клаудикационно разстояние без болка с 86%
- ❖ Лечението с Cilostazol 100 мг 2 пъти дневно повишава 3 пъти броя на изкачените стълби в сравнение с плацебо
- ❖ Лечението с Cilostazol 100 мг 2 пъти дневно повишава повече от 2 пъти скоростта при ходене в сравнение с плацебо

**Благодаря за вниманието!**

