

## EREDETI KÖZLEMÉNY

# A cilostazol kortól és nemtől függetlenül javítja az életminőséget és az alsó végtagi funkcionális kapacitást alsó végtagi verőérbetegségben – a SHERIFF (SHort-tERm cIlostazol eFFicacy) vizsgálat új eredményei

FARKAS Katalin<sup>1,2</sup>, KOLOSSVÁRY Endre<sup>1,2</sup>, JÁRAI Zoltán<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Dél-budai Centrumkórház Szent Imre Egyetemi Oktatókórház, Angiológia

<sup>2</sup>Semmelweis Egyetem, Angiológia Tanszéki Csoport

<sup>3</sup>Dél-budai Centrumkórház Szent Imre Egyetemi Oktatókórház, Kardiológia

**ÖSSZEFOGLALÁS** – A claudicatio intermittens jelentős negatív hatással van a betegek életminőségére. A különböző revascularisatiós eljárások és a noninvazív orvosi kezelések javíthatják a betegek járását. A cilostazol I.A ajánlással rendelkezik a claudicatio intermittens kezelésére. Vizsgálatunk célja a három hónapos cilostazolkezelésnek az egészséggel kapcsolatos életminőségre és az alsó végtag funkcionális kapacitására gyakorolt hatásának értékelése a klinikai gyakorlatban, claudicatio intermittensben szenvedő nőkben (F) és férfiakban (M), valamint 65 évnél fiatalabb (Y), illetve 65 éves vagy idősebb (O) betegek körében.

A tanulmány egy multicentrikus, beavatkozással nem járó vizsgálat, amelybe 812, ambuláns kezelés alatt álló alsó végtagi verőérbetegségben (LEAD) szenvedő beteg (Fontaine II. stádium, átlagéletkor: 67,17 év, férfi/nő: 58,25/41,75%, életkor  $\geq 65$  év:  $n=506$ ) került beválasztásra, akik cilostazolkezelést kaptak (50 vagy 100 mg naponta kétszer) három hónapig. Az életminőséget az EQ-5D-3L kérdőívvel, a funkcionális kapacitást a WELCH kérdőívvel értékeltük. A fájdalommentes és maximális járástávolság, valamint a boka-kar index (ABI) mérése történt meg a vizsgálat indulásakor és a három hónapos kezelés után.

A vizsgálat befejezése után az EQ-5D index javult (kiindulási érték: F [nők]  $-0,49 \pm 0,23$ , M [férfiak]  $-0,44 \pm 0,22$ , Y [65 évnél fiatalabb]  $-0,45 \pm 0,21$ , O [ $\geq 65$  év]  $-0,47 \pm 0,23$ ; harmadik hónap:  $-0,27 \pm 0,18$ ,  $-0,25 \pm 0,18$ ,  $-0,25 \pm 0,18$ ,  $-0,26 \pm 0,18$ ;  $p < 0,0001$ ), és a WELCH-pontszám szintén szignifikánsan nőtt (kiindulási érték: F  $18 \pm 13$ , M  $20 \pm 14$ , Y  $21 \pm 14$ , O  $18 \pm 13$ ; harmadik hónap:  $31 \pm 18$ ,  $32 \pm 18$ ,  $32 \pm 19$ ,  $31 \pm 17$ ;  $p < 0,0001$ ) mind a négy betegcsoportban. Mind a fájdalommentes, mind a maximális járástávolság nőtt: F 60,94%, (medián: +50,26%), 49,57% (medián: +42,86%), M 50,22% (medián: +50%), 37,7% (medián: +33,33%), Y 54,35% (medián: +56,2%), 36,78% (medián: +42,86%), O 54,62% (medián: +50%), 46,29% (medián: +33,33%) ( $p < 0,001$ ).

Három hónapos cilostazolkezelés javította az életminőséget és az alsó végtagi funkcionális kapacitást claudicatio intermittensben szenvedő betegekben, kortól és nemtől függetlenül. A WELCH kérdőív hasznos eszköznek bizonyult a klinikai gyakorlatban a claudicatio kezelése során a járóképesség értékelésére.

**Kulcsszavak:** claudicatio intermittens, időskor, cilostazol, életminőség, WELCH kérdőív

Cilostazol improves quality of life and lower limb functional capacity in lower extremity arterial disease regardless of age and gender – new results of the SHort-tERm cIlostazol eFFicacy and quality of life (SHERIFF) study

Farkas K, Kolossvary E, Járay Z.

**Summary** – Intermittent claudication has a significant negative impact on the patients' quality of life. Revascularization procedures and noninvasive medical therapies can improve walking capacity. Cilostazol has IA recommendation for the treatment of intermittent claudication (IC). The aim of this study was to evaluate the effect of three-month cilostazol treatment on the health related quality of life and on the lower limb functional capacity in women (F) and men (M), in patients under 65 years of age (Y) and among patients 65 years of age or older (O) with intermittent claudication in the clinical practice.

The study was a multicenter, non-interventional trial, 812 lower extremity arterial disease (LEAD) patients (Fontaine II stage, mean age: 67.17 years, male/female: 58.25/41.75%, 506 patients aged  $\geq 65$  years) were enrolled, who received cilostazol (50 or 100 mg b.i.d.) for three months. Quality of life was evaluated with the EQ-5D-3L questionnaire, functional capacity with the WELCH questionnaire. Walking distances, ankle-brachial index were measured at baseline and after 3-month.

**Levelező szerző:**

Dr. Farkas Katalin,  
Szent Imre Egyetemi Oktatókórház;  
1115 Budapest, Tétényi út 12–16.  
Telefon: +36 (30) 221-0876  
E-mail: [farkask@hotmail.com](mailto:farkask@hotmail.com)

DOI: <https://doi.org/10.33668/hn.26.008>

Hypertonia és Nephrologia  
2022;26(2):61-9.

