

УДК 616.1 14.00.06

В. Г. ЛИЗОГУБ¹, Е. Г. КУПЧИНСКАЯ², А. А. БУГАЙЦЕВ³¹Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца МЗ Украины, Киев, Украина²ГУ «ННЦ «Институт кардиологии имени академика Н. Д. Стражеско» НАМН Украины, Киев, Украина³АО «Киевский витаминный завод», Киев, Украина/

Цилостазол – антиагрегант с большими перспективами

Резюме

В настоящее время в лечении сердечно-сосудистых заболеваний широкое применение получили антиагрегантные препараты. В статье на основании данных многочисленных клинических исследований показана эффективность применения ингибитора агрегации тромбоцитов цилостазола, который по ряду свойств превосходит эффективность ацетилсалициловой кислоты.

Уникальность цилостазола заключается в том, что это единственный препарат с доказанной эффективностью при лечении атеросклероза периферических артерий, перемежающейся хромоты. На основании результатов ряда рандомизированных исследований и данных мета-анализов приведены убедительные данные относительно его эффективности при вторичной профилактике нарушений мозгового кровообращения – инсульта и транзиторных ишемических атак, проведении эндоваскулярных вмешательств, в том числе стентировании периферических, брахиоцефальных, коронарных артерий. Безопасность применения цилостазола доказана результатами целого ряда клинических исследований.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, антиагрегантные препараты, вторичная профилактика, цилостазол

Учитывая значительную распространенность сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), частоту развития осложнений, приводящих к инвалидизации и преждевременной смерти, важность использования в лечении препаратов, улучшающих не только качество жизни, но и прогноз, не вызывает сомнения. В настоящее время в лечении ССЗ широко применяют антиагреганты (антитромбоцитарные препараты), эффективность применения которых у больных ССЗ убедительно доказана результатами большого количества клинических исследований, в том числе многоцентровых.

По механизму действия антиагреганты подразделяют на несколько групп.

1. Ингибиторы метаболизма арахидоновой кислоты – неселективные ингибиторы циклооксигеназы. Наиболее широко в лечении ССЗ используется препарат именно этой группы – ацетилсалициловая кислота (АСК), антитромбоцитарный эффект которой обусловлен неселективной инактивацией циклооксигеназы-1, приводящей к нарушению синтеза тромбоксана A_2 в тромбоцитах. Кроме этого, АСК снижает синтез простагландинов в артериях, повышает фибринолитическую активность и снижает концентрацию в крови факторов свертывания, зависящих от витамина К.

2. Блокаторы аденозиндифосфат (АДФ)-рецепторов (точнее – рецептора АДФ P2Y₁₂-тромбоцитов) на мембранах тромбоцитов – тиенопиридины (тиклопидин, клопидогрель). Тиенопиридины необратимо блокируют связывание АДФ с P2Y₁₂-рецепторами тромбоцитов, подавляют адгезию кровяных пластинок, уменьшают связывание фибриногена с IIb / IIIa рецепторами

тромбоцитов на заключительном этапе агрегации, увеличивают образование оксида азота клетками эндотелия, снижают вязкость крови. Доказана эффективность относительно снижения сердечно-сосудистого риска применения двойной антитромбоцитарной терапии, включающей АСК и клопидогрель (при непереносимости клопидогреля – тиклопидин) у пациентов после коронарного стентирования, острого коронарного синдрома без элевации и с элевацией сегмента ST, ишемического инсульта или транзиторной ишемической атаки.

3. Антагонисты гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов GP IIb / IIIa (сегодня используются только формы для внутривенного введения) – абциксимаб, тирофибан, эптифибатид, монафрам.

4. Стимуляторы аденилатциклазы (илопрост). Илопрост является аналогом простаглицина.

5. Ингибиторы фосфодиэстеразы (ФДЭ) цАМФ тромбоцитов, увеличивающие содержание в тромбоцитах циклического аденозинмонофосфата (цАМФ).

В организме человека обнаружено 11 типов фосфодиэстеразы, различающихся своими свойствами. Ингибиторы ФДЭ, влияющие на разные ее типы, оказывают различные эффекты: бронхолитический (теофиллин), спазмолитический (папаверин, дротаверин), положительный инотропный (милринон, эноксимон), противовоспалительный (рофлумиласт, относящийся к нестероидным противовоспалительным препаратам), антиагрегантный (дипиридамол, пентоксифиллин, трифлузал), последние также ингибируют ЦОГ-1. К ингибиторам фосфодиэстеразы (ФДЭ-5) относится препарат, используемый при эректильной дисфунк-

ции и легочной гипертензии (силденафил). Фосфодиэстеразы разных типов, различающиеся своими регуляторными свойствами, могут локализоваться в одной ткани [1]. Среди препаратов, ингибирующих ФДЭ, определенный интерес представляет сравнительно новый препарат этой группы – цилостазол, селективно ингибирующий фосфодиэстеразу 3 типа в тромбоцитах, эндотелиальных и гладкомышечных клетках [25].

