



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ



Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

"Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΣΙΛΟΣΤΑΖΟΛΗΣ ΣΤΗΝ ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΗ ΑΡΘΗΡΙΑΚΗ ΝΟΣΟ ΤΩΝ ΚΑΤΩ ΑΚΡΩΝ"

υπό

ΘΡΑΣΥΒΟΥΛΟΥ ΠΑΝΑΓΙΩΤΑΚΟΠΟΥΛΟΥ

Ειδικευόμενου Χειρουργικής

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των
απαιτήσεων για την απόκτηση του
Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης
«Θρόμβωση και Αντιθρομβωτική Αγωγή»

Λάρισα, 2021

Επιβλέπων:

Μιλτιάδης Ματσάγκας, Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή:

1. Μιλτιάδης Ματσάγκας, Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας (Επιβλέπων)
2. Αθανάσιος Γιαννούκας, Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
3. Γεώργιος Κούβελος, Επίκουρος Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Αναπληρωματικό μέλος:

Νικόλαος Ρούσας, Αγγειοχειρουργός, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Τίτλος εργασίας στα αγγλικά:

"THE ROLE OF CILOSTAZOL IN THE PERIPHERAL ARTERIAL DISEASE OF THE LOWER EXTREMITIES"

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Ευχαριστώ θερμά όλους τους διδάσκοντες του ΜΔΕ για τις πολύτιμες γνώσεις που με τόσο κόπο μάς μετέδωσαν καθώς και τη γραμματειακή-τεχνική υποστήριξη και όλους όσους συνεισέφεραν στην ομαλή διεξαγωγή των μαθημάτων, εξετάσεων και στην εν γένει ομαλή διεξαγωγή του εκπαιδευτικού προγράμματος.

Ιδιαίτερα ευχαριστώ από καρδιάς τον επιβλέποντα καθηγητή της διπλωματικής μου εργασίας κύριο Μιλτιάδη Ματσάγκα για το ενδιαφέρον και τις καίριες παρατηρήσεις που οδήγησαν στην επιτυχή συγγραφή του εν λόγω έργου.

Θρασύβουλος Παναγιωτακόπουλος

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

1. ΠΕΡΙΛΗΨΗ-ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ-ABSTRACT-KEY WORDS	5
2. ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	7
2.1. ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΗΣ ΑΡΘΗΡΙΑΚΗΣ ΝΟΣΟΥ ΤΩΝ ΚΑΤΩ ΑΚΡΩΝ.....	7
2.2. ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΗΣ ΑΡΘΗΡΙΑΚΗΣ ΝΟΣΟΥ ΤΩΝ ΚΑΤΩ ΑΚΡΩΝ	7
2.3. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΤΗΣ ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΗΣ ΑΡΘΗΡΙΑΚΗΣ ΝΟΣΟΥ ΤΩΝ ΚΑΤΩ ΑΚΡΩΝ	8
2.4. ΜΕΤΡΗΣΗ ΣΦΥΡΟΒΡΑΧΙΟΝΙΟΥ ΔΕΙΚΤΗ ΠΙΕΣΗΣ.....	10
2.5. ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ.....	11
2.5.1. ΜΕΙΩΣΗ ΤΟΥ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ	11
2.5.2. ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ ΔΙΑΒΗΤΗ.....	12
2.5.3. ΔΙΑΚΟΠΗ ΤΟΥ ΚΑΠΝΙΣΜΑΤΟΣ	12
2.5.4. ΑΣΚΗΣΗ ΚΑΙ ΑΠΩΛΕΙΑ ΒΑΡΟΥΣ.....	13
2.5.5. ΑΝΤΙΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑΚΑ ΚΑΙ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ	13
2.6. ΧΩΛΟΤΗΤΑ.....	13
3. ΣΙΛΟΣΤΑΖΟΛΗ.....	14
3.1. ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΔΡΑΣΗΣ ΤΗΣ ΣΙΛΟΣΤΑΖΟΛΗΣ	15
3.2. ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗ ΤΗΣ ΣΙΛΟΣΤΑΖΟΛΗΣ	16
3.3. ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΤΗΣ ΣΙΛΟΣΤΑΖΟΛΗΣ	17
3.4. ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ ΑΠΟ ΤΗ ΧΡΗΣΗ ΤΗΣ ΣΙΛΟΣΤΑΖΟΛΗΣ.....	19
4. ΜΕΛΕΤΕΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΣΙΛΟΣΤΑΖΟΛΗΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΗ ΑΡΘΗΡΙΑΚΗ ΝΟΣΟ ΤΩΝ ΚΑΤΩ ΑΚΡΩΝ	20
4.1. Η ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ ΤΗΣ ΣΙΛΟΣΤΑΖΟΛΗΣ ΣΤΗ ΔΙΑΛΕΙΠΟΥΣΑ ΧΩΛΟΤΗΤΑ	26
4.2. ΣΧΕΣΗ ΑΠΟΚΡΙΣΗΣ ΑΣΘΕΝΩΝ ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΗΣ ΑΡΘΗΡΙΑΚΗΣ ΝΟΣΟΥ ΚΑΙ ΔΟΣΟΛΟΓΙΑΣ ΣΙΛΟΣΤΑΖΟΛΗΣ	30
4.3. Η ΧΡΗΣΗ ΤΗΣ ΣΙΛΟΣΤΑΖΟΛΗΣ ΣΤΗΝ ΠΡΟΣΤΑΣΙΑ ΤΗΣ ΒΑΤΟΤΗΤΑΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΩΝ/ΕΝΔΑΓΓΕΙΑΚΩΝ ΠΑΡΕΜΒΑΣΕΩΝ	32
5. ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	33
6. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	35
7. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	36

1. ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η περιφερική αρτηριακή νόσος των κάτω άκρων είναι συχνή κλινική πάθηση που εμφανίζεται κυρίως σε ηλικιωμένους. Η διαχείριση της περιφερικής αρτηριακής νόσου περιλαμβάνει την πρόληψη καρδιαγγειακών επεισοδίων και την ανακούφιση των συμπτωμάτων με συχνότερη τη διαλείπουσα χωλότητα. Για την πρόληψη των καρδιαγγειακών επεισοδίων και τη βελτίωση της νόσου απαιτείται η διακοπή του καπνίσματος, η άσκηση, η αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία. Έχουν αξιολογηθεί αρκετά φάρμακα στη θεραπεία της περιφερικής αρτηριακής νόσου μεταξύ των οποίων και η σιλοσταζόλη. Συνολικά, η σιλοσταζόλη φαίνεται να είναι ένας πολλά υποσχόμενος φαρμακευτικός παράγοντας στη διαχείριση της περιφερικής αρτηριακής νόσου και την βελτίωση της ικανότητας βάδισης των ασθενών, ωστόσο η χρήση της περιορίζεται από την μειωμένη ανεκτικότητα των ασθενών και την διακοπή της χορήγησης λόγω παρενεργειών. Στην παρούσα εργασία, γίνεται βιβλιογραφική ανασκόπηση των μελετών που αξιολόγησαν ασθενείς με περιφερική αρτηριακή νόσο των κάτω άκρων κατόπιν λήψης σιλοσταζόλης. Στις περισσότερες μελέτες έγινε σύγκριση της αποτελεσματικότητας της σιλοσταζόλης με εικονικό φάρμακο ή με πεντοξυφυλλίνη και τα αποτελέσματα είναι αρκετά ενθαρρυντικά. Τέλος, κρίνεται απαραίτητη η διεξαγωγή περαιτέρω έρευνας σε πληθυσμούς με διαφορετικό γενετικό υπόβαθρο για τον έλεγχο της αξιοπιστίας των υπάρχοντων δεδομένων.

ΛΕΞΕΙΣ-ΚΛΕΙΔΙΑ: περιφερική αρτηριακή, νόσος, κάτω άκρων, διαχείριση, σιλοσταζόλη, αποτελεσματικότητα.

ABSTRACT

Peripheral artery disease of the lower extremities is a common clinical condition that occurs mainly in the elderly. Management of peripheral arterial disease includes the prevention of cardiovascular events and the relief of symptoms. Among the proposed and required guidelines to the patients is to stop smoking, start daily exercise, and antiplatelet therapy to prevent cardiovascular events and improve the disease condition. Several drugs have been evaluated in the treatment of peripheral arterial disease, including cilostazol. Overall, cilostazol appears to be a promising drug in the management of the peripheral arterial disease. However, its use is limited by reduced tolerance and side effects, leading to drug discontinuation. This specific study presents a literature review of studies evaluated in patients with peripheral artery disease of the lower extremities after receiving cilostazol. Most studies have compared the effectiveness of cilostazol with placebo or pentoxifylline, and the results are encouraging. Finally, it is considered necessary to conduct further research in populations with different genetic backgrounds to check the reliability of existing data.

KEY-WORDS: peripheral arterial disease, lower extremities, management, cilostazol, efficacy.

2. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η περιφερική αρτηριακή νόσος αποτελεί μια εκδήλωση αθηροσκληρωτικής αγγειακής νόσου. Παρά τον υψηλό επιπολασμό της, η διάγνωση της περιφερικής αρτηριακής νόσου αντιμετωπίζει δυσκολίες. Μεταξύ των κλινικών χαρακτηριστικών της νόσου είναι η δυσκολία του ασθενούς στο περπάτημα, η διαλείπουσα χωλότητα, η εμφάνιση κρίσιμης ισχαιμίας στα άκρα και η εμφάνιση σχετιζόμενων ανεπιθύμητων καρδιαγγειακών παρενεργειών και άλλων παθολογικών επιπτώσεων στα άκρα. Η ελλιπής γνώση σχετικά με την παθοφυσιολογία της περιφερικής αρτηριακής νόσου εμποδίζει την θεραπευτική προσέγγιση των συμπτωμάτων της νόσου, ενώ έως τώρα το επίκεντρο της θεραπευτικής προσέγγισης αποτελούσε η ανακούφιση της ισχαιμίας των άκρων.

2.1. ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΗΣ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗΣ ΝΟΣΟΥ ΤΩΝ ΚΑΤΩ ΑΚΡΩΝ

Η περιφερική αρτηριακή νόσος (ΠΑΝ) κάτω άκρων σχετίζεται με τους κύριους παράγοντες αυξημένου αθηροσκληρωτικού κινδύνου. Το κάπνισμα συνδέεται με διπλάσιες έως και τετραπλάσιες αυξημένες πιθανότητες κινδύνου εμφάνισης περιφερικής αρτηριακής νόσου. Ομοίως, ο σακχαρώδης διαβήτης σχετίζεται με αύξηση του κινδύνου εμφάνισης περιφερικής αρτηριακής νόσου έως και τετραπλάσιες φορές συγκριτικά με έναν ασθενή που δεν εμφανίζει σακχαρώδη διαβήτη. Ο κίνδυνος που σχετίζεται με υπάρχουσα υπέρταση του ασθενούς φαίνεται να είναι μικρότερος συγκρινόμενος με τους προαναφερθέντες παράγοντες του καπνίσματος και του σακχαρώδη διαβήτη.

2.2. ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΗΣ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗΣ ΝΟΣΟΥ ΤΩΝ ΚΑΤΩ ΑΚΡΩΝ

Οι ασθενείς με περιφερική αρτηριακή νόσο παρουσιάζουν ένα ευρύ φάσμα συμπτωμάτων των κατώτερων άκρων και λειτουργικής βλάβης αυτών, ως αποτέλεσμα τόσο της παρεμπόδισης της φυσιολογικής αιματικής ροής κατά τη διάρκεια της άσκησης, όσο και της προοδευτικής βλάβης των μυοκυττάρων. Σε κατάσταση ηρεμίας, παρουσία αιμοδυναμικά σημαντικής στένωσης, η αντίσταση των αγγείων μειώνεται για τη διατήρηση της αιματικής διάχυσης του μυός παρά τη μείωση της συστολικής πίεσης [1]. Ωστόσο, στον μυ στην περίπτωση που ο ασθενής ασκείται, αυτός ο μηχανισμός αποτυγχάνει να αυξήσει επαρκώς τη ροή του αίματος για να ισορροπήσει τις μεταβολικές απαιτήσεις, με επακόλουθη συνέπεια την μυϊκή

ισχαιμία. Η εμφάνιση επαναλαμβανόμενων κύκλων ισχαιμίας που επάγεται από την άσκηση ακολουθούμενη από επαναιμάτωση οδηγεί σε μη φυσιολογικό μεταβολισμό των μυοκυττάρων και μειωμένη συσταλτική απόδοση [2].

2.3. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΤΗΣ ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΗΣ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗΣ ΝΟΣΟΥ ΤΩΝ ΚΑΤΩ ΑΚΡΩΝ

Υπάρχουν τέσσερα κλινικά στάδια της περιφερικής αρτηριακής νόσου που προσδιορίζονται κατά Fontaine με βάση τη βαρύτητα των κλινικών συμπτωμάτων. Ο προσδιορισμός αυτός των σταδίων από την πλευρά του θεράποντος ιατρού μπορεί να βοηθήσει σημαντικά στην επιλογή της κατάλληλης θεραπείας και στην έγκαιρη πρόγνωση της εξέλιξης της νόσου. Τα κλινικά στάδια κατά Fontaine είναι: α) Στο στάδιο I ο ασθενής πιθανώς να μην εμφανίζει κανένα κλινικό σύμπτωμα (ασυμπτωματικός ασθενής) αλλά εντοπίζεται κάποια βλάβη στα τοιχώματα των αρτηριών κατόπιν κάποιας τυχαίας αγγειογραφικής εξέτασης. β) Στο στάδιο II κατατάσσεται η χαρακτηριστική για την περιφερική αρτηριακή νόσο διαλείπουσα χωλότητα (έλλειψη κατάλληλης αιματώσεως κατόπιν μυϊκής δραστηριότητας του ασθενούς). Η διαλείπουσα χωλότητα μπορεί να είναι ήπιας εικόνας, δηλαδή να εμφανίζεται σε περίπτωση μυϊκής δραστηριότητας του ασθενούς μεγαλύτερης των 100m ή σοβαρής κλινικής εικόνας, δηλαδή να εμφανίζεται σε περίπτωση μυϊκής δραστηριότητας του ασθενούς μικρότερης των 100m γ) Στο στάδιο III συμπεριλαμβάνεται η κλινική εικόνα του άλγους ηρεμίας, δηλαδή μη ικανοποιητική αιμάτωση παρά την απώλεια μυϊκής δραστηριότητας του ασθενούς. δ) Στο στάδιο IV συμπεριλαμβάνονται κλινικά συμπτώματα όπως εξελκώσεις, δερματικές αλλοιώσεις, ιστικές νεκρώσεις και γάγγραινα με ή χωρίς άλγος ηρεμίας. Η κρίσιμη ισχαιμία που περιγράφει τη σοβαρότερη μορφή χρόνιας ΠΑΝ οδηγεί σε αυξημένο κίνδυνο ακρωτηριασμού των ασθενών και θνητότητας υπογραμμίζοντας τη σημασία τόσο της μείωσης συνεπικουρικών παραγόντων αυξημένου κινδύνου εμφάνισης της νόσου, αλλά και την άμεση θεραπευτική προσέγγιση του ασθενούς.

Η πλειονότητα των ασθενών με περιφερική αρτηριακή νόσο δεν εμφανίζουν τα κλασικά χαρακτηριστικά της διαλείπουσας χωλότητας. Μία μελέτη του Εδιμβούργου έδειξε ότι, μεταξύ των συμμετεχόντων με μέτρηση σφυροβραχιόνιου δείκτη πίεσης ≤ 0.90 , μόνο το 15% ανέφερε τα συμπτώματα της κλασικής διαλείπουσας χωλότητας, ενώ το 35% δεν ανέφερε συμπτώματα επιδείνωσης στα κάτω άκρα. Πρόσθετα αντιπροσωπευτικά συμπτώματα αποτελούν ο πόνος στα κάτω άκρα που

εμφανίζεται με την άσκηση αλλά δεν αναγκάζει τον ασθενή να σταματήσει το περπάτημα και ο πόνος στα κάτω άκρα κατά την άσκηση που οδηγεί σε διακοπή της άσκησης και ο πόνος κατά την περίοδο της ανάπαυσης.

Η διαλείπουσα χωλότητα, η εμφάνιση δηλαδή πόνου στα κάτω άκρα (γάμπες, μηροί, γλουτοί ή πέλματα) που συμβαίνει μόνο όταν ο ασθενής βαδίζει, ενώ εξαφανίζεται μέσα σε λίγα λεπτά αφού ακολουθήσει η ανάπαυση του ασθενούς, έχει αναγνωριστεί ως εκδήλωση μειωμένης αρτηριακής αιμάτωσης των κάτω άκρων. Ωστόσο, όταν η διαλείπουσα χωλότητα χρησιμοποιήθηκε σε επιδημιολογικές μελέτες με σκοπό τον προσδιορισμό της περιφερικής αρτηριακής νόσου, οδήγησε σε υποεκτίμηση του επιπολασμού της νόσου.