Upon conclusion of the study, the EQ-5D index improved (baseline: F [female]  $-0.49 \pm 0.23$ , M (male)  $-0.44 \pm 0.22$ , Y (age <65 years)  $-0.45 \pm 0.21$ , O (age  $\geq 65$  years)  $-0.47 \pm 0.23$ ; 3rd month:  $-0.27 \pm 0.18$ ,  $-0.25 \pm 0.18$ ,  $-0.25 \pm 0.18$ ,  $-0.26 \pm 0.18$ ; respectively,  $p < 0.0001$ ) and there was a significant increase in the WELCH score as well (baseline: F  $18 \pm 13$ , M  $20 \pm 14$ , Y  $21 \pm 14$ , O  $18 \pm 13$ ; 3<sup>rd</sup> month:  $31 \pm 18$ ,  $32 \pm 18$ ,  $32 \pm 19$ ,  $31 \pm 17$ ; respectively,  $p < 0.0001$ ). Both pain-free and maximal walking distance increased: F 60.94%, (median: +50.26%), 49.57%, (median: + 42.86%), M 50.22%, (median: +50%), 37.7%, (median: + 33,33 %), Y 54,35 %, (median: + 56,2%), 36.78%, (median: +42.86%), O 54.62%, (median: +50%), 46.29% (median: +33.33%); respectively ( $p < 0.001$ ).

Three months of cilostazol treatment improved quality of life and lower limb functional capacity in claudicant patients regardless of age and gender. The WELCH questionnaire is a useful tool in clinical practice for the evaluation of intermittent claudication treatment.

**Keywords:** *intermittent claudication, elderly, cilostazol, quality of life, WELCH questionnaire*

## RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

ACC = American College of Cardiology

AHA = American Heart Association

BKI = boka-kar index

CI = claudicatio intermittens

CIL = cilostazol

CKD = krónikus vesebetegség

EQ-5D = EuroQol ötdimenziós kérdőív

HQL = egészséggel összefüggő életminőség

LEAD = alsó végtagi verőérbetegség

PROMs = (patient reported outcome measures) beteg által közölt eredménymutatók

SF36 = Short Form (36) egészségkérdőív

VASCUQOL = Vascular Quality of Life kérdőív

WELCH = Walking Estimated-Limitation by History kérdőív

WIQ = Walking Impairment Questionnaire kérdőív

## Bevezetés

Magyarországon, hasonlóan a világ más fejlett országaihoz, a szív- és érrendszeri betegségek képezik a vezető halálokat. Az alsó végtagi verőérbetegség (LEAD) az egész szervezetet érintő, generalizált atherosclerosis egyik megjelenési formája. A LEAD klinikai jelentősége az utóbbi években nőtt, mivel a betegség előfordulása az átlagpopulációban magas és növekszik (3–20%, a 70 évesnél idősebb népességben ennél magasabb értékek), több mint 200 millió embert érint világszerte (1–4).

Fowkes és munkatársai 2013-ban közzétették szisztematikus áttekintő összefoglaló tanulmányukat (34 klinikai tanulmány, 112 000 betegadat), amelyben megállapították, hogy a 2000–2010 közötti időszakban világszerte nőtt az alsó végtagi verőérszűkület előfordulási aránya. A növekedés mértéke az alacsonyan és közepesen fejlett országokban 28%, a magas fejlettségű országokban 13% volt. A növekedés különösen a magasabb életkorú népességben volt szembeötlő, 80 évesnél idősebb életkor esetén a növekedés 35% volt. A növekedés egyik hajtóerejeként a populáció öregedését jelölték meg (5). A Rotterdam vizsgálatban 55 évnél idősebb népességben (7715 beteg) az érszűkület előfordulása 19,1% volt. Míg ez az

incidenciaadat az 55–59 éves korcsoportban csak 6,6%, a 85 évesnél idősebb korcsoportban már 52% volt. A betegség-előfordulás és az életkor összefüggése sokkal inkább exponenciális, mint lineáris összefüggést mutatott (6).

Az érszűkület sokáig semmilyen panaszt nem okoz és sok esetben csak akkor kerül felismerésre, amikor a romló vérellátás következtében a járás erősen korlátozottá válik vagy a lábon nyugalmi fájdalom, nem gyógyuló seb, fekély alakul ki. Epidemiológiai adatok azt igazolták, hogy a LEAD nemcsak a tüneti, hanem a preklinikai, tünetmentes stádiumában is a cardiovascularis mortalitás és morbiditás fokozott kockázatával jár, függetlenül a többi fő cardiovascularis kockázati tényezőtől (7–9). A tünetekkel járó LEAD (claudicatio intermittens) az idősebb férfiak és nők rokkantságának és mozgásromlásának fő oka, és jelentős negatív hatással van a betegek életminőségére (10).

Időskorban a betegség felismerését számos tényező nehezíti, ezért, sajnos, nem ritka, hogy a LEAD csak a kritikus végtagischaemia stádiumában kerül felismerésre. Az idősebb populációban egyes időszothonokban végzett vizsgálatok alapján a típusos megjelenés aránya 30% körül lehet. A tünetmentes betegek számaránya magas, 30–50%. A tünetmentes esetek magas arányának egyik oka, hogy főleg az idősebb, több társ-

betegséggel rendelkező betegcsoportban gyakori az úgynevezett maszkírozott érzésküvet fennállása. Ez azt jelenti, hogy bár az érzésküvet jelen van, azonban egyéb társbetegségek vagy a mozgásszegény életmód miatt ez nem kerül felismerésre (11). Az idős egyénekben gyakori jelenség, hogy a beteg egyszerűen csak korlátozza saját aktivitását, kevesebbet vagy lassabban megy, hogy elkerülje a fájdalmat, ezért típusos claudicációról ők sem számolnak be. Az életkort jellemző kognitív hanyatlás hozzájárul a korlátozott felismeréshez.

A LEAD-betegek tüneteit, a betegség stádiumát mérhetjük a járástávolság (fájdalommentes és maximális) mérésével. E célból széles körben ajánlott a járópadlóteszt és a hatperces sétateszt. Egy másik megközelítés a különböző kérdőívek és a betegek által közölt, életminőségre, fizikai, pszichés állapotra vonatkozó eredménymutatók (patient reported outcome measures – PROMs) kidolgozása, amelyek sok területen jól tükrözik a claudikáló betegek funkcionális állapotát és az egészséggel kapcsolatos életminőséget (12).