Цилостазол является ингибитором агрегации тромбоцитов. Уменьшение агрегации тромбоцитов под влиянием препарата обусловлено избирательным ингибированием ФДЭ-3 и повышением в тромбоцитах внутриклеточного содержания циклического аденозинмонофосфата – цАМФ. В печени цилостазол метаболизируется под влиянием изоферментов цитохрома P450 – CYP3A4, и, в меньшей степени, – CYP 2C19 и CYP 1A2. Цилостазол на 95–98 % связывается с белками плазмы крови, в основном с альбумином. 74 % препарата выводится почками, преимущественно в виде метаболитов. Период полувыведения цилостазола составляет 10,5 часов. Препарат обратимо ингибирует агрегацию тромбоцитов, вызванную различными стимулами, в частности тромбином, АДФ, коллагеном, арахидоновой кислотой, адреналином и напряжением сдвига. По мнению Ikeda Y. et al. [20], в ингибировании агрегации тромбоцитов *ex vivo* цилостазол превосходит АСК и тиклопидин. Препарат имеет ряд важных плейотропных эффектов, отличающихся от эффектов других антиагрегантов. По данным разных исследований, цилостазол обладает антиатерогенными свойствами, положительно влияет на обмен липидов – снижает содержание в крови триглицеридов и повышает – холестерина липопротеинов высокой плотности. Цилостазол снижает содержание в крови интерлейкина-6, путем ингибирования липополисахарид-индуцированного апоптоза и активизации выработки оксида азота способствует улучшению функции эндотелия, оказывает сосудорасширяющий эффект, уменьшает риск развития тромбозов, угнетая синтез ДНК, тормозит пролиферацию гладкомышечных клеток, способствует ангиогенезу, оказывает противовоспалительное действие [2, 6, 13, 15–17, 24, 25, 27, 31, 41]. Антиатерогенные свойства цилостазола в комбинации с АСК подтверждены результатами мультицентрового двойного слепого плацебо-контролируемого исследования, в котором проведено сравнительное изучение влияния двойной терапии: ацетилсалициловая кислота + цилостазол и ацетилсалициловая кислота + плацебо, на прогрессирование интракраниального атеросклероза у пациентов с его симптомным течением: прогрессирование интракраниального атеросклероза встречалось достоверно ($P=0,008$) реже в группе пациентов, принимавших ацетилсалициловую кислоту + цилостазол (6,7 % против 28,8 %), несмотря на отсутствие достоверных различий между группами по частоте развития нарушений мозгового кровообращения [26]. Подобные данные были получены в исследовании TOSS-II при сравнении влияния комбинаций ацетилсалициловая кислота + цилостазол и ацетилсалициловая кислота + клопидогрель на прогрессирование интракраниальных стенозов у пациентов с их симптомными проявлениями. Состояние интракраниальных артерий оценивали методом магнитно-резонансной томографии. В группе цилостазола

регрессирование стенозов оказалось более выраженным, чем в группе клопидогреля, составив, соответственно, 30,2 и 23,7 %.

Цилостазол также обладает свойствами антиоксиданта. На фоне лечения этим препаратом пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и сопутствующим сахарным диабетом (СД) наблюдали уменьшение признаков воспаления и оксидативного стресса – достоверное ($P<0,001$) уменьшение содержания С-реактивного белка и малонового диальдегида (соответственно на 24 и 18 %) [2].

Имеются экспериментальные данные, полученные в опытах на мышах, свидетельствующие о способности цилостазола инициировать неоваскуляризацию ишемизированной конечности: через 14 дней после хирургической ишемизации задней конечности в группе мышей, принимавших цилостазол, было обнаружено достоверное увеличение плотности капилляров, по сравнению с контрольной группой ($P<0,01$) [15]. В эксперименте обнаружено угнетение процессов гиперплазии неоинтимы в месте имплантации венозной вставки в артерию при местном использовании геля, содержащего цилостазол [23].

Цилостазол способствует улучшению функции эндотелия и кровоснабжения ишемизированных тканей. Вазодилатация, вызываемая цилостазолом, является следствием улучшения функции клеток эндотелия сосудов с увеличением продукции оксида азота, улучшением барьерной функции, снижением экспрессии молекул адгезии и предотвращением пролиферации гладкомышечных клеток сосудов [13, 21, 43]. Кроме этого, цилостазол ингибирует экспрессию матриксной металлопротеиназы-9, являющейся одной из протеаз, связанных с ломкостью мелких сосудов [22], и тормозит дегенерацию мелких проникающих артерий мозга у гипертензивных крыс [9]. Ретроспективный анализ, проведенный Resnik K. A. и Gordon I. L., обнаружил улучшение (на 20 %) заживления ишемических некрозов при длительном приеме цилостазола [34]. При использовании этого препарата совместно с аторвастатином у экспериментальных животных с моделированным атеросклерозом и инфарктом миокарда, по сравнению с монотерапией аторвастатином, в группе двойной терапии наблюдали увеличение продукции оксида азота и уменьшение зоны ишемии [29]. Отсутствие таких эффектов в группе монотерапии аторвастатином позволяет расценивать их как эффект цилостазола.