Ασθενείς με περιφερική αρτηριακή νόσο εμφανίζουν άλλοτε πιο γρήγορα και άλλοτε μακροπρόθεσμα πιο σοβαρές κλινικές εκδηλώσεις της περιφερικής αρτηριακής νόσου, όπως είναι η κρίσιμη ισχαιμία των κάτω άκρων. Ο όρος κρίσιμη ισχαιμία δόθηκε το 1990 από το European Consensus Document on Limb Ischemia και ορίζεται ως: «Μία κατάσταση χαρακτηριζόμενη από χρόνια (≥ 2 εβδομάδων) ισχαιμικό πόνο κατά τη διάρκεια περιόδου αναπαύσεως και ξεκούρασης του ασθενούς, μη θεραπεύσιμη πληγή ή γάγγραινα στο ένα ή και στα δύο κάτω άκρα του ασθενούς που οφείλονται σε αντικειμενικά αποδεδειγμένη αρτηριακή αποφρακτική νόσο». Η κρίσιμη ισχαιμία κάτω άκρου σχετίζεται με υψηλό κίνδυνο απώλειας ιστού, ακρωτηριασμό και καρδιαγγειακά προβλήματα [3].

Η ΠΑΝ είναι ένα διακριτό αθηροθρομβωτικό σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από στένωση και απόφραξη περιφερικών αρτηριών, συνήθως εκείνων στα κάτω άκρα. Τα συμπτώματα κυμαίνονται από διαλείπουσα χωλότητα (IC) κατά τη διάρκεια της άσκησης έως ισχαιμία περιφερικών άκρων που απαιτεί ακρωτηριασμό άκρου. Η IC, το πιο κοινό σύμπτωμα, εντοπίζεται από 2% έως 3% των ανδρών και 1% έως 2% των γυναικών ηλικίας 60 ετών και άνω [4]. Παρά την αναγνώρισή του ως σημαντικού αθηροθρομβωτικού παράγοντα κινδύνου, η ΠΑΝ δεν εντοπίζεται εγκαίρως από τους κλινικούς γιατρούς. Ως παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη και εξέλιξη της ΠΑΝ αναφέρονται το κάπνισμα, η υπέρταση, ο διαβήτης, η υπερλιπιδαιμία και η σωματική αδράνεια [5]–[8]. Σκοπός της φαρμακοθεραπείας είναι η βελτίωση των συμπτωμάτων της ΠΑΝ (ειδικά η IC), η επιβράδυνση της εμφάνισης ισχαιμίας που απειλεί τα άκρα και η βελτίωση της μακροπρόθεσμης επιβίωσης. Οι επιτυχημένες στρατηγικές θεραπείας περιλαμβάνουν την αποφυγή των πιθανών παραγόντων κινδύνου, όπως την

γρήγορη και άμεση διακοπή του καπνίσματος. την έναρξη τακτικής άσκησης, τον έλεγχο της υπέρτασης και του γλυκαιμικού δείκτη στην περίπτωση των διαβητικών ασθενών καθώς και της υπερλιπιδαιμίας, ενώ συνιστάται και η χρήση αντιαιμοπεταλιακών φαρμακευτικών ουσιών για τη μείωση του κινδύνου πιθανών αθηροθρομβωτικών επεισοδίων. Τα διαθέσιμα δεδομένα υποδηλώνουν ότι η ασπιρίνη μειώνει τη νοσηρότητα και τη θνητότητα της ΠΑΝ, ενώ η κλοπιδογρέλη μειώνει τον κίνδυνο αθηροθρομβωτικών επεισοδίων όπως είναι το έμφραγμα του μυοκαρδίου και το εγκεφαλικό επεισόδιο σε αυτούς τους ασθενείς [9]–[12].

2.4. ΜΕΤΡΗΣΗ ΣΦΥΡΟΒΡΑΧΙΟΝΙΟΥ ΔΕΙΚΤΗ ΠΙΕΣΗΣ

Στην προσπάθεια να ξεπεραστούν περιορισμοί όπως η υποτίμηση του επιπολασμού της νόσου, κρίθηκε απαραίτητη η ένταξη μιας αντικειμενικής παραμέτρου. Έτσι έγινε η εισαγωγή στην κλινική πράξη της μέτρησης σφυροβραχιόνιου δείκτη πίεσης [ankle-brachial pressure index, ABPI], μια πιο αντικειμενική και μη επεμβατική δοκιμή που μπορεί να ανιχνεύσει την παρουσία αποφρακτικής αρτηριακής νόσου σε ασθενείς που είναι είτε συμπτωματικοί είτε ασυμπτωματικοί (δείκτης $\leq 0,90$ θεωρείται γενικά διαγνωστικός της περιφερικής αρτηριακής νόσου τόσο για επιδημιολογικούς όσο και για κλινικούς σκοπούς).

Σφυροβραχιόνιος δείκτης πίεσης ορίζεται ο λόγος της αρτηριακής πίεσης των κάτω προς την αρτηριακή πίεση των άνω άκρων. Σε μείωση της αρτηριακής πίεσης μπορεί να οδηγήσει η οποιαδήποτε στένωση του αγγειακού άξονα που συνδέει τα άνω και τα κάτω άκρα και κρίνεται ως αιμοδυναμικά σημαντική. Έγκαιρη και γρήγορη διάγνωση της περιφερικής αρτηριακής νόσου κάτω άκρων μπορεί να επιτευχθεί μέσω της αξιολόγησης της μείωσης της αρτηριακής πίεσης των κάτω άκρων [13].

Γενικά, με τη μέτρηση σφυροβραχιόνιου δείκτη πίεσης στις Ηνωμένες Πολιτείες, ο επιπολασμός της περιφερικής αρτηριακής νόσου προσδιορίστηκε μικρός σε άτομα ηλικίας μικρότερης των 50 χρόνων. Ωστόσο, έχει παρατηρηθεί ότι τα ποσοστά της περιφερικής αρτηριακής νόσου αυξάνονται απότομα με την αύξηση της ηλικίας και πλησιάζει το ποσοστό του 20% στους ασθενείς ηλικίας 80 ετών και άνω. Τα ποσοστά περιφερικής αρτηριακής νόσου σε οποιαδήποτε δεδομένη ηλικία έχουν αναφερθεί ότι είναι περίπου διπλάσια σε Αφροαμερικάνους σε σύγκριση με άλλες φυλές. Συνήθως, ασθενείς με κρίσιμη ισχαιμία κάτω άκρων παρουσιάζουν μέτρηση σφυροβραχιόνιου δείκτη πίεσης $< 0,4$ και συστολική πίεση δαχτύλων < 30 mm Hg [14].

2.5. ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ

Όλα τα άτομα με περιφερική αρτηριακή νόσο των κάτω άκρων (είτε ασυμπτωματικοί ασθενείς είτε με συμπτώματα κάτω άκρων) χρειάζονται θεραπευτική αγωγή για τη μείωση των ανεπιθύμητων καρδιαγγειακών συμπτωμάτων. Πρόκειται για μια δια βίου θεραπεία που περιλαμβάνει τροποποίηση ή εξάλειψη υπάρχοντος παράγοντα αθηρωματικού κινδύνου, όπως το κάπνισμα, ο σακχαρώδης διαβήτης, η δυσλιπιδαιμία και η υπέρταση και επιπλέον ένταξη της άσκησης στην καθημερινότητα και μία σωστή διατροφή στη ζωή του ασθενούς.

2.5.1. ΜΕΙΩΣΗ ΤΟΥ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

A. ΦΑΡΜΑΚΑ ΓΙΑ ΤΗ ΜΕΙΩΣΗ ΤΩΝ ΛΙΠΙΔΙΩΝ

Η θεραπεία με αναστολέα υδροξυμεθυλ-γλουταρυλίου-A αναγωγάσης (στατίνη) ενδείκνυται για όλους τους ασθενείς με ΠΑΝ με σκοπό την επίτευξη επιπέδου λιποπρωτεΐνης χαμηλής πυκνότητας (LDL) μικρότερου από 100mg/dl. Θεραπεία με αναστολέα αναγωγάσης υδροξυμεθυλ-γλουταρυλ συνενζύμου-A (στατίνη) με σκοπό την επίτευξη επιπέδου λιποπρωτεΐνης χαμηλής πυκνότητας (LDL) μικρότερου από 70 mg/dl για ασθενείς με ΠΑΝ και υψηλό κίνδυνο ισχαιμικών συμβάντων [15].

B. ΑΝΤΙΥΠΕΡΤΑΣΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

Αντιυπερτασική θεραπεία χορηγείται σε υπερτασικούς ασθενείς ΠΑΝ για την μείωση της πίεσης (κάτω από 140 mmHg συστολικής πίεσης και 90 mmHg διαστολικής πίεσης για μη διαβητικούς ασθενείς ή κάτω από 130 mmHg συστολικής και 80 mmHg διαστολικής για ασθενείς με διαβήτη ή ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο) με σκοπό τη μείωση του κινδύνου εγκεφαλικού επεισοδίου, συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας, και θανάτου από καρδιαγγειακά προβλήματα. Η χρήση αναστολέων ACE είναι σημαντική για τη μείωση του κινδύνου ανεπιθύμητων καρδιαγγειακών επεισοδίων για τους συμπτωματικούς ασθενείς με ΠΑΝ κάτω άκρων. Η χρήση των αναστολέων ενζύμου μετατροπής της αγγειοτασίνης θεωρείται σημαντική για τη μείωση του κινδύνου ανεπιθύμητων καρδιαγγειακών επεισοδίων σε ασυμπτωματικούς ασθενείς με ΠΑΝ κάτω άκρων. Η θεραπεία της υψηλής αρτηριακής πίεσης ενδείκνυται για τη μείωση του κινδύνου των καρδιαγγειακών επεισοδίων. Οι β-αδρενεργικοί ανταγωνιστές, οι οποίοι μειώνουν τον κίνδυνο στεφανιαίας αθηροσκλήρωσης, δεν επηρεάζουν αρνητικά την ικανότητα κίνησης του

ασθενούς. Η κλινική δοκιμή HOPE (The Heart Outcomes Prevention Evaluation) για την αξιολόγηση της πρόληψης των ανεπιθύμητων καρδιαγγειακών γεγονότων διαπίστωσε ότι σε συμπτωματικούς ασθενείς με ΠΑΝ, η ραμιπρίλη μείωσε τον κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου κατά περίπου 25%. Προς το παρόν δεν υπάρχει βάσιμη απόδειξη της αποτελεσματικότητας των αναστολέων ACE στους ασυμπτωματικούς ασθενείς με ΠΑΝ και συνεπώς η χορήγηση των αναστολέων ACE για τη μείωση του κινδύνου των καρδιαγγειακών ισχαιμικών συμβάντων σε αυτόν τον πληθυσμό πρέπει να καθοδηγηθεί από τα δεδομένα που προέκυψαν από αντίστοιχες μελέτες με συμπτωματικούς ασθενείς [15].

2.5.2. ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ ΔΙΑΒΗΤΗ

Η σωστή φροντίδα των ποδιών, συμπεριλαμβανομένης της χρήσης κατάλληλων υποδημάτων και καθημερινής επιθεώρησης των ποδιών, προσεχτικός καθαρισμός του δέρματος και χρήσης τοπικών ενυδατικών κρεμών για την επείγουσα αντιμετώπιση δερματικών βλαβών και ελκών στους διαβητικούς ασθενείς με ΠΑΝ συνίσταται στην καθημερινότητα των διαβητικών ασθενών. Επιπλέον, η ρύθμιση του διαβήτη σε ασθενείς ΠΑΝ με έλεγχο των επιπέδων της γλυκόζης μπορεί να είναι αποτελεσματική για τη μείωση κινδύνου των μικροαγγειακών επιπλοκών.

Η διαλείπουσα χωλότητα εμφανίζεται περίπου με τη διπλάσια συχνότητα σε ασθενείς με διαβήτη σε σύγκριση με αυτούς με φυσιολογικά επίπεδα γλυκαιμικού δείκτη [16]. Ακόμη και απουσία διαβήτη, η αντίσταση στην ινσουλίνη αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης ΠΑΝ σχεδόν κατά 50% [17]. Ο εντατικός γλυκαιμικός έλεγχος μειώνει τον αντίκτυπο των μικροαγγειακών επιπλοκών του διαβήτη, αλλά δεν υπάρχουν αρκετά αξιόπιστα στοιχεία που να επιβεβαιώνουν ότι ο μη φυσιολογικός γλυκαιμικός δείκτης μπορεί να σχετίζεται με την πορεία της αγγειακής νόσου που προκαλεί ΠΑΝ [18]. Η νευροπάθεια και η ΠΑΝ μπορούν να επιδεινώσουν το διαβητικό πόδι και προτείνεται ο προληπτικός και συστηματικός έλεγχος [19].

2.5.3. ΔΙΑΚΟΠΗ ΤΟΥ ΚΑΠΝΙΣΜΑΤΟΣ

Η ιατρική καθοδήγηση των ασθενείς με ΠΑΝ που καπνίζουν τσιγάρα ή κάνουν χρήση άλλων μορφών καπνιστικών συσκευών ξεκινά με την άμεση διακοπή του καπνίσματος. Ορισμένες φορές κρίνεται απαραίτητη η διακοπή του καπνίσματος με αγωγή αντικατάστασης νικοτίνης ή βουπροπιόνης. Η συσχέτιση μεταξύ καπνίσματος και ΠΑΝ είναι πολύ ισχυρή με πάνω από το 80% των ασθενών να είναι καπνιστές ή πρώην καπνιστές [14]. Επιπλέον, η συσχέτιση φαίνεται να είναι δόσοεξαρτώμενη. Η

αύξηση της έκθεσης στον καπνό του τσιγάρου σχετίζεται με την πρόωμη εμφάνιση συμπτωμάτων και την πιο σοβαρή μορφή ΠΑΝ [20]. Τέλος, η διακοπή του καπνίσματος σε ασθενείς με ΠΑΝ σχετίζεται με μείωση της σοβαρότητας της IC και τον κίνδυνο εμφάνισης πόνου ανάπαυσης [21], και σε μικρότερο βαθμό με τη μείωση του κινδύνου στεφανιαίας νόσου και εγκεφαλικού επεισοδίου [22] [23].

2.5.4. ΑΣΚΗΣΗ ΚΑΙ ΑΠΩΛΕΙΑ ΒΑΡΟΥΣ

Η τακτική άσκηση δεν είναι μόνο ευεργετική για την διατήρηση της καρδιαγγειακής υγείας του γενικού πληθυσμού αλλά και για ασθενείς με ΠΑΝ στους οποίους μειώνει τον κίνδυνο θνητότητας και την πιθανότητα των καρδιαγγειακών επεισοδίων [24], [25]. Η άσκηση είναι επίσης ευεργετική στη βελτίωση του μέγιστου χρόνου βάρδισης και της ικανότητας βάρδισης των ασθενών ΠΑΝ [26]. Ωστόσο, απομένει να διαπιστωθεί εάν τα δομημένα ή εποπτευόμενα προγράμματα άσκησης είναι καλύτερα από την άσκηση χωρίς επίβλεψη [20], [26]. Η παχυσαρκία σχετίζεται με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο, αλλά η αποτελεσματικότητα της απώλειας βάρους στη μείωση του κινδύνου και τη βελτίωση της IC εξακολουθεί να παραμένει αδιευκρίνιστη [27].

2.5.5. ΑΝΤΙΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑΚΑ ΚΑΙ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

Η αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία ενδείκνυται για τη μείωση του κινδύνου εγκεφαλικού επεισοδίου ή άλλου ανεπιθύμητου καρδιαγγειακού γεγονότος σε άτομα με ΠΑΝ. Η ασπιρίνη, σε ημερήσιες δόσεις από 75mg έως 325mg, συνιστάται ως μία ασφαλής και αποτελεσματική θεραπευτική αντιαιμοπεταλιακή προσέγγιση για τη μείωση του κινδύνου εμφάνισης εμφράγματος του μυοκαρδίου, εγκεφαλικού επεισοδίου ή άλλου ανεπιθύμητου καρδιαγγειακού γεγονότος σε άτομα με ΠΑΝ. Η κλοπιδογρέλη σε ημερήσια δοσολογία των 75mg, συνιστάται ως μια αποτελεσματική εναλλακτική αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία αντί της ασπιρίνης για τη μείωση του κινδύνου εμφάνισης εμφράγματος του μυοκαρδίου, εγκεφαλικού επεισοδίου ή άλλου ανεπιθύμητου καρδιαγγειακού γεγονότος σε άτομα με ΠΑΝ [15].