A járóképeség – a panaszok súlyosságától függően – javítható „konzervatív kezeléssel”, illetve műtéti vagy endovasculáris revascularisatiós eljárásokkal. Revascularisatióra nem minden LEAD-beteg alkalmas, ezeknek a betegeknek is egyéb, konzervatív kezelésre van szükségük az alsó végtagok funkcionális kapacitásának javításához. A járóképeség javítható kontrollált tréningprogrammal, de ennek a terápiás módszernek a széles körű alkalmazását a korlátozott elérhetőség akadályozza (13). Világszerte, így Magyarországon is, a valóság szabta lehetőségeknek megfelelően, egyelőre többnyire csupán a kevésbé hatásos otthoni, előírással irányított fizikai tréningre van mód, ez a tény tovább növeli a gyógyszeres kezelés jelentőségét. A nemzetközi és magyar ajánlások három, evidenciákkal is rendelkező gyógyszert emelnek ki a claudicatio intermittens kezelésében, ezek a cilostazol, a naftidrofuril és a pentoxifillin. A cilostazol az egyetlen gyógyszer, amelynek I. osztályú (A evidenciaszintű) ajánlása van az IC kezelésére az ACC/AHA irányelvek szerint (14).

A cilostazol (CIL) egy foszfodiészteráz-3-gátló szer, vasodilatator és vérlemezkegátló hatású, emellett előnyös, szérumtrigliceridszint-csökkentő hatása is ismert (15). Egy Cochrane-metaanalízis szerint a CIL-kezelés hatékonysága és biztonságossága claudicatio intermittensben több tanulmányban bebizonyosodott (15 RCT, 3718 randomizált résztvevő adatai alapján, a járástávolságok értékelése szerint) (16). A járóképeség kihívást jelentő fizikai mérése helyett a PROM-ok használatáról a LEAD specifikus járóképeség értékelésére kevesebb adat áll rendelkezésre (12, 17, 18). Ez utóbbi tanulmányok az alsó végtagi funkcionális kapacitás becslésére kizárólag a WIQ kérdőívet alkalmazták, amit az egészségi állapottal összefüggő életminőség megítélésére alkalmas általános SF36, illetve az alsó végtagi verőérbetegségre specifikus VASCUQOL kérdőívek használatával egészítették ki (17, 18). Magyarországon a cilostazol 2014-ben törzskönyvezték. Egy, a munkacsoportunk által korábban publikált magyarországi, beavatkozással nem járó, hatékonysági és tolerálhatósági tanulmányban (NOCLAUD vizsgálat) 1405, Fontaine II. stádiumú beteg vett részt. A fájdalommentes és a maximális járástávolság már három hónapos kezelést követően szignifikánsan javult, emellett a hatperces járásteszt is a járástávolság szignifikáns javulását igazolta. A járástávolság javulása hasonló volt férfiakban, illetve nőkben, diabeteses vagy nem diabeteses betegekben (19).

A SHERIFF tanulmány elsődleges célja a három hónapos cilostazolkezelésnek az egészséggel összefüggő életminőségre (HQL) és az alsó végtagok funkcionális kapacitására gyakorolt hatásának értékelése volt a Fontaine II. stádiumú LEAD-betegekben (20). A WELCH-pontszám a három hónapos CIL-kezelést követően szignifikánsan nőtt, az eredmény szignifikáns korrelációt mutatott a mért járástávolságokkal (20).

## Célkitűzés

A SHERIFF tanulmány jelen elemzésének célja az volt, hogy összehasonlítsuk a három hónapos cilostazolkezelés egészséggel összefüggő életminőségre (HQL) és az alsó végtagok funkcionális kapacitására gyakorolt hatását Fontaine II. stádiumú férfi (M) és nő (F) betegekben, valamint 65 évesnél fiatalabb (Y) és 65 éves vagy idősebb (O) LEAD-betegekben. Másodlagos célkitűzések a fájdalommentes és a maximális járástávolság, a boka-kar index változásának, a CIL-kezelés tolerálhatóságának és biztonságosságának, valamint a betegek CIL-terápiával való elégedettségének értékelése három hónapos kezelést követően.

## Módszer

A tanulmány három hónapos, multicentrikus, prospektív, obszervációs, beavatkozással nem járó, nyílt klinikai vizsgálat, amely 100 vizsgálóhelyen, szakrendelőben vagy kórházi szakambulancián zajlott, belgyógyász, belgyógyász-angiológus, diabetológus és érsebész szakorvosok által. A vizsgálatot az ETT TUKEB engedélyezte (klinikai vizsgálat nyilvántartási száma: OGYÉI/13628-1/2018).

## Betegek

2018. április és 2018. június között 812 beteget vontak be a vizsgálatba, köztük 506 volt 65 éves vagy idősebb. A vizsgálatba bevont összes résztvevőtől tájékoztatást követően írásos beleegyezést szereztek. A fő beválasztási kritériumok a következők voltak: 18 évesnél idősebb férfi és nőbetegek; igazolt Fontaine II. stádiumú perifériás verőérbetegség; az életmód-változtatás nem volt elegendő a claudicációs tünetek javításához; a claudicációs panaszok miatt a beteg gyógyszeres kezelést igényelt vagy a korábbi gyógyszeres, illetve egyéb terápia hatástalansága miatt a kezelés módosítása vált szükségessé. Az előrehaladott LEAD (Fontaine III. és IV. stádium) betegek, valamint a korábban cilostazolkezelésben részesülők kizárásra kerültek. A betegek a bevonás után, a kezelőorvos döntése alapján, a napi rutinyakorlatnak megfelelően elkezdték a cilostazolkezelést, naponta kétszer alkalmazott 50 mg vagy 100 mg cilostazoladaggal.