В течение многих лет цилостазол с успехом применяется у пациентов с атеросклеротическим поражением периферических артерий, перемежающейся хромотой (ПХ). Официально цилостазол был разрешен FDA (США) для лечения пациентов с ПХ в 1999 году. В сентябре 2004 г. VII Конференция по антитромботической терапии Американской коллегии врачей-специалистов по заболеваниям грудной клетки признала цилостазол средством первого выбора для пациентов с ПХ, не реагирующих на консервативное лечение и не являющихся кандидатами для оперативного лечения заболевания (Clagett G. P. et al.). Согласно данным второго (2007 г.) Трансатлантического консенсуса (TASC II), базирующегося на результатах мета-анализов рандомизированных исследований, и экспертов Европейского общества кардиологов (ESC), эффективность медикаментозной терапии у пациентов с

переважаючої хромотою являється доведеною для нафтидрофурила і цилостазола [30, 42]. Сравнительное исследование влияния цилостазола с нафтидрофурилом и пентоксифиллином на переносимость ходьбы у пациентов с ПХ, проведенное в Испании, выявило существенное преобладание эффективности цилостазола над препаратами сравнения: в группе цилостазола дистанция ходьбы увеличилась на 72 % по сравнению с группой пентоксифиллина и на 34 % – по сравнению с группой нафтидрофурила [5]. Полученные данные свидетельствовали о превосходстве цилостазола над нафтидрофурилом в лечении пациентов с ПХ. Рекомендации относительно использования цилостазола в лечении пациентов с заболеваниями артерий нижних конечностей подтверждены и в руководстве Американской ассоциации сердца и Американской коллегии кардиологов 2016 года [10]. Приведенные рекомендации основаны на способности цилостазола не только существенно уменьшать субъективную симптоматику заболевания, но и значительно улучшать переносимость нагрузок, увеличивая как дистанцию безболезненной ходьбы, так и максимальное пройденное пациентами расстояние (класс рекомендаций AI). На основании анализа результатов 11 рандомизированных контролируемых исследований с применением цилостазола, по сравнению с плацебо, у лиц с перемежающейся хромотой, проведенного экспертной группой Национального института охраны здоровья и повышения качества медицинской помощи (Англия), установлено достоверное увеличение максимально пройденного расстояния в группах цилостазола – в одном из исследований в среднем на 161,7 %; в большинстве других исследований – максимальное расстояние в группах цилостазола превышало таковое в группах плацебо более чем в три раза. Мета-анализ шести рандомизированных контролируемых исследований, основанных на оценке влияния 12–24-месячного лечения цилостазолом, по сравнению с плацебо, на переносимость физических нагрузок пациентами с ПХ по данным тредмил-теста, показал увеличение максимально пройденной дистанции на 76 % и пороговой мощности нагрузки (по данным ступенчатого тредмил-теста) на 40 % под влиянием препарата (на 20 % в группе плацебо в обоих случаях) [33].

Имеются данные о дозозависимом влиянии цилостазола на переносимость ходьбы пациентами с ПХ. В плацебо-контролируемом исследовании (663 пациента с ПХ, продолжительность наблюдения 6 месяцев) прием цилостазола в суточной дозе 100 или 200 мг приводил к увеличению максимальной дистанции ходьбы, по сравнению с группой плацебо, соответственно на 38 и 51 %, а безболезненной ходьбы – на 48 и 59 % ($P < 0,001$) [4].

Интересными представляются результаты сравнительного исследования стандартной терапии (не содержащей цилостазол) и цилостазола в группах пациентов с учетом применения (или не применения) регулярного выполнения физических упражнений. По данным этой экспертной группы, изменение максимально пройденного расстояния в группе стандартной терапии без выполнения физических упражнений составило 1,09, в группе стандартной терапии с физическими упражнениями – 1,45, в группе цилостазола без физических упражнений – 1,69, а при сочетании приема цилостазола с физическими упражнениями – 2,58.

Таким образом, в группах пациентов, не выполняющих регулярно физические упражнения, монотерапия цилостазолом способствовала увеличению максимально пройденного расстояния более чем в полтора раза, по сравнению со стандартной терапией. Регулярное выполнение физических упражнений на фоне медикаментозной терапии способствовало дополнительному увеличению максимально пройденного расстояния в обеих группах: в группе стандартной терапии – на 33 %, а в группе цилостазола – на 52,7 %. То есть, на фоне приема цилостазола эффективность регулярного выполнения физических упражнений оказалась выше, чем на фоне стандартной терапии. В итоге прирост максимально пройденного расстояния в группе «цилостазол + физические упражнения» оказался в 1,78 раза больше, чем в группе «стандартная терапия + физические упражнения». Полученные данные свидетельствуют о существенном преобладании эффективности цилостазола над стандартной терапией.