2.6. ΧΩΛΟΤΗΤΑ

Η χωλότητα περιορίζει σημαντικά τη λειτουργικότητα του ασθενούς και συχνά οδηγεί σε φθίνουσα πορεία της ποιότητας ζωής. Υπάρχουν αρκετές θεραπευτικές προσεγγίσεις που μπορούν να μειώσουν τα συμπτώματα χωλότητας. Η σωματική άσκηση και η φαρμακολογική θεραπεία προτάθηκαν ως αποτελεσματικές, ασφαλείς και αποδοτικές στρατηγικές πρωτοβάθμιας θεραπείας πριν ο ασθενής φτάσει στην

θεραπευτική επιλογή της αγγειοπλαστικής. Η φαρμακολογική προσέγγιση της χωλότητας περιλαμβάνει σιλοσταζόλη (100 mg από το στόμα δύο φορές την ημέρα) και ενδείκνυται ως αποτελεσματική θεραπεία για τη βελτίωση των συμπτωμάτων χωλότητας και την αύξηση της μυϊκής δραστηριότητας σε ασθενείς με ΠΑΝ κάτω άκρων και διαλείπουσα χωλότητα (ο ασθενής δεν έχει καρδιακή ανεπάρκεια). Η πεντοξυφυλλίνη (400 mg τρεις φορές την ημέρα) μπορεί να θεωρηθεί ως εναλλακτική θεραπεία δεύτερης γραμμής έναντι της σιλοσταζόλης για τη βελτίωση της μυϊκής δραστηριότητας σε ασθενείς με διαλείπουσα χωλότητα. Η κλινική αποτελεσματικότητα της πεντοξυφυλλίνης ως θεραπεία για την χωλότητα είναι οριακή και δεν είναι καλά τεκμηριωμένη. Τέλος, προτείνεται η ενδοαγγειακή θεραπεία (bypass, stent) για την αντιμετώπιση της χωλότητας βάσει της σοβαρότητας των συμπτωμάτων των ασθενών και προσδιορίζοντας το λόγο κινδύνου/οφέλους.

3. ΣΙΛΟΣΤΑΖΟΛΗ

Συχνά στους ασθενείς με ΠΑΝ η διαλείπουσα χωλότητα (intermittent claudication, IC) είναι ένα από τα κύρια συμπτώματα. Η θεραπεία για IC είναι ένας συνδυασμός προληπτικών μέτρων όπως η σωματική δραστηριότητα, η θεραπεία συμπτωμάτων και η αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία. Επί του παρόντος, υπάρχουν δύο φάρμακα εγκεκριμένα για τη θεραπεία ασθενών με ΠΑΝ: η πεντοξυφυλλίνη και σιλοσταζόλη. Η σιλοσταζόλη εγκρίθηκε από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων (EMA) το 2002 και στην Ισπανία το 2009 για τη βελτίωση των αποστάσεων βαδίσματος σε ασθενείς με IC. Η σιλοσταζόλη εγκρίθηκε για πρώτη φορά για τη θεραπεία των συμπτωμάτων που σχετίζονται με IC. Είναι ένας ισχυρός αναστολέας συσσωμάτωσης αιμοπεταλίων και έχει αγγειοδιασταλτικά αποτελέσματα [3].

Η σιλοσταζόλη φαίνεται να εμποδίζει τον πολλαπλασιασμό ορισμένου τύπου κυττάρων [28], [29]. Με βάση μελέτες σε ζώα, η σιλοσταζόλη φαίνεται να μειώνει τον πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών κυττάρων και την υπερπλασία μετά από τραυματισμό του ενδοθηλίου [30]. Η επακόλουθη αύξηση του cAMP οδηγεί σε αυξημένη ρύθμιση των ογκοκατασταλτικών γονιδίων p53 και p21 και του αυξητικού παράγοντα των ηπατοκυττάρων. Αυτό προκαλεί απόπτωση των λείων μυϊκών κυττάρων των αγγείων (vascular smooth muscle cells, VSMC) εμποδίζοντας την εξέλιξη του κυτταρικού κύκλου. Η αύξηση της δραστηριότητας του παράγοντα ανάπτυξης ηπατοκυττάρων βελτιώνει επίσης την εκ νέου ενδοθηλοποίηση μετά από τραυματισμό των αγγείων αναστέλλοντας την ανώμαλη ανάπτυξη VSMC και

βελτιώνοντας τη λειτουργία του ενδοθηλίου [31]. Αυτή η καταστολή του πολλαπλασιασμού των λείων μυών είναι ο προτεινόμενος μηχανισμός με τον οποίο η σιλοσταζόλη μειώνει την επαναστένωση μετά από εμφύτευση stent. Μελέτες σε ζώα υποδεικνύουν ότι η σιλοσταζόλη αναστέλλει την πρόσληψη αδενοσίνης από τα καρδιακά κοιλιακά λεία μυοκύτταρα της στεφανιαίας αρτηρίας και τα κύτταρα του ενδοθηλίου, τα οποία θα αυξήσουν τη συσσώρευση αδενοσίνης στο διάμεσο ιστό [32], [33]. Η αύξηση των επιπέδων αδενοσίνης οδηγεί επίσης σε αύξηση του ενδοκυττάριου cAMP. Η αδενοσίνη, όπως το cAMP, προκαλεί αγγειοδιαστολή και αναστέλλει τη συσσώρευση αιμοπεταλίων. Επιπλέον, η αδενοσίνη έχει αποδειχθεί ότι βελτιώνει τη λειτουργία του καρδιακού μυός μετά από ισχαιμία. Επιπλέον, σε μια ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή, οι επιδράσεις της σιλοσταζόλης στα λιπίδια του πλάσματος εκτιμήθηκαν σε ασθενείς με IC. Τα τριγλυκερίδια μειώθηκαν κατά 15 % και η HDL αυξήθηκε κατά 10 %, αποτελέσματα που αποδίδονται όμως μάλλον στην αύξηση της άσκησης, παρά στο ίδιο το φάρμακο. Δεν υπήρξαν σημαντικές αλλαγές στην ολική χοληστερόλη ή τη λιποπρωτεΐνη χαμηλής πυκνότητας (LDL) από την αρχική [34].

3.1. ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΔΡΑΣΗΣ ΤΗΣ ΣΙΛΟΣΤΑΖΟΛΗΣ

Το κυκλικό νουκλεοτίδιο cAMP υφίσταται υδρόλυση του 3'- φωσφοδιεστερικού δεσμού από τα ένζυμα των φωσφοδιεστερασών και μετατρέπεται σε ανενεργό 5'- μονοφωσφορικό νουκλεοτίδιο. Συνολικά 25 γονίδια κωδικοποιούν 14 διαφορετικές οικογένειες φωσφοδιεστερασών που διαφέρουν ως προς την ειδικότητα του υποστρώματός τους και την αμινοξική τους αλληλουχία. Η σιλοσταζόλη είναι ένας εκλεκτικός αναστολέας της φωσφοδιεστεράσης 3 (PDE3). Η ανασταλτική δράση σιλοσταζόλης φαίνεται να συμβάλει στην αύξηση της ενδοκυττάριας συγκέντρωσης του cAMP. Η αυξημένη συγκέντρωση του cAMP έχει ποικίλες επιπτώσεις τόσο στις λειτουργίες των ουδετερόφιλων και των λεμφοκυττάρων, όσο και στην αύξηση πρωτεϊνικής κινάσης (πρωτεϊνική κινάση A) που επηρεάζει την αναστολή της αιμοπεταλιακής συσσωμάτωσης. Επιπλέον, η συγκεκριμένη πρωτεϊνική κινάση A ασκεί και αγγειοδιασταλτική δράση εμποδίζοντας την ενεργοποίηση της κινάσης της ελαφριάς αλυσίδας της μυοσίνης [35].

3.2. ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗ ΤΗΣ ΣΙΛΟΣΤΑΖΟΛΗΣ

Η σιλοσταζόλη απορροφάται μετά από του στόματος χορήγηση με τη μέγιστη συγκέντρωση σιλοσταζόλης να εμφανίζεται σε 2-4 ώρες κατόπιν της χορήγησης. Η σιλοσταζόλη συνδέεται σε μεγάλο βαθμό με πρωτεΐνες του πλάσματος, κυρίως με τη λευκωματίνη, αλλά η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα δεν είναι γνωστή. Ο μεταβολισμός εμφανίζεται εκτενώς μέσω του συστήματος του κυτοχρώματος P-450 (CYP), κυρίως CYP3A4 και σε μικρότερο βαθμό από το CYP2C19. Ενώ οι γενετικοί πολυμορφισμοί φαίνεται να αποτελούν ανησυχητικούς παράγοντες για φάρμακα όπως η κλοπιδογρέλη, τα οποία μεταβολίζονται εκτενώς μέσω του κυτοχρώματος CYP2C19, τα στοιχεία δείχνουν ότι αυτό μπορεί να μην αποτελεί ανησυχητικό παράγοντα με την σιλοσταζόλη. Σε μια γενετική υπομελέτη που έγινε στο πλαίσιο μιας μεγάλης κλινικής μελέτης, η προσθήκη σιλοσταζόλης σε διπλή αντιαμοπεταλιακή θεραπεία (DAT) με ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη μείωσε την αντιδραστικότητα των αιμοπεταλίων σε εκείνους που ήταν φορείς του αλληλόμορφου της απώλειας λειτουργίας του CYP2C19 [36]. Η απέκκριση τόσο της σιλοσταζόλης όσο και των μεταβολιτών της γίνεται κυρίως μέσω της νεφρικής οδού και περίπου 20% της απέκκρισης γίνεται μέσω των κοπράνων. Ο μέσος χρόνος ημίσειας ζωής είναι 11-13 ώρες. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε άτομα με ήπια έως μέτρια νεφρική ανεπάρκεια. Συνιστάται προσοχή σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια [32]. Η σιλοσταζόλη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς που χρειάζονται αιμοκάθαρση. Οι συναφείς φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις αφορούν φαρμακευτικές ουσίες που εμπλέκουν το σύστημα CYP, συγκεκριμένα ουσίες που παρεμβάλλονται στο CYP3A4 και CYP2C19 που παίζουν σημαντικό ρόλο στο μεταβολισμό της σιλοσταζόλης. Από τους πιο συνηθισμένους φαρμακευτικούς παράγοντες είναι η σιμβαστατίνη, η λοβαστατίνη, η ομεπραζόλη, η ερυθρομυκίνη και άλλα μακρολίδια, διλτιαζέμη, νεφαζοδόνη και εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης όπως η φλουοξετίνη. Συνιστάται μείωση της δόσης στα 50mg δύο φορές την ημέρα εάν συγχρηγείται με αναστολείς του CYP3A4 ή του CYP2C19 όπως αζόλες, μακρολίδια, διλτιαζέμη ή ομεπραζόλη. Θα πρέπει να ληφθούν υπόψη οι φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις με άλλους αντιθρομβωτικούς παράγοντες, όπως ασπιρίνη, βαρφαρίνη ή κλοπιδογρέλη. Ωστόσο, μεγάλες κλινικές δοκιμές που χρησιμοποιούν τριπλή αντιαμοπεταλιακή θεραπεία (TAPT) με ασπιρίνη, κλοπιδογρέλη και σιλοσταζόλη δεν βρήκαν αύξηση αιμορραγίας με την προσθήκη

σιλοσταζόλης [37], [38]. Οι φαρμακοκινητικές και φαρμακοδυναμικές επιδράσεις της ταυτόχρονης δοσολογίας σιλοσταζόλης και βαρφαρίνης είναι άγνωστες. Ωστόσο, η σιλοσταζόλη δεν επηρέασε το μεταβολισμό ή τις φαρμακολογικές επιδράσεις μιας μόνο δόσης βαρφαρίνης των 25 mg.

3.3. ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΤΗΣ ΣΙΛΟΣΤΑΖΟΛΗΣ

Η σιλοσταζόλη αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια, μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία και γνωστή προδιάθεση αυξημένου κινδύνου αιμορραγίας καθώς και σε ασθενείς με ιστορικό κοιλιακής ταχυκαρδίας, κοιλιακής μαρμαρυγής ή παρατεταμένου διαστήματος QTc. Η σιλοσταζόλη έχει συσχετιστεί με καρδιαγγειακές ανεπιθύμητες ενέργειες (έμφραγμα του μυοκαρδίου, στηθάγχη και αρρυθμίες) και σοβαρή αιμορραγία. Αιμορραγικές κλινικές εκδηλώσεις σε ηλικιωμένους ασθενείς στους οποίους συγχρηγήθηκε αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία αναφέρθηκαν επίσης από το Centro Autonómico de Farmacovigilancia de Cantabria. Ο EMA αξιολόγησε την αναλογία όφελος/κίνδυνος της σιλοσταζόλης και πρότεινε αλλαγές στη σύνοψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος (summary of product characteristics, SmPC), συμπεριλαμβανομένων των αντενδείξεων σε ασθενείς με πρόσφατο οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου (AMI), ή πρόσφατη επέμβαση στεφανιαίας. Ο EMA τόνισε επίσης τις προφυλάξεις και τις ανησυχίες για αιμορραγικά και αγγειακά γεγονότα. Οι επαγγελματίες υγείας στην Ευρώπη έχουν συμβουλευτεί να χρησιμοποιούν σιλοσταζόλη για IC μόνο σε ασθενείς όπου άλλες προτεινόμενες προσεγγίσεις στον τρόπο ζωής, όπως η διακοπή του καπνίσματος και η άσκηση δεν έχουν προσφέρει επαρκή βελτίωση και να συνεχίσουν τη χρήση μόνο οι ασθενείς που έχουν δείξει κλινικά σχετικό όφελος μετά από 3 μήνες θεραπείας με σιλοσταζόλη. Άλλες αντενδείξεις αναφέρουν την αποφυγή χορήγησης σιλοσταζόλης σε ασθενείς που λαμβάνουν δύο ή περισσότερους επιπλέον αντιαιμοπεταλιακούς ή αντιθρομβωτικούς παράγοντες και πιθανώς την αποφυγή χορήγησης ή μείωσης της δόσης σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4 ή του CYP2C19.

Η σιλοσταζόλη προτείνεται να χορηγείται μόνο για διαλείπουσα χωλότητα (IC) όταν η αλλαγή τρόπου ζωής (συμπεριλαμβανομένης της διακοπής του καπνίσματος και της άσκησης) από μόνη της δεν φέρει σημαντικό όφελος στην βελτίωση της κατάστασης του ασθενούς. Η θεραπεία πρέπει να ξεκινά μόνο από ειδικούς με εμπειρία στη θεραπεία της IC. Η αποτελεσματικότητα της θεραπείας θα πρέπει να αξιολογείται

μετά από 3 μήνες και η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται σε ασθενείς που δεν φαίνεται να έχουν κλινικό όφελος από την σιλοσταζόλη. Παράλληλα, συνιστάται η αποφυγή της χορήγησης της σιλοσταζόλης σε ασθενείς με στηθάγχη ή σε ασθενείς που έχουν εμφανίσει οξύ στεφανιαίο σύνδρομο τους τελευταίους 6 μήνες καθώς και σε ασθενείς που έχουν ιστορικό σοβαρής ταχυκαρδίας. Επιπλέον, προτείνεται η αποφυγή της σιλοσταζόλης σε ασθενείς που λαμβάνουν επίσης ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη, ή οποιονδήποτε άλλο συνδυασμό δύο ή περισσότερων αντιαιμοπεταλιακών ή αντιπηκτικών φαρμακευτικών ουσιών. Οι αρμόδιοι επαγγελματίες υγείας χρειάζεται να γνωρίζουν τις αλληλεπιδράσεις των συγχορηγούμενων φαρμάκων με την σιλοσταζόλη, καθώς μπορεί να χρειαστεί η μείωση της ταυτόχρονης δοσολογίας ισχυρών αναστολέων του CYP3A4 ή του CYP2C19 [39].

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες για την σιλοσταζόλη περιλαμβάνουν πονοκέφαλο, ζάλη, αίσθημα έντονων παλμών και γαστρεντερικές διαταραχές, συμπεριλαμβανομένης της διάρροιας. Δεδομένου ότι η υψηλή πρόσληψη λιπαρών ουσιών αυξάνει δραματικά τη βιοδιαθεσιμότητά της, η σιλοσταζόλη πρέπει να λαμβάνεται 30 λεπτά έως 2 ώρες πριν από το γεύμα. Καθώς η σιλοσταζόλη μεταβολίζεται κυρίως από τα CYP3A4 και CYP2C19, τα φάρμακα που δρουν είτε ως υποστρώματα είτε ως αναστολείς του CYP3A4 όπως αναστολείς της αντλίας των πρωτονίων μπορεί να αυξήσουν τα επίπεδα της σιλοσταζόλης στον ορό. Επειδή η προηγούμενη χρήση άλλων αναστολέων της φωσφοδιεστεράσης III όπως η Milrinone συσχετίστηκε με αυξημένη θνητότητα λόγω καρδιακής ανεπάρκειας, η χορήγηση της σιλοσταζόλης αντενδείκνυται σε καρδιακή ανεπάρκεια οποιουδήποτε βαθμού [40]. Επιπλέον, η προσθήκη σιλοσταζόλης σε άλλους αντιαιμοπεταλιακούς παράγοντες φέρει έναν θεωρητικά αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας, λόγω της αυξημένης αναστολής των αιμοπεταλίων. [41].

Η σιλοσταζόλη συνιστάται ως αποτελεσματική θεραπεία για τη βελτίωση των συμπτωμάτων ΠΑΝ και την αύξηση της απόστασης βαδίσματος σε ασθενείς με ΠΑΝ κάτω άκρων. Ωστόσο, η επίδραση της σιλοσταζόλης στη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα δεν έχει προσδιοριστεί πλήρως.