## A betegek értékelése

A betegeket két alkalommal, a kiindulási és a harmadik hónapban értékelték, az első hónapban további opcionális vizit volt lehetséges. Beválasztáskor rögzítették a családi anamnézist és a beteg kórtörténetét, majd minden esetben fizikális vizsgálat történt. A rögzített kockázati tényezők a dohányzás, a fizikai aktivitás, a diabetes mellitus, a magas vérnyomás, a hypercholesterinaemia, a korábbi myocardialis infarctus és a

megelőző ischaemiás stroke voltak. A vérlemezkeaggregáció-gátló, lipidcsökkentő, vérnyomáscsökkentő és anti-diabetikus gyógyszereket szintén feljegyezték.

Az egészséggel összefüggő életminőséget (HQL) az EQ-5D-3L kérdőívvel mértük, amely az egészségügyi állapot standardizált mérőszáma. A kérdőívet az EuroQol Csoport fejlesztette ki annak érdekében, hogy egyszerű, általános egészségügyi mérést biztosítson az életminőség klinikai és gazdasági értékeléséhez (21).

Az alsó végtag funkcionális kapacitását a WELCH (Walking Estimated-Limitation Calculate by History) kérdőívvel értékeltük. Alkalmazása előtt *Brislin* visszafordítási módszerét alkalmaztuk az eszköz magyar változatának elkészítéséhez (22). A WELCH kérdőív a szokásos járási sebességi elemet, valamint egy empirikus és nagyon egyszerű pontozási módszert használ, így értéke egyszerűen kiszámítható számítógép nélkül (23). A WELCH kérdőívet hitelesítették a járópadlón mért járástávolsággal (24), valamint a hatperces sétatesztel is (25) claudicatio intermittensben. A kérdőívek részletes ismertetését illetően utalunk korábbi közleményünkre (26).

A másodlagos célkitűzéseket, a fájdalommentes és a maximális járástávolságot, a boka-kar indexet mindkét vizit során meghatározták. A fájdalommentes és a maximális járástávolságot standard járópadlótesztel (0 fok emelkedés, 3,2 km/h sebesség) vagy kijelölt útvonalon (20 vagy 30 m hosszú) mértük, hasonlóan a hatperces sétateszthez (a beteg a saját tempójában sétált), a vizsgálóhelyen elérhető módszertől függően. A boka-kar indexet (BKI) a Doppler-módszerrel mért szisztolés nyomásból számítottuk. A betegek elégedettségét a CIL-terápiával 0–10 pontos vizuális analóg skálán értékelték a záró

vizit során. A vizuális analóg skála (VAS) egy pszichometrikus válasz skála, amely a szubjektív jellemzők vagy hozzáállás mérésére szolgál. A betegek elégedettségüket 0–10 pontos skálán értéklik, a végükön rögzített 10 cm-es vonalon. A 0 azt jelenti, hogy nem elégedett, a 10 azt jelenti, hogy nagyon elégedett. A nemkívánatos eseményeket minden viziten rögzítették. A vizitek során végzett vizsgálatokat az 1. táblázat tartalmazza.

## Statistikai értékelés

Az összegyűjtött adatok analízisét, az EU-GCP/ICH szabványoknak megfelelően, független statisztikai centrum végezte. Általánosságban valamennyi – rendszerezetten gyűjtött – adat összesítésre került leíró statisztikai módszerekkel, legtöbbször táblázatos formában. A vizsgálat hatékonyságának értékelésekor az intention-to-treat (kezelési szándék) elvet érvényesítettük, azaz arra kerestük a választ, hogy tudjuk a kezelés valós hatásait becsülni. A hatékonyság szempontjából minden olyan beteget értékeltünk, aki aláírta a beteg-beleegyező nyilatkozatot, megfelelt a bevonási kritériumoknak és nem sértett meg egyetlen kizárási feltételt sem. Az összehasonlító statisztikai elemzéssel a vizsgált paraméterek változása hatékonyan elvégezhető. A beválasztási, illetve záró vizit két hipotézisvizsgálatnak alávethető mintát szolgáltat, minden esetben arra keresünk választ, hogy az adott tulajdonság szignifikánsan változik vagy a betegenkénti változás átlaga szignifikánsan eltér a nullától. A SHERIFF vizsgálat hipotéziseinek ellenőrzésére Wilcoxon-féle előjeles rangpróbát használtunk, ami a t-próba nemparametrikus megfelelője, amelyet nemnormális eloszlású változók esetén érdemes alkalmazni. Előnye még, hogy sokkal

### 1. táblázat. A viziteken végzett vizsgálatok

Vizitek	Beválasztás	Opcionális vizit*	Záró vizit
A vizit időzítése	1. nap	1. hónap	3. hónap
A vizsgálat dátuma	X	X	X
Betegtájékoztató és beteg-beleegyező nyilatkozatok megléte	X		
Beválasztási kritériumoknak való megfelelés	X		
Demográfiai adatok	X		
Anamnesztikus adatok	X		
Életmód	X		X
Társbetegségek	X		
Rendelői vérnyomás és pulzus	X	X	X
Boka-kar index (BKI)	X		X
Járástávolság rögzítése (járópadlóteszt vagy hatperces séta teszt eredménye alapján)	X		X
EQ-5D teszt	X		X
WELCH teszt	X		X
Beteg elégedettsége a NOCLAUD terápiával (0–10 pontos vizuális analóg skála)			X
Aktuálisan szedett gyógyszerek	X		X
Nemkívánatos események, feltételezhető gyógyszer mellékhatások, speciális szituációk		X	X

robusztusabb, mivel a t-próbához kevésbé hajlamos torzított eredményt mutatni az outlierok miatt. (Ha a mintánk tartalmaz egy olyan adatpontot, ami messze van az átlagtól – távolabb, mint kétszórásnyira –, akkor az ronthatja a t-próba eredményeit.) A Wilcoxon-féle előjeles rangpróbával egyik esetben (kétminta változat) azt a nullhipotézist ellenőriztük, miszerint a két minta ugyanabból a populációból származik vagy (egyminta esetében) az adott paraméter változása zérus. A statisztikai következtetésben azt a változást tekintettük szignifikánsnak, ahol az adott próba p-értéke kisebb, mint 0,0001. Értelemszerűen a nullhipotézis elvetése a terápia hatékonyságát bizonyítja.