Результаты ряда рандомизированных исследований и данных мета-анализов показали превосходство цилостазола над другими антитромботическими препаратами относительно вторичной профилактики инсульта и транзиторной ишемической атаки. В исследовании CSPS-2 у пациентов с ранее перенесенным ишемическим инсультом (2 757 человек) сравнивали влияние АСК (81 мг/сут.) и цилостазола (200 мг/сут. в два приема) на частоту развития повторного инсульта (ишемического, геморрагического, субарахноидального кровоизлияния) при их приеме в среднем в течение 29 месяцев. В группе цилостазола частота развития инсульта оказалась достоверно меньше, чем в группе АСК, составив, соответственно, 2,76 % против 3,71 % ($P = 0,0357$). При этом частота серьезных кровотечений, в том числе геморрагических инсультов, была значимо ($P = 0,0004$) больше в группе АСК. Цилостазол, по сравнению с АСК, способствовал уменьшению случаев церебральных геморрагий у пациентов с лакунарным инсультом (относительный риск – ОР 0,35; 95 % доверительный интервал – ДИ 0,18–0,70; $P < 0,01$). Частота желудочно-кишечных кровотечений в группе цилостазола также оказалась значимо меньше, чем у пациентов, принимавших АСК [37, 44]. Информация о высоком риске желудочно-кишечных кровотечений на фоне длительного приема даже низких доз ацетилсалициловой кислоты содержится и в мета-анализе S. Derry et al. [7]. Это согласуется и с исследованием случай-контроль развития желудочно-кишечных кровотечений при приеме нестероидных противовоспалительных препаратов, проведенным в Японии, в котором отношение шансов для АСК составило 8,2 [35]. Меньшую частоту развития желудочно-кишечных кровотечений при приеме цилостазола, по сравнению с ацетилсалициловой кислотой, можно объяснить тем, что цилостазол, в отличие от АСК, не вызывает повреждения слизистой оболочки желудка [44]. Однако следует отметить, что в группе цилостазола чаще возникали такие побочные эффекты как головная боль, головокружение, диарея, сердцебиение. По данным другого двойного слепого плацебо-контролируемого исследования, прием цилостазола в качестве вторичной профилактики существенно (на 41,7 %) уменьшал риск развития повторного ишемического инсульта, по сравнению с плацебо,

без развития каких-либо значимых побочных реакций [11]. Мета-анализ 36 контролируемых рандомизированных исследований (общее количество пациентов 82 144), проведенный Niu P. P. et al., показал большую эффективность цилостазола, чем клопидогреля (ОР 0,77; ДИ 0,60–0,98) и АСК (75–162 мг/сут.; ОР 0,77; ДИ 0,55–0,86) при вторичной профилактике серьезных сосудистых событий у пациентов с предшествующим некардиоэмболическим ишемическим инсультом или транзиторной ишемической атакой. При этом применение цилостазола было связано со значительно меньшим риском развития кровотечений, чем иные схемы лечения, в том числе АСК (75–162 мг/сут) и АСК (50 мг/сут) + дипиридамола (400 мг/сут). Количество геморрагий оказалось наибольшим при использовании комбинации АСК с клопидогрелем, по сравнению с другими используемыми в исследованиях схемами лечения. Приведенные данные свидетельствуют не только о высокой эффективности применения цилостазола с целью вторичной профилактики нарушений мозгового кровообращения, превышающей эффективность применения АСК, но и о его большей безопасности в отношении развития геморрагий.

Еще в 2004 году исследование CREST показало, что цилостазол является практически единственным средством, снижающим образование рестенозов после имплантации металлических непокрытых стентов [12]. Сегодня чаще используют стенты со специальным покрытием, в этой связи результаты исследования CREST упоминаются редко. Однако цилостазол положительно себя зарекомендовал и в последующих исследованиях с применением стентирования сосудов.

Имеются данные о положительном влиянии цилостазола на результаты стентирования артерий нижних конечностей. В исследовании STOP-IC оценивали частоту развития ангиографически подтвержденного рестеноза через 12 месяцев после имплантации стента в бедренно-подколенный сегмент артерии в группах пациентов, принимавших ацетилсалициловую кислоту и двойную терапию – АСК + цилостазол. Частота рестенозов составила 49 % в группе АСК и 20 % в группе АСК+цилостазол [19]. Применение цилостазола оказалось эффективнее применения АСК и у пациентов с имплантированными ниже коленного сустава после баллонной ангиопластики стентами с использованием препарата, ингибирующего пролиферацию гладкомышечных клеток. Частота рестенозов, окклюзий и необходимости проведения повторной реваскуляризации в группе цилостазола была существенно меньше, чем в группе АСК, составив, соответственно, 56 и 86 %, 25,5 и 42,1 %, 27,5 и 49,1 % [38].

Эффективность цилостазола доказана не только при стентировании периферических артерий, но и при вмешательствах на коронарных и сонных артериях. Анализ 12 плацебо-контролируемых рандомизированных исследований с участием пациентов, которым было проведено стентирование коронарных артерий с последующим приемом антитромботической терапии с включением цилостазола или без него, показал, что применение цилостазола в течение года на фоне двойной антитромботической терапии способствует уменьшению частоты развития рестенозов (ОР 0,57; ДИ 0,39–0,84) и необходимости проведения повторных оперативных вмешательств (ОР 0,62; ДИ 0,47–0,83) [8].