3.4. ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ ΑΠΟ ΤΗ ΧΡΗΣΗ ΤΗΣ ΣΙΛΟΣΤΑΖΟΛΗΣ

Αν και τα ευεργετικά αποτελέσματα της σιλοσταζόλης μπορεί να γίνουν εμφανή μετά από 2 εβδομάδες, συνιστάται μια αρχική δοκιμαστική περίοδος χορήγησης της σιλοσταζόλης διάρκειας 12 εβδομάδων. Εάν μετά από αυτό το διάστημα δεν ανιχνευτεί σημαντική βελτίωση των συμπτωμάτων του ασθενούς, το φάρμακο πρέπει να διακόπτεται. Τα διαθέσιμα δεδομένα υποδηλώνουν ότι η χορήγηση της σιλοσταζόλης μπορεί να τροποποιηθεί με μείωση της δοσολογίας είτε και να διακοπεί πλήρως η χορήγησή της χωρίς καμία επίδραση στην κατάσταση του ασθενούς. Το Scottish Intercollegiate Network έχει δημοσιεύσει κατευθυντήριες γραμμές για τη διαχείριση των ασθενών ΠΑΝ με μια περίοδο τρίμηνης αξιολόγησης. Στην Αγγλία και την Ουαλία, το National Institute of Clinical Excellence δεν έχει ακόμη εκδώσει κατευθυντήριες γραμμές και οι πολιτικές συνταγογράφησης και χορήγησης της σιλοσταζόλης διαφέρουν. Η αξιολόγηση της χωλότητας γίνεται πιο περίπλοκη από την ύπαρξη πρωτογενών και δευτερογενών μέτρων, τα οποία πρέπει να γνωρίζει ο αρμόδιος επαγγελματίας υγείας και θεράποντας ιατρός. Το κύριο μέτρο που χρησιμοποιείται στις περισσότερες μελέτες είναι η απόλυτη απόσταση χωλότητας (absolute claudication distance, ACD) ή η μέγιστη απόσταση βάρδισης με τα πόδια. Τα δευτερεύοντα μέτρα περιλαμβάνουν την αρχική απόσταση χωλότητας (initial claudication distance, ICD) ή την απόσταση βάρδισης που περπάτησε ο ασθενής μέχρι την αρχική εμφάνιση του πόνου, το ABPI και την ποιότητα ζωής. Η ερμηνεία του ACD ως κύριου καταληκτικού μέτρου στις μελέτες έχει προκαλέσει κάποια αντικρουόμενα αποτελέσματα. Ενώ ορισμένοι ερευνητές δήλωσαν ότι το ICD είναι υποκειμενικό και το ACD δεν είναι, υπήρξαν ερευνητές που υποστήριξαν ότι το ICD είναι λιγότερο εξαρτημένο από την ανοχή στον πόνο. Στο κλινικό περιβάλλον, οι ασθενείς είναι πιο πιθανό να αναφέρουν το ICD παρά το ACD όταν ερωτώνται για το πόσο μακριά είναι σε θέση να περπατήσουν. Μια πρόσφατη μετα-ανάλυση Cochrane εξέτασε οκτώ τυχαιοποιημένες διπλά τυφλές ελεγχόμενες μελέτες που πραγματοποιήθηκαν μεταξύ 1996 και 2002 [42]. Οι ασθενείς που συμπεριλήφθηκαν σε αυτές τις μελέτες ήταν άνδρες ή γυναίκες και άνω των 40 ετών με σταθερή χωλότητα για τουλάχιστον 6 μήνες. Όλοι οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία με σιλοσταζόλη για περίοδο 12-24 εβδομάδες. Επτά μελέτες αξιολόγησαν τα μέτρα ACD/ICD ή και τα δύο και η μελέτη των Elam et al. διερεύνησε την επίδραση της σιλοσταζόλης στις λιποπρωτεΐνες σε ασθενείς με διαλείπουσα χωλότητα. Και οι οκτώ

μελέτες διαπίστωσαν ότι η θεραπεία με σιλοσταζόλη σε δοσολογία των 100mg δύο φορές την ημέρα και κατόπιν από του στόματος χορήγησης οδήγησε στην αύξηση του μέτρου ACD στους εξεταζόμενους ασθενείς με στατιστικά σημαντική διαφορά έναντι του αποτελέσματος της θεραπείας των ασθενών κατόπιν της χορήγησης του εικονικού φαρμάκου. Μόνο έξι από αυτές τις μελέτες έδωσαν δεδομένα σχετικά με το ICD. Είναι αξιοσημείωτο ότι, σε μια πρόσφατη μελέτη που συνέκρινε την αγγειοπλαστική έναντι του stent της επιπολής μηριαίας αρτηρίας για ασθενείς με ΠΑΝ, παρατηρήθηκε βελτίωση της απόστασης βάρδισης [43]. Μια μετα-ανάλυση των προαναφερθέντων μελετών εξέτασε επίσης τα μέτρα ACD και ICD με μειωμένη χορηγούμενη δόση σιλοσταζόλης στα 50mg δύο φορές ημερησίως κατόπιν χορήγησης από το στόμα έναντι του εικονικού φαρμάκου. Αν και όλες έδειξαν αυξητική τάση του μέτρου ACD/ICD σε ασθενείς που λάμβαναν μειωμένη δόση σιλοσταζόλης, αυτό το αποτέλεσμα δεν ήταν στατιστικά σημαντικό. Είναι ενδιαφέρον ότι οι Strandness et al. διαπίστωσαν ότι, όταν η δοσολογία της σιλοσταζόλης μειώθηκε από 100mg σε 50mg δύο φορές την ημέρα, η συχνότητα των παρενεργειών, όπως οι πονοκέφαλοι μειώθηκε σε 26% έναντι 40% εμφάνισης των πονοκεφάλων με την αρχικά χορηγούμενη δοσολογία της σιλοσταζόλης στα 100mg δύο φορές την ημέρα. Ωστόσο, αυτό δεν είχε σημαντική κλινική σημασία καθώς δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά των συγκρινόμενων αποτελεσμάτων. Εκτός από την αύξηση της απόστασης των ασθενών με τα πόδια, η σιλοσταζόλη έχει διαπιστωθεί ότι βελτιώνει την ποιότητα ζωής των ασθενών. Ένας σημαντικός περιορισμός με τις δημοσιευμένες μελέτες είναι η απουσία μακροπρόθεσμης παρακολούθησης της χορήγησης σιλοσταζόλης, καθώς το μεγαλύτερο χρονικό διάστημα παρακολούθησης των ασθενών τοποθετείται περίπου στις 24 εβδομάδες. Ομοίως, είναι ασαφές εάν διατηρείται η βελτίωση της απόστασης βάρδισης με τα πόδια με σιλοσταζόλη [44].

4. ΜΕΛΕΤΕΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΣΙΛΟΣΤΑΖΟΛΗΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΗ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΝΟΣΟ ΤΩΝ ΚΑΤΩ ΑΚΡΩΝ

Η αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία ενδείκνυται για τη μείωση του κινδύνου εμφράγματος του μυοκαρδίου (myocardial infarction, MI), εγκεφαλικού και αγγειακού επεισοδίου σε ασθενείς με ΠΑΝ. Ανάλογα με τη σοβαρότητα της νόσου, η σιλοσταζόλη συνιστάται ως ιατρική κατευθυντήρια γραμμή για τη θεραπεία περιφερικών αγγειακών παθήσεων σε ασθενείς με χωλότητα. Η σιλοσταζόλη (100mg δύο φορές την ημέρα) ενδείκνυται ως αποτελεσματική θεραπεία για τη βελτίωση των συμπτωμάτων και την αύξηση της απόστασης βάρδισης σε ασθενείς με ΠΑΝ και

διαλείπουσα χωλότητα κάτω άκρων. Και στις δύο προαναφερθείσες περιπτώσεις είναι σημαντική η απουσία της κλινικής περίπτωσης της καρδιακής ανεπάρκειας. Ειδικά σε συμπτωματικούς ασθενείς, η σιλοσταζόλη είναι αποτελεσματική στη μέτρια βελτίωση της απόστασης βάρδισης [42]. Οι ανησυχίες για τον υψηλό κίνδυνο καρδιαγγειακού επεισοδίου σε ασθενείς με ΠΑΝ έχουν ωθήσει στη διεξαγωγή μελετών αξιολόγησης της επίδρασης της σιλοσταζόλης στα αποτελέσματα των καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Είναι σημαντικό ότι πρόσφατα στοιχεία από τυχαιοποιημένες δοκιμές έχουν καθιερώσει τα οφέλη της σιλοσταζόλης για την πρόληψη της επαναστένωσης μετά από περιφερικές ενδοαγγειακές επεμβάσεις [45], [46].

Δεκαπέντε διπλά-τυφλά, τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες εστίασαν στην σύγκριση της σιλοσταζόλης με το εικονικό φάρμακο [47]. Οκτώ μελέτες συμπεριλήφθηκαν σε μία μετα-ανάλυση για τον προσδιορισμό της επίδρασης της σιλοσταζόλης στην βελτίωση της βάρδισης με τα πόδια σε ασθενείς με σταθερή IC. Η εξόρυξη των δεδομένων αφορούσε 3,718 ασθενείς και συμπεριέλαβε τη σύγκριση μεταξύ της σιλοσταζόλης (δύο φορές την ημέρα) έναντι του εικονικού φαρμάκου και της σιλοσταζόλης (δύο φορές την ημέρα) και της πεντοξιφυλλίνης (400 mg τρεις φορές την ημέρα). Χορηγήθηκαν μεταβαλλόμενες δόσεις της σιλοσταζόλης (50, 100, 150mg) και η διάρκεια της θεραπείας κυμαινόταν από 6 έως 26 εβδομάδες χορήγησης. Η συνολική ποιότητα της μεθοδολογίας προσδιορίστηκε ως χαμηλή. Παρ'όλα αυτά, η σιλοσταζόλη σε δοσολογία των 50 και 100mg δύο φορές ημερησίως φαίνεται να σχετίζεται με βελτίωση της απόστασης βάρδισης σε αρχικά επίπεδα εμφάνισης της χωλότητας κατόπιν σύγκρισης με το εικονικό φάρμακο.

Δύο μελέτες συνέκριναν την σιλοσταζόλη με την πεντοξιφυλλίνη και κατέληξαν σε αντικρουόμενα αποτελέσματα. Η μέτρηση σφυροβραχιόνιου δείκτη πίεσης στους ασθενείς ΠΑΝ βελτιώθηκε σε εκείνους που έλαβαν σιλοσταζόλη 100mg δύο φορές την ημέρα σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, αλλά σε μια άλλη δοκιμή που συνέκρινε την σιλοσταζόλη με την πεντοξιφυλλίνη, δεν υπήρχε διαφορά στη μέτρηση σφυροβραχιόνιου δείκτη πίεσης μεταξύ των δύο θεραπευτικών προσεγγίσεων. Ωστόσο, οι συγγραφείς προειδοποίησαν ότι το αποτέλεσμα θα πρέπει να αξιολογηθεί με μεγαλύτερες έρευνες για να είναι αξιόπιστο. Δεν παρατηρήθηκε αύξηση των κύριων ανεπιθύμητων καρδιαγγειακών συμβάντων (CV) σε εκείνους που έλαβαν σιλοσταζόλη σε αυτήν ή σε προηγούμενες μετα-αναλύσεις [42], [47]. Οι ασθενείς με

IC έχουν υψηλό κίνδυνο θνητότητας από CV, ωστόσο τα δεδομένα σχετικά με την συσχέτιση της σιλοσταζόλης με σημαντικά καρδιακά ή άλλα συμβάντα σε υψηλού κινδύνου ασθενείς είναι ελάχιστα. Η Επιτροπή Φαρμακευτικών προϊόντων για Ανθρώπινη Χρήση (Medicinal Products for Human Use, CHMP) του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (European Medicines Agency, EMA) τόνισε πρόσφατα τις πιθανές ανησυχίες για αιμορραγία και αγγειακά επεισόδια [48]. Η αιμορραγία αντιπροσώπευε το 8% των σχεδόν 14.000 ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκαν, ενώ η ταχυκαρδία αντιπροσώπευε το 5% των περιπτώσεων. Με βάση τις κατευθυντήριες οδηγίες οι επαγγελματίες υγειονομικής περίθαλψης στην Ευρώπη χορηγούν τη σιλοσταζόλη για IC μόνο σε εκείνες τις περιπτώσεις όπου τυχόν οι τροποποιήσεις στον τρόπο ζωής και τις συνήθειες του ασθενούς, όπως η διακοπή του καπνίσματος και η άσκηση, δεν έχουν επιφέρει επαρκή βελτίωση στην κατάσταση του ασθενούς και προτείνεται να συνεχιστεί η χορήγηση μόνο σε εκείνους τους ασθενείς που έχουν κλινικό όφελος μετά από 3 μήνες θεραπείας.

Η βελτίωση των συμπτωμάτων, της λειτουργικής κατάστασης και της ποιότητας ζωής του ασθενούς με περιφερική αρτηριακή νόσο είναι ένας από τους κύριους στόχους της θεραπευτικής προσέγγισης, αλλά οι φαρμακολογικές επιλογές είναι περιορισμένες. Ο στόχος της μελέτης των Moghniuddin Mohammed et al. που δημοσιεύτηκε το 2020 ήταν να αξιολογήσει τη χρήση της σιλοσταζόλης και τη συσχέτισή της με την κατάσταση υγείας που αναφέρεται από τον ασθενή με ΠΑΝ, ποσοτικοποιημένη με τη χρήση ερωτηματολογίου που εστιάζει στην περιφερειακή αρτηριακή λειτουργία (Peripheral Artery Questionnaire, PAQ) [49]. Κατά τη μελέτη των Moghniuddin Mohammed et al. αξιολογήθηκαν 567 ασθενείς ΠΑΝ μεταξύ Ιουνίου 2011 και Δεκεμβρίου 2015. Ασθενείς με ιστορικό καρδιακής ανεπάρκειας πριν από την ένταξη στην μελέτη και την έναρξη χορήγησης σιλοσταζόλης, αποκλείστηκαν εξ αρχής. Η κατάσταση της υγείας των συμμετεχόντων στην μελέτη ασθενών με την πάροδο του χρόνου ποσοτικοποιήθηκε με βασικό εργαλείο τα ερωτηματολόγια PAQ και τα χαρακτηριστικά των ασθενών. Από τους 567 πρώτους ασθενείς ΠΑΝ, οι 65 (11%) ξεκίνησαν θεραπευτική προσέγγιση με σιλοσταζόλη. Η μέση ηλικία ήταν $68,5 \pm 9,6$ έτη, το 43% ήταν γυναίκες. Δεν υπήρξε σημαντική διαφορά των βαθμολογιών PAQ μεταξύ της ομάδας ασθενών που λάμβαναν σιλοσταζόλη και της ομάδας των ασθενών που δεν λάμβαναν σιλοσταζόλη. Οι Mohammed et al. κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι δεν φάνηκε σημαντική συσχέτιση

μεταξύ της έναρξης της σιλοσταζόλης και της επακόλουθης κατάστασης της υγείας των ασθενών. Επίσης, τόνισαν ότι η ικανότητα προσδιορισμού τυχόν διαφορών στην κατάσταση της υγείας των ασθενών που λάμβαναν σιλοσταζόλη και των ασθενών που δεν λάμβαναν σιλοσταζόλη ήταν περιορισμένη λόγω του μικρού μεγέθους του δείγματος των ασθενών που αξιολογήθηκαν στη συγκεκριμένη μελέτη [49].

Ο ρόλος της σιλοσταζόλης μετά από ενδοαγγειακή θεραπεία (endovascular therapy, EVT) της περιφερικής αρτηριακής νόσου (ΠΑΝ) παραμένει ασαφής. Οι Michael Megaly et al. πραγματοποίησαν μια μετα-ανάλυση συμπεριλαμβάνοντας μελέτες που αναφέρουν τα αποτελέσματα της σιλοσταζόλης μετά από EVT σε ασθενείς με ΠΑΝ από τον Ιανουάριο του 2000 έως τον Νοέμβριο του 2018 με αναφερόμενα αξιολογήσιμα αποτελέσματα, συμπεριλαμβανομένης της δυνατότητας βάδισης, των κύριων ανεπιθύμητων παρενεργειών των κάτω άκρων (major adverse limb events, MALE), της επαναγγείωσης της βλάβης-στόχου (target lesion revascularization, TLR) και της πιθανότητας ακρωτηριασμού. Αξιολογώντας οκτώ μελέτες, εκ των οποίων τρεις μελέτες ήταν τυχαιοποιημένες δοκιμές (randomized controlled trials, RCTs) και πέντε μελέτες ήταν μελέτες παρατήρησης με συνολικά 3846 ασθενείς [50]. Κατά τη διάρκεια μιας μέσης διάρκειας παρακολούθησης $12,5 \pm 5$ μηνών, η χρήση της σιλοσταζόλης συσχετίστηκε με βελτιωμένη δυνατότητα βάδισης, χαμηλότερο κίνδυνο TLR και χαμηλότερο κίνδυνο ακρωτηριασμού. Η σιλοσταζόλη φάνηκε να συνδέεται με βελτιωμένη δυνατότητα βάδισης ανεξάρτητα από τη χρήση αντιπηκτικών (βαρφαρίνη) και χαμηλότερο κίνδυνο μείζονος ακρωτηριασμού και TLR [50].