## Eredmények

A teljes populáció, illetve a férfiak és nők, valamint a 65 évnél fiatalabb, illetve idősebb betegcsoportok alapadatait és jellemzőit a 2. és 3. táblázat mutatja. Az egészséggel kapcsolatos életminőség három hónapos cilostazolkezelés után javult, ez megfigyelhető volt az EQ-5D kérdőív minden dimenziójában (4. táblázat), és ezt az EQ-5D index változása is bizonyította (kiindulási érték: összes beteg  $-0,46 \pm 0,22$ , F (nők)  $-0,49 \pm 0,23$ , M (férfiak)  $-0,44 \pm 0,22$ , Y (65 évnél fiatalabb)  $-0,45 \pm 0,21$ , O ( $\geq 65$  év)  $-0,47 \pm 0,23$ ; harmadik hónap: összes beteg  $-0,26 \pm 0,18$ , F  $-0,27 \pm 0,18$ , M  $-0,25 \pm 0,18$ , Y  $-0,25 \pm 0,18$ , O  $-0,26 \pm 0,18$ ;

$p < 0,0001$ ) (1. ábra). Szignifikáns különbség volt a férfiak és nők kiindulási és három hónapos EQ-5D index értékében ( $p < 0,005$ ). A WELCH-pontszám változása megerősítette az alsó végtag funkcionális kapacitásának jelentős javulását (kiindulási érték: összes beteg  $19 \pm 14$ , F  $18 \pm 13$ , M  $20 \pm 14$ , Y  $21 \pm 14$ , O  $18 \pm 13$ ; harmadik hónap: összes beteg  $31 \pm 18$ , F  $31 \pm 18$ , M  $32 \pm 18$ , Y  $32 \pm 19$ , O  $31 \pm 17$ ;  $p < 0,0001$ ) (2. ábra). A járástávolságot 136 (16,7%) beteg esetében járópadlón, egyébként a beteg saját sétatempójában mértük. Mind a fájdalommentes, mind a maximális járástávolság szignifikánsan javult: összes beteg 54,52% (medián: 53,85%) és 42,5% (medián: 34,68%); F 60,94%, (medián: +50,26%) és 49,57%, (medián: +42,86%), M 50,22%, (medián: +50%) és 37,7%, (medián: +33,33%), Y 54,35%, (medián: +56,2%) és 36,78%, (medián: +42,86%), O 54,62%, (medián: +50%) és 46,29%, (medián: +33,33%), ( $p < 0,001$ ). A fájdalommentes járástávolság átlagosan 219 m-ről 337 m-re, a maximális járástávolság a 384 m-ről 547 m-re nőtt, az abszolút értékeket a 3. ábra mutatja. Három hónapos CIL-kezelés után a boka-kar index  $0,73 \pm 0,16$ -ról  $0,79 \pm 0,15$ -ra nőtt ( $p < 0,0001$ ), a vizsgált csoportok között nem volt különbség. A CIL-kezeléssel való elégedettségére vonatkozó 0–10 pontos vizuális analóg skála (VAS) a záró vizit során az elégedettség nagy előfordulását mutatta, az 1–4 közötti értékeket az alanyok kevesebb mint 2%-a választotta (4. ábra).

2. táblázat. A vizsgálatban részt vevő betegek jellemzői, férfiak-nők

Jellemzők	Összes beteg (N=812)	Férfiak (N=473)*	Nők (N=339)*	p**
Kor (év)	67,17 $\pm$ 8,845	66,75 $\pm$ 8,43	67,76 $\pm$ 9,373	p $\geq$ 0,05
Dohányzás, jelenleg (%)	33,25	34,67	31,27	p $\geq$ 0,05
Dohányzás a kórelőzményben (%)	29,68	34,67	22,71	p $\geq$ 0,05
Hypertonia (%)	82,14	82,66	81,42	p $\geq$ 0,05
Diabetes mellitus (%)	39,16	38,05	40,71	p $\geq$ 0,05
Dyslipidaemia (%)	57,27	56,66	58,11	p $\geq$ 0,05p
Agyérbetegség (%)	13,55	11,42	16,52	p <0,05
Korábbi AMI (%)	5,91	6,34	5,31	p $\geq$ 0,05
LEAD a családban (%)	36,45	35,31	38,05	p $\geq$ 0,05
Vesebetegség (%)	6,4	4,23	9,44	p < 0,05
Fizikai aktivitás (%)				
Könnyű	62	58,8	66,67	p <0,05
1-2 óra/hét	0,14	16,3	11,21	p $\geq$ 0,05
>3 óra/hét	17,2	9,9	3,54	p <0,05
Vérlemezkegátló kezelés (%)	66,35	67,86	64,3	p $\geq$ 0,05
Lipidcsökkentő kezelés (%)	66,88	66,39	67,55	p $\geq$ 0,05
ACE-gátló/ARB kezelés (%)	71,43	71,67	71,09	p $\geq$ 0,05

\*12 beteg esetében hiányzott az információ a diabetesre vonatkozóan.

\*\*p a nők a férfiakhoz képest.

## 3. táblázat. A vizsgálatban részt vevő betegek jellemzői 65 év alatt és 65 éves kortól

Jellemzők	Összes beteg (N=812)	Kor<65 év (N=306)*	Kor≥65 év (N=506)*	p**
Kor (év)	67,17±8,845	58,32±4,972	72,53±5,867	–
Férfi/nő (%)	58,25/41,75	61,44/38,56	56,32/43,68	p ≥0,05
Dohányzás, jelenleg (%)	33,25	41,00	28,90	p <0,05
Dohányzás a kórelőzményben (%)	29,68	28,00	30,60	p ≥0,05
Hypertonia (%)	82,14	74,84	86,56	p <0,05
Diabetes mellitus (%)	39,16	33,99	42,29	p <0,05
Dyslipidaemia (%)	57,27	53,92	59,29	p ≥0,05
Agyérbetegség (%)	13,55	10,46	15,41	p ≥0,05
Korábbi AMI (%)	5,91	4,90	6,52	p ≥0,05
LEAD a családban (%)	36,45	38,56	35,18	p ≥0,05
Vesebetegség (%)	6,4	5,23	7,12	p <0,05
Fizikai aktivitás (%)				
Könnyű	62	57,52	64,8	p <0,05
1-2 óra/hét	0,14	19,28	11,1	p ≥0,05
>3 óra/hét	17,2	9,48	5,9	p <0,05
Vérlemezkegátló kezelés (%)	66,35	65,03	67,19	p ≥0,05
Lipidcsökkentő kezelés (%)	66,88	64,7	68,2	p ≥0,05
ACE-gátló/ARB kezelés (%)	71,43	64,70	75,5	p <0,05

\*12 beteg esetében hiányzott az információ a diabetesre vonatkozóan.