Изучение результатов использования цилостазола после эндоваскулярных вмешательств на сонных артериях также выявило его превосходство над эффектами АСК, клопидогреля, тиклопидина и их комбинаций. Анализ частоты развития рестенозов через год после эндоваскулярного вмешательства на сонных артериях на фоне приема цилостазола или других препаратов (АСК, клопидогреля, тиклопидина и их комбинаций) не выявил рестенозов у пациентов, получавших цилостазол, но обнаружил их у 11 % больных, получавших иные вышеуказанные препараты [40]. Существенное уменьшение частоты развития рестенозов после эндоваскулярных вмешательств на фоне приема цилостазола авторы связывают с угнетением под влиянием препарата выделения веществ, стимулирующих гиперплазию неоинтимы.

Одним из показателей поражения сонных артерий является утолщение их комплекса интима-медиа (КИМ). По толщине КИМ судят и о наличии атеросклеротических бляшек в сонных артериях. Цилостазол положительно влияет и на этот процесс. Длительный (в течение 5 лет) прием цилостазола способствует значимому уменьшению толщины КИМ сонных артерий, в то время как другие дезагреганты такого эффекта не оказывают [39]. Длительное лечение цилостазолом, по данным мета-анализа пяти контролируемых рандомизированных исследований, сопровождается замедлением утолщения КИМ сонных артерий и развития / прогрессирования атеросклеротического поражения их стенки; причем эффективность цилостазола превышает эффект АСК, двойной антитромботической терапии и, конечно, плацебо [6].

Имеются единичные сообщения об эффективности цилостазола в лечении вазоспастической стенокардии. Так, по данным Shin E. S. et al., добавление к лечению амлодипином (5 мг/сут) цилостазола (200 мг/сут) пациентам с вазоспастической стенокардией в течение 4 недель приводило к достоверному (P=0,009) уменьшению частоты возникновения боли в грудной клетке, уменьшению тяжести болевого синдрома (P=0,003) и увеличению количества пациентов без болевого синдрома (P=0,003), по сравнению с плацебо [36].

Имеется сообщение о положительном эффекте цилостазола у пациентов с возвратной желудочковой тахикардией на фоне синдрома ускоренной реполяризации [18]. Несмотря на результаты данного исследования, следует помнить, что при желудочковой тахикардии, фибрилляции желудочков, мультифокальной желудочковой эктопии, удлинении интервала Q-T на ЭКГ, применение цилостазола противопоказано.

По данным обзора литературы согласно базам данных PubMed и Embase, посвященных использованию цилостазола у пациентов с сахарным диабетом, указанный препарат, благодаря противовоспалительному и спазмолитическому действию, оказывает ренопротекторный эффект – замедляет повреждение гломерулярного аппарата почек, уменьшает альбуминурию; препарат также уменьшает проявления диабетической ретинопатии, гипоксии сетчатки [3]. Однако, как указывается в данном обзоре, цилостазол не оказывает существенного влияния на симптомы диабетической нейропатии.

Безопасность цилостазола доказана целым рядом исследований, в том числе рандомизированных. Анализ безопасности применения цилостазола относительно развития сердечно-

сосудистых событий и смерти, по сравнению с плацебо, в двух исследованиях выявил меньшую частоту их развития в группах цилостазола – на 7 и 6 % соответственно при приеме препарата в суточной дозе 200 мг и 100 мг. В других четырех исследованиях существенного различия в частоте развития инфаркта миокарда, инсульта или смерти между группами цилостазола и плацебо выявлено не было [32]. По данным постмаркетингового рандомизированного слепого плацебо-контролируемого исследования, проведенного в нескольких странах (в том числе в США, Японии, Великобритании) с участием 1 439 пациентов, частота смертельных случаев и кардиоваскулярных событий (инфаркт миокарда, инсульт) в группе цилостазола оказалась даже несколько меньше, чем в группе плацебо, составив соответственно 49 против 52 случаев и 135 против 153 случаев. В связи с этим исследование через 3 года было прекращено [14]. Также не было обнаружено связи между приемом цилостазола и развитием больших сердечно-сосудистых событий (смерть, инфаркт миокарда или инсульт) при сравнении двух групп пациентов с ПХ (принимавших цилостазол и получавших лечение без использования этого препарата); наблюдение длилось в течение 4,2 года [28].

Прием цилостазола может вызывать развитие побочных эффектов. Однако, как свидетельствуют многочисленные исследования, риск развития кровотечений на фоне цилостазола существенно меньше, чем на фоне приема АСК и других препаратов этой группы. Следует учитывать взаимодействие цилостазола с препаратами, в метаболизме которых принимают участие изоферменты цитохрома P450. К таким препаратам относятся ингибиторы протонного насоса, некоторые макролиды (эритромицин), азоловые противогрибковые препараты, статины, кетоконазол, дилтиазем и другие. Их взаимодействие может менять / повышать фармакологическую активность цилостазола, увеличивая вероятность развития побочных эффектов, усиливать их.