Η σιλοσταζόλη έχει συσχετιστεί με αναφορές καρδιαγγειακών ανεπιθύμητων ενεργειών και σοβαρής αιμορραγίας. Μελέτη του 2018 εστίασε στον προσδιορισμό της πιθανότητας εμφάνισης καρδιαγγειακών ανεπιθύμητων ενεργειών ή αιμορραγιών σε ασθενείς με περιφερική αρτηριακή νόσο κατόπιν θεραπευτικής προσέγγισης με σιλοσταζόλη σε σύγκριση με τους ασθενείς που ακολουθούν θεραπευτική αγωγή με πεντοξυφυλλίνη. Σύμφωνα με τη συγκεκριμένη πληθυσμιακή μελέτη αξιολογήθηκαν ασθενείς ηλικίας άνω των 40 ετών που ξεκίνησαν σιλοσταζόλη ή πεντοξυφυλλίνη κατά τη διάρκεια του 2009-2011 [51]. Σε κάθε υπό μελέτη ομάδα εντάχθηκαν 2905 ασθενείς. Το 76% των ασθενών ήταν άνδρες, με παρόμοια μέση ηλικία και στις δύο ομάδες (68,8% για την σιλοσταζόλη και 69,4% για την πεντοξυφυλλίνη). Δεν υπήρχαν διαφορές στα αιμορραγικά, αγγειακά εγκεφαλικά και καρδιαγγειακά

επεισόδια μεταξύ των δύο ομάδων. Οι Jordi Real et al. κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι δεν εντοπίστηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων θεραπευτικής προσέγγισης με σιλοσταζόλη και πεντοξυφυλλίνη αναφορικά με τη συχνότητα εμφάνισης αιμορραγικών, καρδιαγγειακών και εγκεφαλικών επεισοδίων, τονίζοντας ότι η σιλοσταζόλη πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ηλικιωμένους ασθενείς που λαμβάνουν πολλά φαρμακευτικά σκευάσματα [51].

Το διαβητικό έλκος στα πόδια (Diabetic foot ulcer, DFU) είναι μία από τις πιο σοβαρές επιπλοκές του σακχαρώδους διαβήτη. Μελέτες αναφέρουν ότι η πιθανότητα ανάπτυξης DFU είναι 25% για τους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη. Επιπλέον, η περιφερική αρτηριακή νόσος (ΠΑΝ) παρατηρείται σε ποσοστό περίπου 50% των ασθενών με DFU. Η ΠΑΝ αυξάνει τον κίνδυνο ακρωτηριασμού σε ασθενείς με DFU και περιπλέκει την θεραπευτική προσέγγιση για τη βέλτιστη θεραπευτική αποτελεσματικότητα. Αυτή η μελέτη είχε ως στόχο να συγκρίνει το θεραπευτικό αποτέλεσμα της σιλοσταζόλης και της ασπιρίνης στην επούλωση των πληγών σε ασθενείς με DFU και ΠΑΝ [52]. Έτσι, ασθενείς με DFU και ΠΑΝ εξετάστηκαν αναδρομικά και κατόπιν της αξιολόγησης έγινε η κατανομή των ασθενών σε δύο ομάδες θεραπευτικής προσέγγισης. Στη μία ομάδα χορηγήθηκε σιλοσταζόλη και στην άλλη χορηγήθηκε ασπιρίνη [52]. Οι ασθενείς αξιολογήθηκαν σύμφωνα με τα δημογραφικά χαρακτηριστικά τους, τα χαρακτηριστικά του τραύματος, τα συμπτώματα ΠΑΝ, τη διάρκεια της θεραπείας και τους βαθμούς θεραπείας. Υπήρχαν 30 ασθενείς στην ομάδα σιλοσταζόλης και 20 ασθενείς στην ομάδα ασπιρίνης. Από τους ασθενείς στην ομάδα της σιλοσταζόλης με βάση την ταξινόμηση κατά Wagner, επτά (23,3%) είχαν βαθμό αξιολόγησης 2, 16 ασθενείς (53,3%) είχαν βαθμό αξιολόγησης 3 και επτά (23,3%) είχαν βαθμό αξιολόγησης 4. Στην ομάδα χορήγησης της ασπιρίνης τα ποσοστά ήταν 25%, 55% και 20% αντίστοιχα. Το μέσο μέγεθος της πληγής στην ομάδα θεραπευτικής προσέγγισης με σιλοσταζόλη ήταν 8,1cm ενώ το αντίστοιχο μέσο μέγεθος της πληγής ήταν 7,6 cm για την ομάδα χορήγησης της ασπιρίνης. Από τους ασθενείς στην ομάδα σιλοσταζόλης, σύμφωνα με την ταξινόμηση Fontaine, έξι (20%) είχαν στάδιο 2Α, 11 (36,7%) είχαν στάδιο 2Β, 10 (33,3%) είχαν στάδιο 3 και τρεις (10%) είχαν στάδιο 4 συμπτώματα. Στην ομάδα ασπιρίνης, αυτά τα ποσοστά ήταν 45%, 40%, 15% και 0%, αντίστοιχα. Παρατηρήθηκε πλήρης ανταπόκριση στη χορηγούμενη θεραπεία σε 27 ασθενείς (90%) στην ομάδα σιλοσταζόλης και 11 ασθενείς (55%) στην ομάδα ασπιρίνης. Μερική ανταπόκριση

ήταν παρούσα στους άλλους ασθενείς. Η μέση διάρκεια της θεραπείας ήταν 1,31 μήνες (1-2 μήνες) στην ομάδα σιλοσταζόλης και 1,82 μήνες (1-2,5 μήνες) στην ομάδα ασπιρίνης και παρατηρήθηκε ότι η επούλωση πληγών ήταν ταχύτερη και η βελτίωση των συμπτωμάτων ΠΑΝ ήταν καλύτερη στην ομάδα των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε η σιλοσταζόλη σε σύγκριση με την ομάδα των ασθενών στους οποίους επιλέχθηκε η θεραπευτική προσέγγιση της ασπιρίνης [52].

Οι Perez et al ισχυρίζονται ότι η σιλοσταζόλη αυξάνει την απόσταση βάρδισης με τα πόδια σε ασθενείς με διαλείπουσα χωλότητα περιφερικής αρτηριακής νόσου, αλλά με ελάχιστες ενδείξεις για οποιαδήποτε επίδραση στην αύξηση του κινδύνου για επακόλουθα ισχαιμικά επεισόδια, πραγματοποίησαν μία μελέτη στην οποία αξιολόγησαν 1.317 ασθενείς με IC. Από τους συνολικούς ασθενείς που συμμετείχαν στην μελέτη μόνο σε 191 ασθενείς (14,5%) συνταγογραφήθηκε η σιλοσταζόλη [53]. Η μελέτη που διεξήχθη στην Ισπανία κατέληξε στο συμπέρασμα ότι δεν φάνηκε στατιστικά σημαντική διαφορά αναφορικά με τις ισχαιμικές επιπλοκές, αιμορραγία ή θάνατο μεταξύ των ασθενών που έλαβαν σιλοσταζόλη και των ασθενών που δεν έλαβαν σιλοσταζόλη. Το σύνολο δεδομένων της μελέτης φαίνεται να έρχεται σε αντίθεση με τις προειδοποιήσεις CHMP.

Η μακροπρόθεσμη ασφάλεια της σιλοσταζόλης σε ασθενείς ΠΑΝ και συμπτώματα IC είναι ο κύριος στόχος αξιολόγησης στο πλαίσιο της μελέτης CASTLE. Στην μελέτη συμμετείχαν 1.435 άτομα με ΠΑΝ και συμπτώματα IC που σχεδιάστηκε για να ανιχνεύσει διαφορές θνητότητας μεταξύ των ασθενών που λαμβάνουν σιλοσταζόλη 100mg δύο φορές την ημέρα έναντι των ασθενών που λαμβάνουν το εικονικό φάρμακο [41]. Συνολικά 717 ασθενείς έλαβαν σιλοσταζόλη και 718 έλαβαν εικονικό φάρμακο. Η σιλοσταζόλη χορηγήθηκε σε αρχική δόση 100 mg δύο φορές την ημέρα. Η δόση θα μπορούσε να μειωθεί στα 50 mg δύο φορές την ημέρα εάν οι ασθενείς εμφάνιζαν κάποια ανεπιθύμητη δράση. Δόση μικρότερη των 50 mg δύο φορές την ημέρα προτάθηκε για τους ασθενείς που δεν μπορούσαν να ανεχθούν την υψηλότερη δόση σιλοσταζόλης. Η μελέτη σταμάτησε μετά από περίπου 3 χρόνια λόγω του γεγονότος ότι το ποσοστό διακοπής της σιλοσταζόλης ήταν περίπου 60%. Ο πρόωρος τερματισμός και τα χαμηλά ποσοστά συμμόρφωσης των ασθενών στη μελέτη είχαν σαν αποτέλεσμα τον περιορισμό της αξιοπιστίας των συμπερασμάτων της. Ωστόσο, η σιλοσταζόλη δεν βρέθηκε να αυξάνει την θνητότητα, ενώ ούτε τα επεισόδια αιμορραγίας παρουσίασαν στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ασθενών που

λάμβαναν τη σιλοσταζόλη και των ασθενών που λάμβαναν το εικονικό φάρμακο (2,5 έναντι 3,1 %, αντίστοιχα). Επιπλέον, τα ποσοστά των σοβαρών αιμορραγικών επεισοδίων δεν παρουσίασαν στατιστικά σημαντική διαφορά ούτε στους ασθενείς που λάμβαναν το χορηγούμενο φάρμακο της μελέτης σε συνδυασμό με κάποιον επιπλέον αντιαιμοπεταλιακό παράγοντα ή βαρφαρίνη. Μεταξύ των συχνών ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκαν κατά τη διάρκεια της μελέτης από τη θεραπεία με χορηγούμενη σιλοσταζόλη ήταν ο πονοκέφαλος, η διάρροια και το οίδημα [41].

4.1. Η ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ ΤΗΣ ΣΙΛΟΣΤΑΖΟΛΗΣ ΣΤΗ ΔΙΑΛΕΙΠΟΥΣΑ ΧΩΛΟΤΗΤΑ

Έχουν πραγματοποιηθεί διάφορες μελέτες με κύριο σκοπό την εξέταση της επίδρασης της σιλοσταζόλης στις μέγιστες αποστάσεις βάδισης (maximal walking distances, MWD), βάδιση των ασθενών χωρίς πόνο (pain free walking distance, PFWD). Μια μετα-ανάλυση αξιολόγησε συνολικά 2702 ασθενείς με σταθερή, μέτρια έως σοβαρή χωλότητα, ηλικίας 40 ετών και άνω με συμπτωματική ΠΑΝ για 6 μήνες και καμία σημαντική αλλαγή στη σοβαρότητα της κατάστασης τους ασθενούς για τουλάχιστον 3 μήνες. Μεταξύ των κριτηρίων αποκλεισμού συμμετοχής των ασθενών στην μελέτη ήταν η εμφάνιση του πόνου ανάπαυσης, η νόσος Buerger, η νέκρωση ισχαιμικού ιστού, χειρουργική ή ενδοαγγειακές επεμβάσεις τους τελευταίους 3 μήνες, συμπτωματικές καρδιακές αρρυθμίες, πρόσφατη (3 μηνών) DVT, και χρήση >81 mg/ημέρα ασπιρίνης ή >1200 mg/ημέρα ιβουπροφαίνης [54]. Η κατάσταση της διαλείπουσας χωλότητας ορίστηκε ομοιόμορφα σε όλες τις μελέτες ως «κράμπες, πόνοι, κόπωση ή οποιοσδήποτε πόνος που αναφέρθηκε από τον ασθενή στο ένα ή και στα δύο πόδια κατά τη διάρκεια βάδισης και ήταν αρκετό να οδηγήσει σε μείωση του ρυθμού βάδισης του ασθενούς ή ακόμη και σε διακοπή βάδισης του ασθενούς». Για τη διάγνωση ΠΑΝ χρησιμοποιήθηκε ABPI <0,9 (7 μελέτες) ή ABPI <0,8 (1 μελέτη). Οι συμμετέχοντες σε όλες τις μελέτες αξιολογήθηκαν σε μηνιαία βάση με βάση το ιατρικό ιστορικό τους ενώ έγινε παράλληλα φυσική εξέταση, εξετάσεις αίματος, μετρήσεις Doppler και κατόπιν απαντήσεων σε τυποποιημένα ερωτηματολόγια που είχαν ως στόχο την αξιολόγηση της λειτουργικής κατάστασης του ασθενούς και την εκτίμηση της ποιότητας ζωής του [54].

Μετά τον αποκλεισμό ασθενών που έλαβαν δοσολογία των 150mg (χρησιμοποιήθηκε μόνο σε μία δοκιμή), αναλύθηκαν δεδομένα από 2399 ασθενείς. Η μέση ηλικία των

ομάδων σιλοσταζόλης και εικονικού φαρμάκου ήταν τα 65 έτη και 66 αντίστοιχα. Μετά από θεραπεία για 12-24 εβδομάδες, υπήρξε στατιστικά σημαντική αύξηση της MWD για ασθενείς που λαμβάνουν σιλοσταζόλη 50mg ή 100mg ημερησίως σε σύγκριση με τους ασθενείς που λάμβαναν το εικονικό φάρμακο (αυξήσεις 44%, 50% και 21% αντίστοιχα). Σημαντικές αλλαγές στο PFWD παρατηρήθηκαν στις 5 από τις 8 δοκιμές αν και δεν υπήρχαν διαφορές με βάση την ηλικία, το φύλο ή τον διαβήτη. Οι δύο δοκιμές συμπεριλαμβανομένης της πεντοξυφυλλίνης δεν έδειξαν στατιστικά σημαντική διαφορά από το συγκρινόμενο εικονικό φάρμακο. Μετά από 24 εβδομάδες, παρατηρήθηκε αύξηση 12,8% στην HDL ($p = 0.0001$) και μείωση κατά 15,8% των τριγλυκεριδίων ($p = 0.0001$) σε ασθενείς που έλαβαν τη δοσολογία των 100mg σιλοσταζόλης σε σύγκριση με το χορηγούμενο εικονικό φάρμακο και την πεντοξυφυλλίνη. Δεν υπήρχε σημαντικές διαφορές στους αιματολογικούς δείκτες, στους δείκτες της ηπατικής λειτουργίας και νεφρικής λειτουργίας ή στους ηλεκτρολύτες μεταξύ των συγκρινόμενων ομάδων [54].

Οι Regensteiner et al (2002) πραγματοποίησαν μια άλλη μετα-ανάλυση σε 6 από τις 8 μελέτες που περιλαμβάνονται σε αυτήν από τον Thompson et al., εστιάζοντας στις επιδράσεις της σιλοσταζόλης (χορηγούμενη δοσολογία 100mg ημερησίως) στα μέτρα προσδιορισμού της ικανότητας βάδισης και της ποιότητας ζωής των ασθενών. Στην μετα-ανάλυση των Regensteiner et al συμπεριλήφθηκαν 6 μελέτες από αυτές που είχε λάβει υπόψη και ο Thompson το 2002, στις οποίες μελέτες χρησιμοποιήθηκαν SF-36 και το WIQ και οι ασθενείς που έλαβαν δοσολογία 150mg σιλοσταζόλης ή πεντοξυφυλλίνης εξαιρέθηκαν, έτσι ο συνολικός αριθμός των ασθενών που αξιολογήθηκαν στο πλαίσιο των μελετών που συμπεριλήφθηκαν στην μετα-ανάλυση ήταν 1751 [55]. Η μέση ηλικία των ασθενών που αξιολογήθηκαν τόσο στην ομάδα της χορηγούμενης σιλοσταζόλης όσο και στην ομάδα του χορηγούμενου εικονικού φαρμάκου ήταν τα 65 έτη (± 9 έτη). Οι βαθμολογίες WIQ ήταν υψηλότερες σε ασθενείς που έλαβαν σιλοσταζόλη σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν το εικονικό φάρμακο. Η φυσική συνοπτική βαθμολογία στο SF-36 βελτιώθηκε κατά 5% σε εκείνους τους ασθενείς που έλαβαν τη σιλοσταζόλη μαζί με αύξηση των βαθμολογιών που αντικατοπτρίζουν τη φυσική λειτουργία. Ωστόσο, οι ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο έδειξαν επίσης βελτιωτική τάση τη βαθμολογίας της φυσικής λειτουργίας τους, αν και σε μικρότερο βαθμό συγκριτικά με την ομάδα της σιλοσταζόλης. Τα αποτελέσματα αυτά ήταν ενδεικτικά του γεγονότος ότι το WIQ και

το SF-36 αντανακλούσαν κατάλληλα και αξιόπιστα τις βελτιώσεις των MWD και PFWD [55].