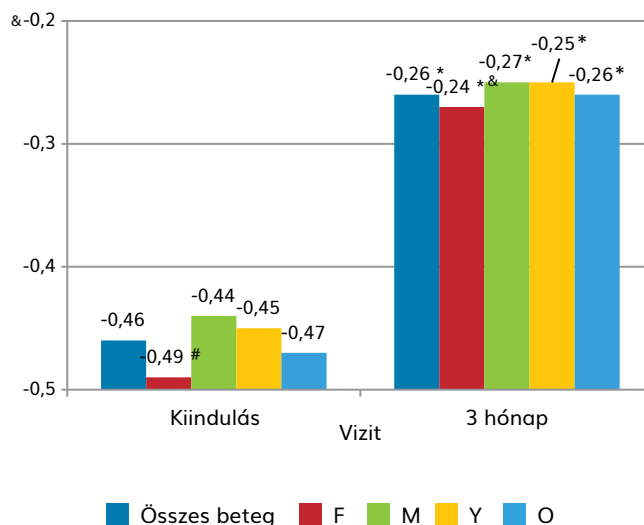
\*\*p a 65 éves vagy idősebb betegek a 65 évnél fiatalabb betegekhez képest.

## 4. táblázat. EQ-5D kérdőívben problémát jelzők aránya a beválasztáskor és a harmadik hónapos viziten

EQ-5D dimeziók	Beválasztás	Harmadik hónap
<b>Mozgékonyág</b>		
Nincs probléma	5,0%	31,3%
Némi/súlyos probléma*	95%	66,5%
<b>Önellátás</b>		
Nincs probléma	52,8%	75,7%
Némi/súlyos probléma*	47,2%	21,7%
<b>Szokásos tevékenységek</b>		
Nincs probléma	34,1%	62,6%
Némi/súlyos probléma*	65,9%	35,3%
<b>Fájdalom/rossz közérzet</b>		
Nincs probléma	15,2%	53,3%
Némi/súlyos probléma*	84,8%	44,5%
<b>Szorongás/lehangoltság</b>		
Nincs probléma	41,3%	69,9%
Némi/súlyos probléma*	58,7%	26,7%

\*Az elemzéskor a „némi problémám van” és „súlyos problémám van” kategóriákat összevontuk.

## 1. ábra. Az EQ-5D index változása



\*p<0,001 a kiindulási értékhez képest.

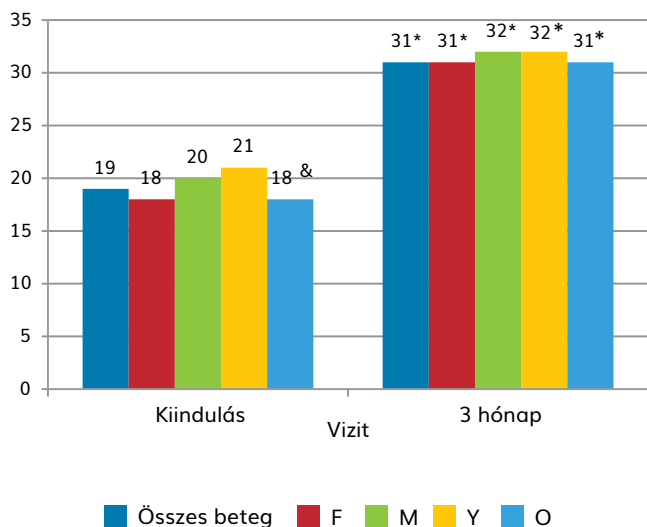
#p = 0,0013 a férfiakhoz képest.

\*p = 0,00395 a férfiakhoz képest.

F = nőbetegek; M = férfibetegek;

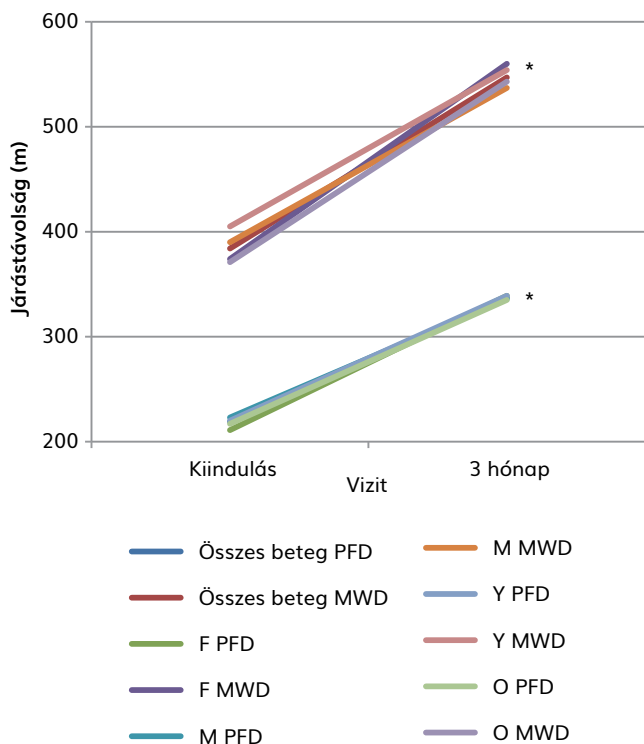
Y = életkor <65 év; O = életkor ≥65 év.