Вышеперечисленное свидетельствует, что цилостазол является высокоэффективным антиагрегантом, не только не уступающим по эффективности ацетилсалициловой кислоте, но даже превосходящим ее по ряду свойств. Уникальность цилостазола заключается в том, что это единственный препарат с доказанной эффективностью при лечении атеросклероза периферических артерий, перемежающейся хромоты. Сегодня имеются убедительные данные относительно его эффективности при вторичной профилактике нарушений мозгового кровообращения, проведении эндоваскулярных вмешательств, в том числе стентировании периферических, брахиоцефальных, коронарных артерий.

Одним из производителей цилостазола является Киевский витаминный завод, выпускающий препарат под торговым названием Плестазол. По своим фармакодинамическим и фармакокинетическим характеристикам Плестазол соответствует бренду, что позволяет при его использовании ориентироваться на результаты многочисленных исследований, проведенных ранее и частично приведенных в этой статье. Плестазол (цилостазол) выпускается предприятием в двух дозировках – 50 и 100 мг.

Додаткова інформація. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Список использованной литературы

1. Архипов В. В. Клиническая фармакология ингибиторов фосфодиэстеразы / В. В. Архипов // Практическая пульмонология. – 2014. – № 3. – С. 35–41.
2. Cilostazol reduced in inflammatory burden and oxidative stress in hypertensive type 2 diabetes mellitus patients / N. K. Agrawal, R. Maiti, D. Dash, B. L. Pandey // Pharmacol. Res. – 2007. – Vol. 56 (2). – P. 118–123.
3. Asal N. J. Effect of cilostazol in treating diabetes-associated microvascular complications / N. J. Asal, R. A. Wojcicki // Endocrine. – 2017. – Vol. 56 (2). – P. 240–244.
4. Beebe H. G. A new pharmacological treatment for intermittent claudication: result of a randomized multicenter trial / H. G. Beebe, D. L. Dawson, B. S. Cutler // Frch. Intern. Med. – 1999. – Vol. 159 (17). – P. 2041–2050.
5. Cost-effectiveness analysis of cilostazol vs nifedidofuryl and pentoxifylline for the treatment of intermittent claudication in Spain / M. Brossa, C. Garcia-Cases, L. Clerch [et al.] // Angiologia. – 2011. – Vol. 63 (3). – P. 103–107.
6. Effect of cilostazol on the progression of carotid intima-media thickness: A meta-analysis of randomized controlled trials / Deng-feng Geng, Jing Deng, Jing-feng Wang [et al.] // Atherosclerosis. – 2012. – Vol. 220, No. 1. – P. 177–183.
7. Derry S. Risk of gastrointestinal haemorrhage with long term use of aspirin: meta-analysis / S. Derry, Y. K. Loke // BMJ. – 2000. – Vol. 321. – P. 1183–1187.
8. Friedland S. N. Meta-analysis of randomized controlled trials on effect of cilostazol on restenosis rates and outcomes after percutaneous coronary intervention / S. N. Friedland, M. J. Eisenberg, A. Shimony // Am. J. Cardiol. – 2012. – Vol. 109 (10). – P. 1397–1404.
9. Cilostazol alleviates cerebral small-vessel pathology and white-matter lesions in stroke prone spontaneously hypertensive rats / Y. Fujita, J. X. Lin, R. Takahashi, H. Tomimoto // Brain Res. – 2008. – Vol. 1203. – P. 170–176.
10. AHA/ACC Guideline on the Management of Patients with Lower Extremity Peripheral Artery Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines / M. D. Gerhard-Herman, Y. L. Gornik, C. Barrett [et al.] // J. Amer. Cardiol. – 2017. – № 21, Vol. 69 (11). – P. 1465–1508.
11. Cilostazol stroke prevention study: A placebo-controlled double-blind trial for secondary prevention of cerebral infarction / F. Gotoh, H. Tohgi, S. Hirai [et al.] // Stroke Cerebrovasc. Dis. – 2000. – Vol. 9 (4). – P. 147–157.
12. Gruberg L. CREST: Cilostazol for Restenosis Trial / L. Gruberg – URL: www.Theheart.org.
13. Activation of endothelial nitric oxide synthase by cilostazol via a cAMP / protein kinase A and phosphatidylinositol 3-kinase / Akt-dependent mechanism / A. Hashimoto, G. Miyakoda, Y. Hirose, T. Mori // Atherosclerosis. – 2006. – Vol. 189 (2). – P. 350–357.
14. Hiatt W. R. The US experience with cilostazol in treating intermittent claudication / W. R. Hiatt // Atheroscler Suppl. – 2006. – Vol. 6. – P. 21–31.
15. Cilostazol Stimulates Revascularisation in Response to Ischaemia via an tNOS-Dependent Mechanism / A. Horia, R. Shibatabi, K. Morisaki [et al.] // Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg. – 2012. – Vol. 43, No. 1. – P. 62–65.
16. The hypolipidemic effect of cilostazol can be mediated by regulation of hepatic low-density lipoprotein receptor-related protein 1 (LRP1) expression. Metabolism / Hyung Jun Kim, Jae Hoon Moonb, Hyun Min Kim [et al.] // Available online. – 2013. – 17 October.
17. Potentiation of anti-platelet aggregating activity of cilostazol with vascular endothelial cells / T. Igawa, T. Tani, T. Chijiwa [et al.] // Thromb. Res. – 1990. – Vol. 57. – P. 617–623.
18. Beneficial effects of cilostazol in a patient with recurrent ventricular fibrillation associated with early repolarization syndrome / K. Iguchi, T. Noda, S. Kamakura, W. Shimizu // Heart Rhythm. – 2013. – Vol. 10, No. 4. – P. 604–606.
19. Cilostazol reduces angiographic restenosis after endovascular therapy for femoropopliteal lesions in the Sufficient Treatment of Peripheral Intervention by Cilostazol study / O. Iida, H. Yokoi, Y. Soga [et al.] // Circulation. – 2013. – Vol. 127, No. 23. – P. 2307–2315.
20. Comparison of the inhibitory effects of cilostazol, acetylsalicylic acid and ticlopidine on platelet functions ex vivo. Randomized, double-blind cross-over study / Y. Ikeda, M. Kikuchi, H. Murakami [et al.] // Arzneimittelforschung. – 1987. – Vol. 37 (5). – P. 563–566.
21. Ikeda Y. Cilostazol / Y. Ikeda, T. Sudo, Y. Kimura // Platelets ; Michelson AD (ed) – Amsterdam : Elsevier, 2006. – P.1181–1191.
22. Phosphodiesterase-III inhibitor prevents hemorrhagic transformation induced by focal cerebral ischemia in mice treated with tPA / M. Ishiguro, K. Mishiro, H. Chen [et al.] // PLoS One. – 2010. – № 5. – P. e15178.
23. Suppression of neointimal hyperplasia by external application of cilostazol-eluting film at anastomotic sites in a canine model / T. Kagatani, K. Oda, S. Kawatsu [et al.] // Japan J. Surg. – 2010. – Vol. 39, No. 4. – P. 162–171.
24. Kim K. Y. Inhibition of lipopolysaccharide-induced apoptosis by cilostazol in human umbilical vein endothelial cells / K. Y. Kim, H. K. Shin, K. W. Yung // J. Pharmacol. Exp. Ther. – 2002. – Vol. 300. – P. 709–715.
25. Effect of cilostazol on platelet aggregation and experimental thrombosis / H. Kimura, T. Tani, T. Kanbe, K. Watanabe // Arzneimittelforschung. – 1985. – Vol. 35. – P. 1144–1149.