Περαιτέρω στοιχεία για την κατανόηση της αποτελεσματικότητας της σιλοσταζόλης φάνηκαν μέσα από μία μελέτη στην οποία συμμετείχαν 59 ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε σιλοσταζόλη ή πεντοξυφυλλίνη και στη συνέχεια συνέχισαν με το εικονικό φάρμακο για 6 εβδομάδες. Οι ασθενείς που έλαβαν σιλοσταζόλη έχασαν το 49% της αυξημένης MWD μετά από 24 εβδομάδες θεραπείας όταν το φάρμακο διακόπηκε, αποτέλεσμα που δεν παρατηρήθηκε με την πεντοξυφυλλίνη [56].

Οι Money et al., πραγματοποίησαν μία μελέτη για την αξιολόγηση των επιδράσεων της σιλοσταζόλης στις απόσταση βάρδισης με τα πόδια σε ασθενείς με IC που προκαλείται από περιφερική αρτηριακή αποφρακτική νόσο. Η μελέτη που πραγματοποιήθηκε ήταν μια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή. Διακόσιοι τριάντα εννέα ασθενείς έλαβαν είτε σιλοσταζόλη (σε δοσολογία των 100mg δύο φορές ημερησίως) ή ένα εικονικό φάρμακο για διάστημα 16 εβδομάδων. Οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με σιλοσταζόλη παρουσίασαν σημαντικές βελτιώσεις σε σχέση με τους ασθενείς ΠΑΝ που έλαβαν το εικονικό φάρμακο σε ACD και στα τρία χρονικά σημεία που λήφθηκαν υπόψη και εξετάστηκαν μετά την έναρξη της χορήγησης (8η, 12η και 16η εβδομάδα από την έναρξη της χορήγησης του φαρμάκου). Την 16η εβδομάδα από την έναρξη της χορήγησης του φαρμάκου, οι ασθενείς που ανήκαν στην ομάδα χορήγησης της σιλοσταζόλης είχαν 96,4 μέτρα (47%) αύξηση του ACD σε σύγκριση με 31,4 μέτρα (12,9%) για την ομάδα του εικονικού φαρμάκου ($p < 0,001$). Επίσης, με βάση τα συμπεράσματα της μελέτης τους, οι Money και οι συνεργάτες παρατήρησαν οριακή αύξηση του ABPI στην ομάδα των ασθενών ΠΑΝ στους οποίους χορηγήθηκε σιλοσταζόλη ($0,64 \pm 0,02$ σε $0,7 \pm 0,02$) σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου ($0,68 \pm 0,02$ σε $0,69 \pm 0,02$) [57]. Μεταξύ των συχνών ανεπιθύμητων παρενεργειών που καταγράφηκαν στο πλαίσιο της μελέτης ήταν ο πονοκέφαλος, η διάρροια και η ζάλη. Η σιλοσταζόλη αύξησε σημαντικά την Απόλυτη απόσταση χωλότητας/ μέγιστη απόσταση βάρδισης (Absolute claudication distance, ACD) σε όλα τα χρονικά σημεία μέτρησης της απόστασης βάρδισης. Οι ερευνητές της συγκεκριμένης μελέτης προτείνουν την σιλοσταζόλη ως μια νέα θεραπεία επιλογής για ασθενείς ΠΑΝ με διαλείπουσα χωλότητα [57].

Σε μελέτη των Dawson et al. που δημοσιεύτηκε το 2000, αξιολογήθηκαν 698 άτομα και τυχαιοποιήθηκαν ώστε να λάβουν σιλοσταζόλη 100mg δύο φορές ημερησίως, πεντοξιφυλλίνη 400mg τρεις φορές ημερησίως ή το εικονικό φάρμακο. Οι ασθενείς που έλαβαν σιλοσταζόλη ήταν 227, οι ασθενείς που έλαβαν πεντοξιφυλλίνη ήταν 232 και το εικονικό φάρμακο το έλαβαν 239 ασθενείς. Στο πλαίσιο της μελέτης παρατηρήθηκε ότι η μεταβολή της μέσης MWD από την αρχική εβδομάδα έναρξης της χορήγησης του φαρμάκου μέχρι και την 24η εβδομάδα χορήγησης, ήταν σημαντικά μεγαλύτερη για τους ασθενείς που έλαβαν τη σιλοσταζόλη (44%, 107,3 μ.) συγκριτικά με τους ασθενείς εκείνους που έλαβαν πεντοξιφυλλίνη (28%, 64,4 m) ή το εικονικό φάρμακο (26%, 64,7 m) (≤ 0.0005 για σιλοσταζόλη έναντι είτε του εικονικού φαρμάκου είτε της πεντοξιφυλλίνης). Στους ασθενείς που έλαβαν σιλοσταζόλη παρατηρήθηκε επίσης σημαντικά μεγαλύτερη βελτίωση στο PFWD την 24^η εβδομάδα (94 m) από ό, τι παρατηρήθηκε στους ασθενείς που έλαβαν την πεντοξιφυλλίνη (74 m, $p = 0,024$) ή το εικονικό φάρμακο (54 m, $p = 0,001$). Ο μέσος όρος ABI σε κατάσταση ηρεμίας βελτιώθηκε στις ομάδες των ασθενών που έλαβαν σιλοσταζόλη και πεντοξιφυλλίνη [58]. Οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η χορήγηση της σιλοσταζόλης βελτίωσε σημαντικά την αύξηση των αποστάσεων βάδισης με τα πόδια σε ασθενείς με διαλείπουσα χωλότητα, αλλά συσχετίστηκε με μεγαλύτερη συχνότητα μικρών παρενεργειών συγκριτικά με την πεντοξιφυλλίνη και το εικονικό φάρμακο. Η πεντοξιφυλλίνη και το εικονικό φάρμακο είχαν παρόμοια αποτελέσματα [58].

Η επίδραση της διακοπής χορήγησης της σιλοσταζόλης ή της πεντοξιφυλλίνης για 6 εβδομάδες μετά από 24 εβδομάδες θεραπείας των ασθενών ΠΑΝ αξιολογήθηκε από τον Dawson και τους συνεργάτες του. Πιο συγκεκριμένα, σε 45 ασθενείς ΠΑΝ με χωλότητα που είχαν λάβει είτε σιλοσταζόλη 100mg από το στόμα δύο φορές ημερησίως ($n = 16$), είτε πεντοξιφυλλίνη 400mg από του στόματος τρεις φορές ημερησίως ($n = 13$), είτε το εικονικό φάρμακο ($n = 16$) για 24 εβδομάδες, η θεραπεία τους συνεχίστηκε μόνο με το εικονικό φάρμακο και η παρακολούθηση των ασθενών συνεχίστηκε έως και την 30η εβδομάδα. Η ανάλυση των αποτελεσμάτων κατέδειξε μια πολύ σημαντική απώλεια θεραπευτικού οφέλους για τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με σιλοσταζόλη, αλλά δεν παρατηρήθηκε σημαντική αλλαγή μετά τη διασταύρωση των αποτελεσμάτων με την ομάδα των ασθενών που είχε λάβει την πεντοξιφυλλίνη. Έτσι, οι Dawson et al. οδηγήθηκαν στο συμπέρασμα ότι η διακοπή

χορήγησης του φαρμάκου της σιλοσταζόλης στους ασθενείς ΠΑΝ με διαλείπουσα χωλότητα επιδείνωσε την ικανότητα βάδισή τους. Η σύγκριση που έγινε με βάση στο εικονικό φάρμακο υποδηλώνει ότι η αρχική βελτίωση βάδισης των ασθενών ΠΑΝ με τη θεραπεία με σιλοσταζόλη οφειλόταν στη δράση του φαρμάκου. Η διακοπή της πεντοξυφυλλίνης δεν επηρέασε αρνητικά την ικανότητα βάδισης των ασθενών [59].

4.2. ΣΧΕΣΗ ΑΠΟΚΡΙΣΗΣ ΑΣΘΕΝΩΝ ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΗΣ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗΣ ΝΟΣΟΥ ΚΑΙ ΔΟΣΟΛΟΓΙΑΣ ΣΙΛΟΣΤΑΖΟΛΗΣ

Σε μελέτη των Beebe et al που διεξήχθη το 1999, αξιολογήθηκαν συνολικά 516 ασθενείς οι οποίοι διαχωρίστηκαν σε 3 ομάδες με βάση το φάρμακο και τη δοσολογία που τους χορηγήθηκε κατά τη διάρκεια της μελέτης. Στην πρώτη ομάδα χορηγήθηκε σιλοσταζόλη σε δοσολογία 50mg δύο φορές την ημέρα, στη δεύτερη ομάδα των ασθενών χορηγήθηκε σιλοσταζόλη 100mg δύο φορές την ημέρα και στην Τρίτη ομάδα χορηγήθηκε το εικονικό φάρμακο [60]. Στο πλαίσιο της μελέτης ελέγχθηκε η ικανότητα βάδισης των ασθενών με ταχύτητα 3,2 χλμ./ώρα. Ασθενείς που έλαβαν 50mg δύο φορές την ημέρα αύξησαν την απόσταση βάδισης με τα πόδια σχεδόν 1,5 φορά (MWD από 132 m σε 199 m και PFWD από 67 m σε 115 μέτρα στις 24 εβδομάδες της μελέτης). Η αύξηση αυτή ήταν αναλογικά μεγαλύτερη σε όσους έλαβαν σιλοσταζόλη 100 mg δύο φορές την ημέρα και παρατηρήθηκε σχεδόν διπλάσια αύξηση (MWD από 130 m σε 259 m και PFWD από 70 m έως 138 m στις 24 εβδομάδες) [60].

Οι Cariski et al. δημοσίευσε μία μελέτη το 2001, η οποία κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι ασθενείς που λαμβάνουν σιλοσταζόλη 50mg δύο φορές την ημέρα θα διπλασιάσουν την απόσταση βάδισης με τα πόδια και οι ασθενείς που λαμβάνουν δοσολογία σιλοσταζόλης 100 mg δύο φορές την ημέρα θα τριπλασιάσουν τη μέγιστη απόσταση βάδισης με τα πόδια [61].

Αναφορικά με τη χρήση της σιλοσταζόλης σε διαβητικούς ασθενείς και χρησιμοποιώντας δεδομένα από 8 μελέτες ο Rendell συνέκρινε 216 διαβητικούς ασθενείς και 599 μη διαβητικούς ασθενείς που έλαβαν σιλοσταζόλη με 220 διαβητικούς και 616 μη διαβητικούς ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Η σύγκριση δεν έδειξε σημαντική διαφορά στην αύξηση του MWD (51% έναντι 61%) μεταξύ των διαβητικών και μη διαβητικών ασθενών που έλαβαν θεραπεία με σιλοσταζόλη έναντι των ασθενών που έλαβαν το εικονικό φάρμακο. Συγκρίνοντας τους ασθενείς με πιο σοβαρή χωλότητα στην ομάδα της σιλοσταζόλης, όσοι είχαν

διαβήτη παρουσίασαν μεγαλύτερο ποσοστό αύξησης MWD συγκριτικά με τους ασθενείς χωρίς διαβήτη [62].

Οι Neil A Goldenberg et al. το 2012 δημοσίευσαν τα αποτελέσματα της πολυκεντρικής, τυχαιοποιημένης, διπλά τυφλής μελέτης τους στην οποία εξέτασαν την χορήγηση της L-καρνιτίνης με σιλοσταζόλη έναντι της χορήγησης μόνο σιλοσταζόλης για τη θεραπεία της χωλότητας σε ασθενείς με περιφερική αρτηριακή νόσο. Αξιολογήθηκε η επίδραση της σιλοσταζόλης και της L-καρνιτίνης έναντι της σιλοσταζόλης στην απόδοση της άσκησης, την ποιότητα ζωής (QOL) και την ασφάλεια [63]. Οι ασθενείς με ΠΑΝ και σταθερή IC τυχαιοποιήθηκαν είτε σε L-καρνιτίνη 1g είτε σε αντίστοιχο εικονικό φάρμακο δύο φορές την ημέρα μαζί με σιλοσταζόλη. Οι εκτιμήσεις της ποιότητας ζωής (QOL indexes) πραγματοποιήθηκαν στην αρχή της μελέτης, στις 90 και 180 ημέρες. Τα ευρήματά τους υποστηρίζουν την βελτίωση του QOL στους ασθενείς που έλαβαν το συνδυασμό L-καρνιτίνης και σιλοσταζόλης, σημειώνοντας την ανάγκη για περισσότερες μελέτες της L-καρνιτίνης σε συνδυασμό με την σιλοσταζόλη στη θεραπεία της IC [63].

Σε επιβεβαίωση του ενθαρρυντικού συμπεράσματος της μελέτης των Goldenberg et al., οδηγήθηκε και η μελέτη των Toshinori Shiga et al., στο πλαίσιο της οποίας εξετάστηκε αν ο συνδυασμός σιλοσταζόλης και L-καρνιτίνης βελτιώνει την απόδοση της βάδισης σε μοντέλα αρουραίων με περιφερική αρτηριακή νόσο [64]. Για 28 ημέρες, η σιλοσταζόλη και η L-καρνιτίνη χορηγήθηκαν ξεχωριστά ή ως συνδυασμός στους υπό εξέταση αρουραίους. Η απόσταση που περπάτησε πριν αναπτυχθεί η διαταραχή βάδισης μετρήθηκε με διάδρομο για 5 ημέρες την εβδομάδα. Η μεγαλύτερη αύξηση της απόστασης βάδισης παρατηρήθηκε στην ομάδα της συνδυαστικής θεραπείας σιλοσταζόλης και η L-καρνιτίνης σε σύγκριση με τις άλλες ομάδες. Η τριχοειδική πυκνότητα στους προσαγωγούς μύες αρουραίων που έλαβαν θεραπεία μόνο με σιλοσταζόλη και θεραπεία συνδυασμού αυξήθηκε την ημέρα 28. Αυτή η μελέτη αποκάλυψε επίσης ότι η σιλοσταζόλη προάγει την αγγειογένεση και η L-καρνιτίνη συμβάλλει πρόσθετα στη λειτουργική βελτίωση μέσω ενός μη αγγειογόνου μηχανισμού [64].

Η περιφερική αρτηριακή νόσος (ΠΑΝ) και οι σχετικές επιπλοκές της είναι πιο συχνές σε ασθενείς με συχνή αιμοκάθαρση ενώ τα στοιχεία σχετικά με την αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία σε ασθενείς με CKD είναι λίγα. Σε μελέτη των Paik Seong Lim και των συνεργατών αναλύθηκε η αποτελεσματικότητα των επιδράσεων

της σιλοσταζόλης σε ασθενείς με αιμοκάθαρση με ασυμπτωματική ΠΑΝ [65]. Στη μελέτη αξιολογήθηκαν 217 ασθενείς με αιμοκάθαρση (διάμεσος χρόνος παρακολούθησης: 5,75 έτη). Κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης, το 39,5% (47/119) ασθενείς χρησιμοποίησαν σιλοσταζόλη για ΠΑΝ και το 31,8% (69/217) ασθενείς πέθαναν. Οι χρήστες σιλοσταζόλης είχαν σημαντικά χαμηλότερο ποσοστό θνησιμότητας από καρδιαγγειακή νόσο και από όλες τις αιτίες συγκριτικά με τους ασθενείς με ασυμπτωματικό ΠΑΝ στους οποίους δεν χορηγήθηκε σιλοσταζόλη. Περαιτέρω στοιχεία όμως από μελέτες μεγαλύτερης κλίμακας απαιτούνται ώστε να επιβεβαιώσουν την συσχέτιση της χορήγησης της σιλοσταζόλης σε ασθενείς με ασυμπτωματική ΠΑΝ και αιμοδιάλυση και την μείωση του κινδύνου θανάτου από καρδιαγγειακά επεισόδια [65].

4.3. Η ΧΡΗΣΗ ΤΗΣ ΣΙΛΟΣΤΑΖΟΛΗΣ ΣΤΗΝ ΠΡΟΣΤΑΣΙΑ ΤΗΣ ΒΑΤΟΤΗΤΑΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΩΝ/ΕΝΔΑΓΓΕΙΑΚΩΝ ΠΑΡΕΜΒΑΣΕΩΝ

Επιπλέον έχουν διεξαχθεί μελέτες με σκοπό την εξακρίβωση του ρόλου και της σημασίας της σιλοσταζόλης στην προστασία της βατότητας χειρουργικών και κυρίως ενδαγγειακών παρεμβάσεων των ασθενών. Ο ρόλος της σιλοσταζόλης μετά από ενδοαγγειακή θεραπεία της ΠΑΝ παραμένει ασαφής. Πιο συγκεκριμένα, οι Warner et al. σε μία μέτα-ανάλυση που πραγματοποίησαν και συμπεριέλαβαν μελέτες από το 1946 έως το 2012, κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η προσθήκη σιλοσταζόλης στην αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία μετά από περιφερικές αγγειακές επεμβάσεις μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης επαναστένωσης, μειωμένης πιθανότητας ακρωτηριασμού και επαναγγείωσης της βλάβης-στόχου [66]. Επιπρόσθετα οι Megaly et al., ολοκλήρωσαν μια μετα-ανάλυση για όλες τις μελέτες με τα αποτελέσματα της θεραπείας με σιλοσταζόλη ασθενών ΠΑΝ κατόπιν ενδοαγγειακής θεραπείας από τον Ιανουάριο του 2000 έως τον Νοέμβριο του 2018, Τα αποτελέσματα που συγκέντρωσαν αφορούσαν τη βατότητα της επέμβασης και την ανεπιθύμητη κλινική εικόνα συμπεριλαμβανομένης της επαναγγείωσης της θέσης βλάβης και του ακρωτηριασμού, καταλήγοντας στο συμπέρασμα ότι η χορήγηση της σιλοσταζόλης συσχετίστηκε με υψηλότερη πρωτογενή βατότητα, χαμηλότερο κίνδυνο TLR και χαμηλότερο κίνδυνο ακρωτηριασμού. Κατόπι περαιτέρω αναλύσεων στο πλαίσιο της μέτα-ανάλυσης είδαν ότι η σιλοσταζόλη συσχετιζόταν με υψηλότερη πρωτογενή βατότητα ανεξάρτητα από τη χρήση αντιπηκτικών, όπως η βαρφαρίνη. Οι Megaly et al. κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η χρήση της σιλοσταζόλης μετά από ενδαγγειακή

παρεμβάση σχετίζεται με βελτιωμένη πρωτογενή βατότητα και χαμηλότερο κίνδυνο ακρωτηριασμού και TLR χωρίς ωστόσο η θετική συσχέτιση της σιλοσταζόλης με την βατότητα της ενδοαγγειακής παρέμβασης να σχετίζεται με τη χορήγηση βαρφαρίνης [67].