2. ábra. A WELCH-pontérték változása



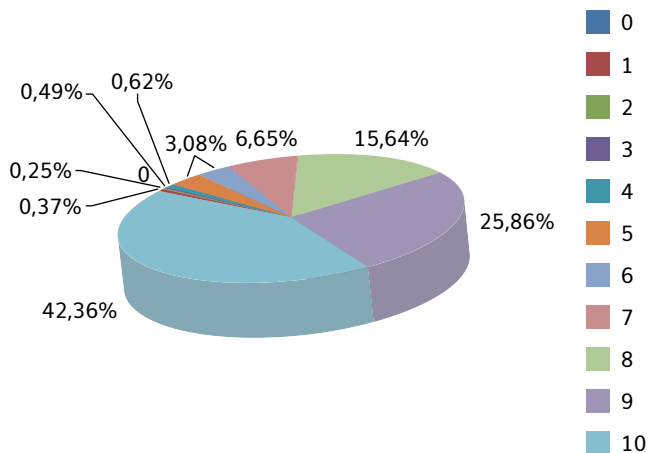
\*p<0,001 a kiindulási értékhez képest.  
 &p = 0,0205 a 65 év alatti csoporthoz képest.  
 F = nőbetegek; M = férfi betegek;  
 Y = életkor <65 év; O = életkor ≥65 év.

3. ábra. A fájdalommentes és maximális járástávolság változása



\*p<0,001 a kiindulási értékhez képest minden csoportban.  
 F = nőbetegek; M = férfi betegek;  
 Y = életkor <65 év; O = életkor ≥65 év.  
 PFD = fájdalommentes járástávolság;  
 MWD = maximális járástávolság

4. ábra. Betegelégedettség a záró viziten



A betegek egy 0–10-ig terjedő skálán jelölték az elégedettségüket a terápiával kapcsolatban, 0 jelenti az elégedetlenséget, 10 pedig a teljesen elégedettet.

### Megbeszélés

Vizsgálatunk több mint 800, claudicatio intermittensben szenvedő beteg megfigyelése során igazolta, hogy három hónapos cilostazolkezelés javítja az életminőséget és az alsó végtagi funkcionális kapacitást; a javulás férfiakban és nőkben, fiatalabb és idősebb betegekben egyaránt kimutatható volt.

A fájdalommentes és a maximális járástávolságot standard járópadlőtesztrel vagy kijelölt útvonalon megfigyelt járással mértük. A három hónapos CIL-kezelés után szignifikáns javulást tapasztaltunk ezekben a fizikai paraméterekben, és a hatás nagysága jó összhangban volt a korábbi publikációk eredményeivel (16). Hasonlóképpen, a BKI vizsgálatunkban megfigyelt mérsékelt növekedés összhangban volt más közlemények adataival, mind a növekedés ténye, mind a változás mértéke tekintetében (16). A CIL-kezelés egyik fontos szempontja, hogy nemkívánatos események csak 10 betegnél fordultak elő (leggyakrabban átmeneti fejfájás), a kezelés felfüggesztésére mindössze egy beteg esetében került sor (lábdagadás miatt). Ezek az eredmények a korábbi tanulmányok következetes reprodukciójának tekinthetők (14), és megegyeznek a NOCLAUD vizsgálat korábbi tapasztalataival is (19). A CIL-kezelés kiemelkedő hatékonyságát és jó tolerálhatóságát a betegek VAS-skála alapján mért elégedettsége is igazolta.

A SHERIFF vizsgálatban Magyarországon először alkalmaztunk PROM-alapú értékelést claudicatio intermittens cilostazolkezelése során (20). A korábbi tanulmányokkal ellentétben az EQ-5D-3L használatát választottuk a HQL becslésére, és a WELCH-tesztet, amely egy LEAD-specifikus eszköz az alsó végtagi funkcionális kapacitás mérésére. Ez utóbbi viszonylag új lehetőség a klinikai gyakorlatban (23). Observációs vizsgálatunkban az EQ-5D-3L kérdőív felhasználásával a mindennapi klinikai gyakorlatban több mint 800 LEAD-betegben meg tudtuk mérni a HQL-t. A jelentős javulást a kérdőív minden dimenziójában megfigyeltük. A járóképesség romlása és a végtagfájdalom hatással van az egészségi állapot más dimenzióira is, például az önellátásra, a szokásos tevékenységekre és a szorongásra/depresszióra. A kezelés jótékony hatását statisztikailag igazoltuk az EQ-5D index változásával.

Az EQ-5D index kisebb volt nőkben, mint férfiakban. Az észlelt különbséget magyarázhatja az a tény, hogy a nők csoportjában szignifikánsan nagyobb arányban fordult elő agyérbetegség és krónikus vesebetegség (CKD). Az agyérbetegség esetében elsősorban a stroke vonatkozásában ismert, hogy a maradványtünetekkel arányosan jelentős negatív hatással van a HQL-re (27, 28). Egy 171 beteg MR-felvételeit is értékelő vizsgálatban ugyanakkor az agyi kisérbetegség, ezen belül a lacunaris infarctusok hatása is igazolható volt a betegek életminőségére (29). A CKD a betegség minden stádiumában rontja az életminőséget (30), ez az összefüggés egy japán vizsgálatban az EQ-5D kérdőív alkalmazásával is igazolható volt (31). Az EQ-5D index javulásának mértéke a cilostazolkezelés során nem különbözött a két nemből.

A fiatalabb (65 év alatti) és idősebb korcsoport esetében nem találtunk szignifikáns különbséget az EQ-5D indexben, bár az életminőség fokozatos csökkenése a kor előrehaladtával ismert (32). Az időskori életminőségcsökkenés legerősebb elemei mindkét nemből a mozgékonyág és a fájdalom (33), egyúttal ez a két tényező befolyásolja a legnagyobb mértékben a claudicatio intermittensben szenvedő betegek életminőségét is. Eredményeink alapján a LEAD-betegek életminőségét ez a két paraméter jelentősebb mértékben befolyásolja, mint a kor, és ez magyarázhatja a fiatalabb és idősebb betegek hasonlóan csökkent életminőségét. A három hónapos cilostazolkezelést követően az EQ-5D index mindkét korcsoportban szignifikánsan javult. A cilostazol az értágító és vérlemezkeaggregáció-gátló hatása révén javítja a járóképességet és csökkenti a végtagi fájdalmat, az önellátás javulása segíti a betegeket a szokásos tevékenységek elvégzésében és csökkenti a szorongást, mindezen hatások az életminőség javulását eredményezik.