26. Cilostazol prevents the progression of the symptomatic intracranial arterial stenosis: the multicenter double-blind placebo-controlled trial of cilostazol in symptomatic intracranial arterial stenosis / S. U. Kwon, Y. J. Cho, J. S. Koo [et al.] // *Stroke*. – 2005. – Vol. 36. – P. 782–786.
27. Differential lipogenic effects of cilostazol and pentoxifylline in patients with intermittent claudication: potential role for interleukin-6 / T. M. Lee, S. F. Su, J. J. Hwang [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2001. – Vol. 158 (2). – P. 471–476.
28. Practice-based evidence: profiling the safety of cilostazol by text-mining of clinical notes / N. J. Leeper, A. Bauer-Mehren, S. V. Lyer [et al.] // *PLoS One*. – 2013. – Vol. 8 (5). – P. e63499.
29. The cardioprotective effect of a statin and cilostazol combination: relationship to Akt and endothelial nitric oxide synthase activation / S. Manickavasagam, Y. Ye, Y. Lin [et al.] // *Cardiovascular Drugs Ther.* – 2007. – Vol. 21. – P. 321–330.
30. On behalf of the TASC II Working group. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II) / L. Norgren, W. R. Hiatt, J. A. Dormandy [et al.] // *J. Vasc. Surg.* – 2007. – Suppl. 1. – P. 5–67.
31. Effect of cilostazol on impaired vasodilatory response of the brachial artery to ischemia in smokers / K. Oida, K. Ebata, H. Kanehara [et al.] // *J. Atheroscler. Thromb.* – 2003. – Vol. 1. – P. 93–98.
32. Pratt C. M. Analysis of the cilostazol safety database / C. M. Pratt // *Am. J. Cardiol.* – 2001. – Vol. 87. – P. 28D–33D.
33. Effect of cilostazin 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. G. Regensteiner, J. E. Ware Jr., W. J. McCarthy [et al.] // *J. Am. Geriatr. Soc.* – 2002. – Vol. 50 (12). – P. 1939–1946.
34. Resnick K. A. Effects of cilostazol on arterial wound healing: a retrospective analysis / K. A. Resnick, I. L. Gordon // *Ann. Vasc. Surg.* – 2014. – Vol. 28, No. 6. – P. 1513–1521.
35. Case-control study on the association of upper gastrointestinal bleeding and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in Japan / C. Sakamoto, K. Sugano, S. Ota [et al.] // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* – 2006. – Vol. 62. – P. 765–772.
36. A randomized, multicentre double-blind, placebo controlled trial to evaluate the efficacy and safety of cilostazol in patients with vasospastic angina / E. S. Shin, J. H. Lee, S. Y. Yoo [et al.] // *Heart* DOI:10.1136/heartjnl-2014-305986.
37. Cilostazol for prevention of secondary stroke (CSPS 2): an aspirin-controlled, double-blind, randomized non-inferiority trial / Y. Shinohara, Y. Katayama, S. Uchiyama [et al.] // *The Lancet Neurology*. – 2010. – Vol. 8, Issue 10. – P. 959–968.
38. Soga Y. Impact of cilostazol on angiographic restenosis after balloon angioplasty for infrapopliteal artery disease in patients with critical limb ischemia / Y. Soga, O. Iida, D. Kawasaki // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Sur.* – 2012. – Vol. 44, No. 6. – P. 577–581.
39. Effects of cilostazol against the progression of carotid AMT in symptomatic ischemic stroke patients / Sung Hyuk Heo, Ji Sung Lee, Beom Joon Kim [et al.] // *J. Neurol.* – 2013. – Vol. 260, No. 1. – P. 122–130.
40. Takigawa T. Cilostazol reduced restenosis after carotid artery stenting / T. Takigawa, Y. Matsumaru, M. Hayakawa // *J. Vasc. Surg.* – 2010. – Vol. 51, No. 1. – P. 51–56.
41. Effects of cilostazol, a selective cAMP phosphodiesterase inhibitor on the contraction of vascular smooth muscle / T. Tanaka, T. Ishikawa, M. Hagiwara [et al.] // *Pharmacology*. – 1988. – Vol. 36. – P. 313–320.
42. ESC Committee for Practice Guidelines. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery disease: document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries. The Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Disease of the European Society of Cardiology (ECS) / M. Tendera, V. Abouans, M. L. Bartelink [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2011. – Vol. 32. – P. 2851–2906.
43. Cilostazol inhibits the redistribution of the action cytoskeleton and junctional proteins on the blood-brain under hypoxia/reoxygenation / H. Torii, H. Kubota, H. Ishihara, M. Suzuki // *Pharmacol. Res.* – 2007. – Vol. 55. – P. 104–110.
44. Benefit of Cilostazol in Patients with High Risk of Bleeding: Subanalysis of Cilostazol Stroke Prevention Study 2 / S. Uchiyama, Y. Shinohara, Y. Katahashi [et al.] // *Cerebrovasc. Dis.* – 2014. – Vol. 37. – P. 296–303.