Τέλος οι Nanto et al το 2014 μελέτησαν την αποτελεσματικότητα της ενδοαγγειακής θεραπείας με στεντ κατόπιν χορήγησης σιλοσταζόλης σε ασθενείς με ΠΑΝ. Η θεραπεία με σιλοσταζόλη συσχετίστηκε αντιστρόφως με την επαναστένωση κατά τα πρώτα 2 χρόνια μετά από EVT ($P < .05$). Ωστόσο, καμιά σημαντική συσχέτιση δεν παρατηρήθηκε στη συνέχεια. Συνεπώς, η χρήση της σιλοσταζόλης φαίνεται αποτελεσματική στην πρόληψη της επαναστένωσης έως και 2 χρόνια μετά από EVT [68].

5. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στο πλαίσιο της παρούσας εργασίας έγινε μία εκτενής βιβλιογραφική ανασκόπηση των μελετών που εμπλέκουν την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της σιλοσταζόλης σε ασθενείς με περιφερική αρτηριακή νόσο κάτω άκρων. Οι περισσότερες μελέτες κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η χορήγηση της σιλοσταζόλης βελτίωσε σημαντικά την αύξηση των αποστάσεων βάδισης με τα πόδια σε ασθενείς με περιφερική αρτηριακή νόσο κάτω άκρων και κυρίως σε ασθενείς με διαλείπουσα χωλότητα. Η χορήγησης της σιλοσταζόλης τόσο σε δοσολογία των 100mg όσο και στη μισή δοσολογία φαίνεται να έχει ενθαρρυντική επίδραση στην ικανότητα βάδισης των ασθενών με ΠΑΝ. Η διακοπή χορήγησης του φαρμάκου της σιλοσταζόλης στους ασθενείς ΠΑΝ με διαλείπουσα χωλότητα επιδείνωσε την ικανότητα βάδισής τους. Επιπλέον, συγκρίνοντας ασθενείς με σοβαρή χωλότητα και διαβήτη στην ομάδα της σιλοσταζόλης, παρατηρήθηκε ότι οι ασθενείς που είχαν διαβήτη παρουσίασαν μεγαλύτερο ποσοστό αύξησης MWD συγκριτικά με τους ασθενείς χωρίς διαβήτη, υποδηλώνοντας την αποτελεσματικότητα του φαρμάκου και στους ασθενείς που χρειάζονται συχνό γλυκαιμικό έλεγχο και ρύθμιση των επιπέδων της γλυκόζης τους. Παράλληλα μελέτες αποδεικνύουν την αποτελεσματικότητα συνδυασμένης χορήγησης L-καρνιτίνης και σιλοσταζόλης στην βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών ΠΑΝ. Ταυτοχρόνως τονίζεται ιδιαίτερα το γεγονός της μη καλής συμμόρφωσης των ασθενών στη χορήγηση της σιλοσταζόλης λόγω της εμφάνισης παρενεργειών όπως η ζάλη, η διάρροια και η αίσθηση έντονων καρδιακών παλμών.

Η πρόοδος στην εξατομικευμένη θεραπεία δίνει τη δυνατότητα στους επαγγελματίες υγείας και τους θεράποντες ιατρούς να εντοπίσουν τους ασθενείς που θα μπορούσαν να επωφεληθούν περισσότερο από την χορήγηση της σιλοσταζόλης συγκριτικά με τη χορήγηση κάποιας άλλης φαρμακευτικής ουσίας. Για παράδειγμα, υπήρξε σημαντικό ενδιαφέρον για τον έλεγχο μέσω δοκιμών της λειτουργίας και της αντιδραστικότητας των αιμοπεταλίων πριν τη χορήγηση της κλοπιδογρέλης σε ασθενείς με στόχο την τροποποίηση του αντιαιμοπεταλιακού σχήματος χορήγησης, ίσως και με πιθανή την αλλαγή της θεραπευτικής αγωγής και τη μετάβαση σε τικαγρελόρη - αν και το κλινικό όφελος από τέτοιες στρατηγικές χορήγησης παραμένει ασαφές [69].

Παρομοίως, προηγούμενες μελέτες αξιολόγησαν την προσθήκη σιλοσταζόλης σε διπλά αντιαιμοπεταλιακή θεραπευτική αγωγή (dual antiplatelet therapy DAPT) σε ασθενείς που δεν παρουσίασαν ισχυρή ανταπόκριση στη χορήγηση της κλοπιδογρέλης. Ο Kaikita και οι συνεργάτες του εξέτασαν 138 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε διαδερμική παρέμβαση στα στεφανιαία αγγεία (PCI) για έμφραγμα του μυοκαρδίου ως προς το γονότυπο CYP2C19 (το CYP2C19 είναι ένα ένζυμο υπεύθυνο για την ηπατική βιοενεργοποίηση της κλοπιδογρέλης). Αξιολόγησαν την ανταπόκριση των ασθενών με αλληλόμορφα μειωμένης λειτουργικότητας συγκρίνοντας ασθενείς DAPT έναντι ασθενών με συγχορήγηση DAPT και σιλοσταζόλης, και κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η ομάδα των ασθενών που έλαβαν τη συγχορήγηση DAPT και σιλοσταζόλης εμφάνισαν σημαντικά χαμηλότερη αντιδραστικότητα των αιμοπεταλίων σε 14 ημέρες -επίπεδα συγκρίσιμα με τα επίπεδα των ασθενών χωρίς αλληλόμορφα μειωμένης λειτουργικότητας του CYP2C19 στην ομάδα που λάμβανε DAPT [70].

Οι Tang et al αξιολόγησαν 1078 ασθενείς με υψηλή αντιδραστικότητα αιμοπεταλίων με βάση τη θρομβοελαστογραφία μετά από PCI είτε μετά από χορήγηση DAPT, ασπιρίνης, κλοπιδογρέλη διπλής δόσης, ή συγχορήγηση DAPT και σιλοσταζόλης. Κατόπιν παρακολούθησης διάρκειας 18 μηνών, διαπίστωσαν ότι συγχορήγηση DAPT και σιλοσταζόλης σχετίζεται με σημαντικά χαμηλότερα ποσοστά ανεπιθύμητων καρδιαγγειακών συμβάντων [71]. Είναι σημαντικό να τονιστεί το γεγονός ότι εμφανίζεται γενετική διακύμανση στην ανταπόκριση στην αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία με τους ασιατικούς πληθυσμούς να είναι πιο πιθανό να φέρουν αλληλόμορφα μειωμένης λειτουργικότητας του CYP2C19 σε σύγκριση με τους Καυκάσιους [72]. Οι εξατομικευμένες προσεγγίσεις της ιατρικής θα μπορούσαν να

δώσουν την ευκαιρία εντοπισμού εκείνων των ασθενών που πιθανότατα θα μπορούσαν να επωφεληθούν από την αύξηση της αντιαιμοπεταλιακής στρατηγικής με τη συγχρόνηση της σίλοσταζόλης βοηθώντας να γεφυρωθεί το χάσμα στη χρήση της σίλοσταζόλης μεταξύ της Ανατολικής Ασίας και άλλων κοινωνιών. Το ίδιο ισχύει και για τα σημαντικά αποτελέσματα που προκύπτουν μέσω μελετών για την προστατευτική δράση της σίλοσταζόλης στην βατότητα των ενδοαγγειακών επεμβάσεων σε ασθενείς με ΠΑΝ [66,67,68].

6. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Συμπερασματικά, η σίλοσταζόλη είναι ένας φαρμακευτικός παράγοντας με πολλαπλές ευεργετικές δράσεις μέσω συνδυασμού αναστολής των αιμοπεταλίων, της αγγειοδιαστολής, της αντιπολλαπλασιαστικής δράσης και των ιδιοτήτων μείωσης λιπιδίων. Με βάση αυτές τις ιδιότητες, η σίλοσταζόλη έχει δείξει πολλά υποσχόμενα αποτελέσματα στη διαχείριση της αθηρωματικής αγγειακής νόσου στις περιφερικές αρτηρίες των κάτω άκρων. Σημαντικά ωστόσο είναι και τα αποτελέσματα που προκύπτουν μέσω μελετών για την προστατευτική δράση της σίλοσταζόλης στην βατότητα των ενδοαγγειακών επεμβάσεων σε ασθενείς με ΠΑΝ.

Η χρήση της σίλοσταζόλης στην περιφερική αρτηριακή νόσο περιορίστηκε στις ΗΠΑ καθώς τα περισσότερα στοιχεία προήλθαν από τη χορήγηση του φαρμάκου σε πληθυσμούς ασθενών της Ανατολικής Ασίας. Περαιτέρω δοκιμές, συμπεριλαμβανομένων ασθενών από πληθυσμούς με διαφορετική γεωγραφική κατανομή και γενετικό υπόβαθρο, απαιτούνται για την ευρύτερη εφαρμογή της χρήσης της σίλοσταζόλης σε μεγαλύτερη κλίμακα στο γενικό πληθυσμό.

7. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- [1] Wu, W. C., Mohler, E., Ratcliffe, S. J., Wehrli, F. W., Detre, J. A., & Floyd, T. F., “Skeletal muscle microvascular flow in progressive peripheral artery disease: assessment with continuous arterial spin-labeling perfusion magnetic resonance imaging,” *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 53, no. 25, pp. 2372–2377, Jun. 2009, doi: 10.1016/J.JACC.2009.03.033.
- [2] Hiatt, W. R., Armstrong, E. J., Larson, C. J., & Brass, E. P., “Pathogenesis of the limb manifestations and exercise limitations in peripheral artery disease,” *Circ. Res.*, vol. 116, no. 9, pp. 1527–1539, Apr. 2015, doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.303566.
- [3] Gerhard-Herman MD, Gornik HL, Barrett C, Barshes NR, Corriere MA, Drachman DE, Fleisher LA, Fowkes FG, Hamburg NM, Kinlay S, Lookstein R, Misra S, Mureebe L, Olin JW, Patel RA, Regensteiner JG, Schanzer A, Shishehbor MH, Stewart KJ, Treat-Jacobson D, Walsh ME., “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.*, vol. 69, no. 11, pp. e71–e126, Mar. 2017, doi: 10.1016/J.JACC.2016.11.007.
- [4] Makin, A. J., Silverman, S. H., & Lip, G. Y. , “Antithrombotic therapy in peripheral vascular disease,” *BMJ*, vol. 325, no. 7372, pp. 1101–1104, Nov. 2002, doi: 10.1136/BMJ.325.7372.1101.
- [5] Hirsch, A. T., Treat-Jacobson, D., Lando, H. A., & Hatsukami, D. K., “The role of tobacco cessation, antiplatelet and lipid-lowering therapies in the treatment of peripheral arterial disease,” *Vasc. Med.*, vol. 2, no. 3, pp. 243–251, 1997, doi: 10.1177/1358863X9700200314.
- [6] S Tierney, S., F Fennessy, F., Hayes, D.B., “ABC of arterial and vascular disease. Secondary prevention of peripheral vascular disease,” *BMJ*, vol. 320, no. 7244, pp. 1262–1265, May 2000, doi: 10.1136/BMJ.320.7244.1262.
- [7] Ouriel, K., “Peripheral arterial disease,” *Lancet (London, England)*, vol. 358,

- no. 9289, pp. 1257–1264, Oct. 2001, doi: 10.1016/S0140-6736(01)06351-6.
- [8] Belch, Jill JF, et al., “Critical issues in peripheral arterial disease detection and management: a call to action,” *Arch. Intern. Med.*, vol. 163, no. 8, pp. 884–892, May 2003, doi: 10.1001/ARCHINTE.163.8.884.
- [9] Blann, A., “ABC of antithrombotic therapy: An overview of antithrombotic therapy,” *BMJ*, vol. 325, no. 7367, p. 762, Oct. 2002, doi: 10.1136/BMJ.325.7367.762.
- [10] Awtry, E. H., & Loscalzo, J., “Aspirin,” *Circulation*, vol. 101, no. 10, pp. 1206–1218, Mar. 2000, doi: 10.1161/01.CIR.101.10.1206.
- [11] Patrono, C., et al., “Platelet-active drugs : the relationships among dose, effectiveness, and side effects,” *Chest*, vol. 119, no. 1 Suppl, pp. 39S-63S, 2001, doi: 10.1378/CHEST.119.1_SUPPL.39S.
- [12] Herbert, J. M., et al., “Clopidogrel, A Novel Antiplatelet and Antithrombotic Agent,” *Cardiovasc. Drug Rev.*, vol. 11, no. 2, pp. 180–198, Jun. 1993, doi: 10.1111/J.1527-3466.1993.TB00275.X.
- [13] Aboyans, Victor, et al., “Measurement and interpretation of the ankle-brachial index: a scientific statement from the American Heart Association,” *Circulation*, vol. 126, no. 24, pp. 2890–2909, Dec. 2012, doi: 10.1161/CIR.0B013E318276FBCB.
- [14] Norgren, L., Hiatt, W. R., Dormandy, J. A., Nehler, M. R., Harris, K. A., & Fowkes, F. G. R., “Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II),” *J. Vasc. Surg.*, vol. 45 Suppl S, no. 1 SUPPL., Jan. 2007, doi: 10.1016/J.JVS.2006.12.037.
- [15] Hirsch, A.T. and Haskal, Z.J. “Lower Extremity Peripheral Artery Disease,” *AHA Guidel. Sci. Statements Handb.*, pp. 165–186, Mar. 2009, doi: 10.1002/9781444303476.CH9.
- [16] N. L et al., “Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II),” *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.*, vol. 33 Suppl 1, no. 1 SUPPL., 2007, doi: 10.1016/J.EJVS.2006.09.024.
- [17] Muntner, P., Wildman, R. P., Reynolds, K., DeSalvo, K. B., Chen, J., &

- Fonseca, V., “Relationship between HbA1c level and peripheral arterial disease,” *Diabetes Care*, vol. 28, no. 8, pp. 1981–1987, Aug. 2005, doi: 10.2337/DIACARE.28.8.1981.
- [18] Adler, A. I., Stevens, R. J., Neil, A., Stratton, I. M., Boulton, A. J., & Holman, R. R., “UKPDS 59: hyperglycemia and other potentially modifiable risk factors for peripheral vascular disease in type 2 diabetes,” *Diabetes Care*, vol. 25, no. 5, pp. 894–899, May 2002, doi: 10.2337/DIACARE.25.5.894.
- [19] American Diabetes Association, “Peripheral arterial disease in people with diabetes,” *Diabetes Care*, vol. 26, no. 12, pp. 3333–3341, Dec. 2003, doi: 10.2337/DIACARE.26.12.3333.
- [20] Fowler, B., Jamrozik, K., Norman, P., Allen, Y., & Wilkinson, E., “Improving maximum walking distance in early peripheral arterial disease: randomised controlled trial,” *Aust. J. Physiother.*, vol. 48, no. 4, pp. 269–275, 2002, doi: 10.1016/S0004-9514(14)60166-5.
- [21] Girolami, B., Bernardi, E., Prins, M. H., ten Cate, J. W., Hettiarachchi, R., Prandoni, P., ... & Büller, H. R., “Treatment of intermittent claudication with physical training, smoking cessation, pentoxifylline, or nafronyl: a meta-analysis,” *Arch. Intern. Med.*, vol. 159, no. 4, pp. 337–345, Feb. 1999, doi: 10.1001/ARCHINTE.159.4.337.
- [22] Willigendael, E. M., Teijink, J. A., Bartelink, M. L., Kuiken, B. W., Boiten, J., Moll, F. L., ... & Prins, M. H. *et al.*, “Influence of smoking on incidence and prevalence of peripheral arterial disease,” *J. Vasc. Surg.*, vol. 40, no. 6, pp. 1158–1165, 2004, doi: 10.1016/J.JVS.2004.08.049.
- [23] Hankey, G. J., Norman, P. E., & Eikelboom, J. W., “Medical treatment of peripheral arterial disease,” *JAMA*, vol. 295, no. 5, pp. 547–553, Feb. 2006, doi: 10.1001/JAMA.295.5.547.
- [24] Shephard, R.J. and Balady, G.J., “Exercise as cardiovascular therapy,” *Circulation*, vol. 99, no. 7, pp. 963–972, Feb. 1999, doi: 10.1161/01.CIR.99.7.963.
- [25] Garg, P. K., Tian, L., Criqui, M. H., Liu, K., Ferrucci, L., Guralnik, J. M., ... &