Резюме

Цилостазол – антиагрегант з великими перспективами

В. Г. Лизогуб¹, Е. Г. Купчинська², А. А. Бугайцев³

¹Національний медичний університет імені О. О. Богомольця МОЗ України, Київ, Україна

²ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска» НАМН України, Київ, Україна

³АО «Київський вітамінний завод», Київ, Україна

На сьогодні у лікуванні серцево-судинних захворювань широко застосовуються антиагрегантні препарати. У статті на основі численних клінічних досліджень показана ефективність інгібітора агрегації тромбоцитів цилостазолу, який, за деякими своїми властивостями, переважає за ефективністю ацетилсаліцилову кислоту.

Унікальність цилостазолу в тому, що це єдиний препарат із доведеною ефективністю при лікуванні атеросклерозу периферійних артерій, переміжної кульгавості. Ґрунтуючись на результатах ряду рандомізованих досліджень і даних мета-аналізів наведені дані щодо його ефективності при вторинній профілактиці порушень мозкового кровотоку – інсульту і транзиторних ішемічних атак, при проведенні ендovasкулярних втручань, в тому числі стентування периферійних, брахіоцефальних, коронарних артерій. Безпечність застосування цилостазолу доведена результатами цілого ряду клінічних досліджень.

Ключові слова: серцево-судинні захворювання, антиагрегантні препарати, вторинна профілактика, цилостазол

Summary

Cilostazol – antiplatelet drug with great prospects

V.G. Lizogub¹, E.G. Kupchinska², A.A. Bugaytsev³

¹O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

²SI «National Scientific Center «M.D. Strazhesko Institute of Cardiology, NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

³Public company «Kyiv Vitamin Factory», Kyiv, Ukraine

At present, antiplatelet agents have been widely used in the treatment of cardiovascular diseases. In this article, based on the data of numerous clinical studies, the effectiveness of use of the inhibitor of platelet aggregation Cilostazol is demonstrated, a medication, which by some of its features exceeds the efficiency of acetylsalicylic acid.

The uniqueness of this drug is in the fact that this is the only drug with proven effectiveness in treatment of atherosclerosis of peripheral arteries, intermittent claudication. Based on the results of a number of randomized trials and meta-analysis data, data are presented regarding its effectiveness in secondary prevention of cerebral circulation disorders - stroke and transient ischemic attacks, during endovascular interventions, incl. stenting of peripheral, brachiocephalic, coronary arteries. The safety of the use of Cilostazol has been proved by the results of a number of clinical studies.

Key words: cardiovascular diseases, antiplatelet agents, secondary prophylaxis, Cilostazol