- McDermott, M. M., “Physical activity during daily life and mortality in patients with peripheral arterial disease,” *Circulation*, vol. 114, no. 3, pp. 242–248, Jul. 2006, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.605246.
- [26] Wind, J., & Koelemay, M. J. W., “Exercise therapy and the additional effect of supervision on exercise therapy in patients with intermittent claudication. Systematic review of randomised controlled trials,” *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.*, vol. 34, no. 1, pp. 1–9, Jul. 2007, doi: 10.1016/J.EJVS.2006.12.030.
- [27] Yusuf, S., et al., “Obesity and the risk of myocardial infarction in 27,000 participants from 52 countries: a case-control study,” *Lancet (London, England)*, vol. 366, no. 9497, pp. 1640–1649, Nov. 2005, doi: 10.1016/S0140-6736(05)67663-5.
- [28] Park, S. W., Lee, C. W., Kim, H. S., Lee, H. J., Park, H. K., Hong, M. K., ... & Park, S. J., “Comparison of cilostazol versus ticlopidine therapy after stent implantation,” *Am. J. Cardiol.*, vol. 84, no. 5, pp. 511–514, Sep. 1999, doi: 10.1016/S0002-9149(99)00368-9.
- [29] Lee, S. W., Park, S. W., Hong, M. K., Lee, C. W., Kim, Y. H., Park, J. H., ... & Park, S. J., “Comparison of cilostazol and clopidogrel after successful coronary stenting,” *Am. J. Cardiol.*, vol. 95, no. 7, pp. 859–862, Apr. 2005, doi: 10.1016/J.AMJCARD.2004.12.012.
- [30] Kubota, Y., Kichikawa, K., Uchida, H., Maeda, M., Nishimine, K., Makutani, S., ... & Kimura, Y., “Pharmacologic treatment of intimal hyperplasia after metallic stent placement in the peripheral arteries. An experimental study,” *Invest. Radiol.*, vol. 30, no. 9, pp. 532–537, 1995, doi: 10.1097/00004424-199509000-00004.
- [31] Pan, X., Arauz, E., Krzanowski, J. J., Fitzpatrick, D. F., & Polson, J. B., “Synergistic interactions between selective pharmacological inhibitors of phosphodiesterase isozyme families PDE III and PDE IV to attenuate proliferation of rat vascular smooth muscle cells,” *Biochem. Pharmacol.*, vol. 48, no. 4, pp. 827–835, Aug. 1994, doi: 10.1016/0006-2952(94)90062-0.
- [32] Schrör, K., “The pharmacology of cilostazol,” *Diabetes. Obes. Metab.*, vol. 4 Suppl 2, no. SUPPL. 2, 2002, doi: 10.1046/J.1463-1326.2002.0040S2S14.X.

- [33] Liu, Y., Fong, M., Cone, J., Wang, S., Yoshitake, M., & Kambayashi, J. I., “Inhibition of adenosine uptake and augmentation of ischemia-induced increase of interstitial adenosine by cilostazol, an agent to treat intermittent claudication,” *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, vol. 36, no. 3, pp. 351–360, 2000, doi: 10.1097/00005344-200009000-00011.
- [34] Elam, M. B., Heckman, J., Crouse, J. R., Hunninghake, D. B., Herd, J. A., Davidson, M., ... & Forbes, W. P. , “Effect of the novel antiplatelet agent cilostazol on plasma lipoproteins in patients with intermittent claudication,” *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, vol. 18, no. 12, pp. 1942–1947, 1998, doi: 10.1161/01.ATV.18.12.1942.
- [35] Kherallah, R. Y., Khawaja, M., Olson, M., Angiolillo, D., & Birnbaum, Y. , “Cilostazol: a Review of Basic Mechanisms and Clinical Uses,” *Cardiovasc. Drugs Ther.* 2021, pp. 1–16, Apr. 2021, doi: 10.1007/S10557-021-07187-X.
- [36] Park, K. W., Park, J. J., Lee, S. P., Oh, I. Y., Suh, J. W., Yang, H. M., ... & Kim, H. S., “Cilostazol attenuates on-treatment platelet reactivity in patients with CYP2C19 loss of function alleles receiving dual antiplatelet therapy: a genetic substudy of the CILON-T randomised controlled trial,” *Heart*, vol. 97, no. 8, pp. 641–647, Apr. 2011, doi: 10.1136/HRT.2010.216499.
- [37] Lee, S. W., Park, S. W., Yun, S. C., Kim, Y. H., Park, D. W., Kim, W. J., ... & Park, S. J., “Triple antiplatelet therapy reduces ischemic events after drug-eluting stent implantation: Drug-Eluting stenting followed by Cilostazol treatment REduces Adverse Serious cardiac Events (DECREASE registry),” *Am. Heart J.*, vol. 159, no. 2, 2010, doi: 10.1016/J.AHJ.2009.11.014.
- [38] Chen, K. Y., Rha, S. W., Li, Y. J., Poddar, K. L., Jin, Z., Minami, Y., ... & Park, S. J., “Triple versus dual antiplatelet therapy in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention,” *Circulation*, vol. 119, no. 25, pp. 3207–3214, Jun. 2009, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.822791.
- [39] Capranzano, P., Ferreiro, J. L., Ueno, M., Capodanno, D., Dharmashankar, K., Darlington, A., ... & Angiolillo, D. J., “Pharmacodynamic effects of adjunctive cilostazol therapy in patients with coronary artery disease on dual antiplatelet

- therapy: impact of high on-treatment platelet reactivity and diabetes mellitus status,” *Catheter. Cardiovasc. Interv.*, vol. 81, no. 1, pp. 42–49, Jan. 2013, doi: 10.1002/CCD.24416.
- [40] “PLETAL (PLAY-tal) (cilostazol) (sil-OS-tah-zol) Tablets.”
- [41] Hiatt, W. R., Money, S. R., & Brass, E. P., “Long-term safety of cilostazol in patients with peripheral artery disease: the CASTLE study (Cilostazol: A Study in Long-term Effects),” *J. Vasc. Surg.*, vol. 47, no. 2, 2008, doi: 10.1016/J.JVS.2007.10.009.
- [42] Robless, P., Mikhailidis, D. P., & Stansby, G. P., “Cilostazol for peripheral arterial disease,” *Cochrane database Syst. Rev.*, no. 1, Jan. 2007, doi: 10.1002/14651858.CD003748.PUB2.
- [43] Schillinger, M., Sabeti, S., Loewe, C., Dick, P., Amighi, J., Mlekusch, W., ... & Minar, E., “Balloon angioplasty versus implantation of nitinol stents in the superficial femoral artery,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 354, no. 18, pp. 1879–1888, May 2006, doi: 10.1056/NEJMOA051303.
- [44] Strandness Jr, D. E., Dalman, R. L., Panian, S., Rendell, M. S., Comp, P. C., Zhang, P., & Forbes, W. P., “Effect of cilostazol in patients with intermittent claudication: a randomized, double-blind, placebo-controlled study,” *Vasc. Endovascular Surg.*, vol. 36, no. 2, pp. 83–91, 2002, doi: 10.1177/153857440203600202.
- [45] I. O *et al.*, “Cilostazol reduces angiographic restenosis after endovascular therapy for femoropopliteal lesions in the Sufficient Treatment of Peripheral Intervention by Cilostazol study,” *Circulation*, vol. 127, no. 23, pp. 2307–2315, Jun. 2013, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000711.
- [46] Iida, O., Yokoi, H., Soga, Y., Inoue, N., Suzuki, K., Yokoi, Y., ... & Nanto, S., “Cilostazol reduces restenosis after endovascular therapy in patients with femoropopliteal lesions,” *J. Vasc. Surg.*, vol. 48, no. 1, pp. 144–149, 2008, doi: 10.1016/J.JVS.2008.02.062.
- [47] Bedenis, R., Stewart, M., Cleanthis, M., Robless, P., Mikhailidis, D. P., & Stansby, G. (, “Cilostazol for intermittent claudication,” *Cochrane database*

Syst. Rev., vol. 2014, no. 10, Oct. 2014, doi:
10.1002/14651858.CD003748.PUB4.

- [48] Lund-Kordahl, I., Olasveengen, T. M., Lorem, T., Samdal, M., Wik, L., & Sunde, K. , “Improving outcome after out-of-hospital cardiac arrest by strengthening weak links of the local Chain of Survival; quality of advanced life support and post-resuscitation care,” *Resuscitation*, 81(4), 422-426..
- [49] Mohammed, M., Gosch, K., Safley, D., Aronow, H. D., Mena, C., Shishehbor, M. H., ... & Smolderen, K. G., “Cilostazol and peripheral artery disease-specific health status in ambulatory patients with symptomatic PAD,” *Int. J. Cardiol.*, vol. 316, pp. 222–228, Oct. 2020, doi:
10.1016/J.IJCARD.2020.05.042.
- [50] Megaly, M., Abraham, B., Saad, M., Mekaiel, A., Soukas, P., Banerjee, S., & Shishehbor, M. H. , “Outcomes with cilostazol after endovascular therapy of peripheral artery disease,” *Vasc. Med.*, vol. 24, no. 4, pp. 313–323, Aug. 2019, doi: 10.1177/1358863X19838327.
- [51] Real, J., Serna, M. C., Giner-Soriano, M., Forés, R., Pera, G., Ribes, E., ... & Morros, R., “Safety of cilostazol in peripheral artery disease: a cohort from a primary healthcare electronic database,” *BMC Cardiovasc. Disord.* 2018 181, vol. 18, no. 1, pp. 1–7, May 2018, doi: 10.1186/S12872-018-0822-4.
- 52] “Comparison of the effects of cilostazol and aspirin on wound healing in patients with diabetic foot ulcer and peripheral artery disease - PubMed.” <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32719187/> (accessed Aug. 20, 2021).
- [53] Perez,, P., et al., “Cilostazol and outcome in outpatients with peripheral artery disease,” *Thromb. Res.*, vol. 134, no. 2, pp. 331–335, 2014, doi:
10.1016/J.THROMRES.2014.05.040.
- [54] Thompson, P. D., Zimet, R., Forbes, W. P., & Zhang, P. , “Meta-analysis of results from eight randomized, placebo-controlled trials on the effect of cilostazol on patients with intermittent claudication,” *Am. J. Cardiol.*, vol. 90, no. 12, pp. 1314–1319, Dec. 2002, doi: 10.1016/S0002-9149(02)02869-2.
- [55] Regensteiner, J. G., Ware Jr, J. E., McCarthy, W. J., Zhang, P., Forbes, W. P.,

- Heckman, J., & Hiatt, W. R., “Effect of cilostazol on treadmill walking, community-based walking ability, and health-related quality of life in patients with intermittent claudication due to peripheral arterial disease: meta-analysis of six randomized controlled trials,” *J. Am. Geriatr. Soc.*, vol. 50, no. 12, pp. 1939–1946, Dec. 2002, doi: 10.1046/J.1532-5415.2002.50604.X.
- [56] Dawson, D. L., “Comparative effects of cilostazol and other therapies for intermittent claudication,” *Am. J. Cardiol.*, vol. 87, no. 12A, pp. 19–27, 2001, doi: 10.1016/S0002-9149(01)01673-3.
- [57] Money, S. R., Herd, J. A., Isaacsohn, J. L., Davidson, M., Cutler, B., Heckman, J., & Forbes, W. P., “Effect of cilostazol on walking distances in patients with intermittent claudication caused by peripheral vascular disease,” *J. Vasc. Surg.*, vol. 27, no. 2, pp. 267–275, 1998, doi: 10.1016/S0741-5214(98)70357-X.
- [58] Dawson, D. L., Cutler, B. S., Hiatt, W. R., Hobson II, R. W., Martin, J. D., Bortey, E. B., ... & Strandness Jr, D. E., “A comparison of cilostazol and pentoxifylline for treating intermittent claudication,” *Am. J. Med.*, vol. 109, no. 7, pp. 523–530, 2000, doi: 10.1016/S0002-9343(00)00569-6.
- [59] Dawson, D. L., DeMaoribus, C. A., Hagino, R. T., Light, J. T., Bradley Jr, D. V., Britt, K. E., & Charles, B. E., “The effect of withdrawal of drugs treating intermittent claudication,” *Am. J. Surg.*, vol. 178, no. 2, pp. 141–146, Aug. 1999, doi: 10.1016/S0002-9610(99)00147-6.
- [60] Beebe, H. G., Dawson, D. L., Cutler, B. S., Herd, J. A., Strandness, D. E., Bortey, E. B., & Forbes, W. P., “A new pharmacological treatment for intermittent claudication: results of a randomized, multicenter trial,” *Arch. Intern. Med.*, vol. 159, no. 17, pp. 2041–2050, Sep. 1999, doi: 10.1001/ARCHINTE.159.17.2041.
- [61] Cariski, A. T., “Cilostazol: a novel treatment option in intermittent claudication,” *Int. J. Clin. Pract. Suppl.*, no. 119, pp. 11–18, Apr. 2001, Accessed: Aug. 20, 2021. [Online]. Available: <https://europepmc.org/article/med/11355274>.
- [62] Rendell, M., Cariski, A. T., Hittel, N., & Zhang, P., “Cilostazol treatment of claudication in diabetic patients,” *Curr. Med. Res. Opin.*, vol. 18, no. 8, pp.

- 479–487, 2002, doi: 10.1185/030079902125001245.
- [63] Goldenberg, N. A., Krantz, M. J., & Hiatt, W. R., “L-Carnitine plus cilostazol versus cilostazol alone for the treatment of claudication in patients with peripheral artery disease: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial,” *Vasc. Med.*, vol. 17, no. 3, pp. 145–154, Jun. 2012, doi: 10.1177/1358863X12442264.
- [64] Shiga, T., Sahara, H., & Orito, K., “Combination of Cilostazol and L-Carnitine Improves Walking Performance in Peripheral Arterial Disease Model Rats,” *Pharmacology*, vol. 96, no. 5–6, pp. 210–216, Nov. 2015, doi: 10.1159/000439090.
- [65] Lim, P. S., Jeng, Y., Wu, M. Y., Pai, M. A., Wu, T. K., & Chen, C. H. , “Role of Cilostazol Therapy in Hemodialysis Patients with Asymptomatic Peripheral Arterial Disease: A Retrospective Cohort Study,” *Biomed Res. Int.*, vol. 2016, 2016, doi: 10.1155/2016/8236903.
- [66] Warner, C. J., Greaves, S. W., Larson, R. J., Stone, D. H., Powell, R. J., Walsh, D. B., & Goodney, P. P. (2014). Cilostazol is associated with improved outcomes after peripheral endovascular interventions. *Journal of vascular surgery*, 59(6), 1607-1614.
- [67] Megaly, M., Abraham, B., Saad, M., Mekaiel, A., Soukas, P., Banerjee, S., & Shishehbor, M. H. (2019). Outcomes with cilostazol after endovascular therapy of peripheral artery disease. *Vascular Medicine*, 24(4), 313-323.
- [68] Nanto, K., Iida, O., Takahara, M., Soga, Y., Suzuki, K., Hirano, K., ... & Uematsu, M. (2015). Effect of cilostazol following endovascular intervention for peripheral artery disease. *Angiology*, 66(8), 774-778.
- [69] Pauley, E. D., Doorey, A. J., & Stouffer, G. A. (2019). Updated Expert Consensus Statement on Platelet Function and Genetic Testing for Guiding P2Y12 Receptor Inhibitor Treatment in PCI. *JACC: Cardiovascular Interventions*, 12(18), 1867-1867.
- [70] Kaikita, K., Yoshimura, H., Ishii, M., Kudoh, T., Yamada, Y., Yamamoto, E., ... & CALDERA-GENE Investigators. (2018). Tailored Adjunctive Cilostazol

Therapy Based on CYP2C19 Genotyping in Patients With Acute Myocardial Infarction—The CALDERA-GENE Study—. *Circulation Journal*, CJ-18.

- [71] Tang, Y. D., Wang, W., Yang, M., Zhang, K., Chen, J., Qiao, S., ... & Lu, J. (2018). Randomized comparisons of double-dose clopidogrel or adjunctive cilostazol versus standard dual antiplatelet in patients with high posttreatment platelet reactivity: results of the CREATIVE trial. *Circulation*, 137(21), 2231-2245.
- [72] Strisciuglio, T., Franco, D., Di Gioia, G., De Biase, C., Morisco, C., Trimarco, B., & Barbato, E. (2018). Impact of genetic polymorphisms on platelet function and response to anti platelet drugs. *Cardiovascular diagnosis and therapy*, 8(5), 610.