A közelmúltban megalkotott WELCH kérdőívet nemrégiben javasolták új, egyszerű és könnyen alkalmazható eszközként a claudicatio intermittensben szenvedő betegek járóképességének felmérésére. A WELCH kérdőívet már több nyelven validálták (24, 34), Magyarországon a SHERIFF vizsgálatban alkalmaztuk először (20). A WELCH-pontszám a három hónapos CIL-kezelést követően szignifikánsan nőtt, az eredmény szignifikáns korrelációt mutatott a mért járástávolságokkal, az erre vonatkozó részletes adatokat illetően utalunk a vizsgálat korábbi publikációjára (20). A WELCH kérdőív alapján mért járóképesség az idősebb betegekben kisebb volt, de a WELCH kérdőívvel mért javulás mértéke nem különbözött a vizsgált betegcsoportokban, idősebb betegekben is jelentős javulás volt igazolható. Eredményeink azt mutatják, hogy a CIL-kezelés hatása a járóképességre egyszerűen kiértékelhető a WELCH kérdőív segítségével a klinikai gyakorlatban, ahol a járástávolság mérése gyakran akadályokba ütközik. Idős betegekben a mozgásszegény életmód, a terhelés hiánya miatt a LEAD felismerése gyakran csak a betegség súlyos stádiumában (nyugalmi fájdalom, gangraena) történik meg. Eredményeink megerősítik, hogy az egyszerűen használható WELCH kérdőív segítséget nyújthat az idős betegekben kialakuló LEAD korai felismerésében, mivel a fájdalom jelenléte nélkül is, a járási sebesség alapján igazolhatja a járóképesség romlását. Az időben megkezdett szisztémás prevenciók kezelése és az alsó végtagi artériás keringés javítása csökkentheti a súlyosabb stádiumok, a kritikus végtagischaemia kialakulásának kockázatát.

## Összefoglalás

Jelen vizsgálat célja az életminőség és a funkcionális kapacitás vizsgálata volt claudicatio intermittensben szenvedő nőkben és férfiakban, valamint 65 évnél fiatalabb, illetve 65 éves vagy idősebb betegek körében. Három hónapos cilostazolkezelés szignifikánsan javította az EQ-5D-3L kérdőívvel mért életminőséget és az alsó végtagi funkcionális kapacitást, a javulás mértéke azonos volt kortól és nemtől függetlenül. A kezelés során a mellékhatások előfordulása ritkán korlátozta a szer alkalmazását, súlyos mellékhatás, vérzés nem volt. A claudicatio kezelése során a WELCH kérdőív hasznos eszköznek bizonyult a klinikai gyakorlatban a járóképesség értékelésére.

## Limitációk

Tanulmányunk nem randomizált vizsgálat volt, hanem 100 központban szerzett, „való világ” adatokon alapuló obszervációs vizsgálat. A betegcsoportok alapadatai több tényezőben is különbséget mutattak, amelyek befolyásolhatták a kapott eredményeket. Az egymást követő betegeknek a vizsgálatba történő beválasztása nem tette szükségessé olyan alanyok dokumentálását, akik nem adták beleegyezésüket a részvételhez. Ugyanakkor a különböző központokban toborzott betegek száma kiegyensúlyozott volt, ennek alapján nem feltételezhető, hogy egy adott központ hatása szignifikáns. Mindazonáltal nem zárható ki a szelekció bizonyos fokú torzulása.

## Köszönetnyilvánítás

Köszönetet mondunk a statisztikai munkáért *Jánosi Istvánnak* és *Párkányi Dénesnek*.

Köszönet illeti a SHERIFF vizsgálatban részt vett szakorvosokat: *Ambrusics Anna, Asefa Abebe, Bakonyi Géza, Balogh Gábor, Barta László, Benedek Zsolt, Benkő László, Bognár János, Botos Aranka, Brasnyó Pál, Cserényi László, Cseri István, Dobai Attila, Farkas Klára, Fűzi Árpád, Gál István, Gáll András, Gellért Gábor, Giesecke Annamária, Gombos Zita, Gödri Imola, Guba László Áron, Hamza Eszter, Hajdú László, Hájer Gyula, István Miklós, Jakab Lajos, Jancsó Gábor, Kabáczy Miklós, Kecskés István, Király László, Kiséry Csaba, Kiss Julianna, Kiszely Ildikó, Kocsi Anikó, Kocsis Ildikó, Kozlovszky Bertalan, Kovács László Roland, Kósa Éva, Krasznai Attila, Kun Éva, Lovas László, Luthár András, Marton Éva, Mátyus Áron, Ménesi Rudolf, Mikola József, Mogyorósi József, Mousbeh Yousef, Murányi Anikó, Nagy András, Nagy Árpád, Nagy György, Németh Ákos, Németh József, Nouri Salam, Oroszlán Zsolt, Paizer Ildikó, Páll István, Pál Zsuzsa, Pusztai Ferenc, Raskó Endre, Rémán Gyöngyvér Éva, Rokszin Tibor, Sahin-Tóth Gábor, Sarkadi László, Sebő Nóra, Szabó Géza, Szakács Piroska Veronika, Szentesi Szabolcs, Széll András, Szí Vince, Takács Emerencia, Takács Tibor, Teknős Dániel, Tidir Antal, Úny Zsuzsanna, Varga Eszter, Vass Andrea, Vértes András, Végh Edit, Végh Tibor, Vidróczki Erzsébet, Vizsy László, Zöld Attila.*

A közlemény megjelenését az *Egis Gyógyszergyár Zrt.* támogatta. A közleményben szereplő adatok és információk a szerzők nézetét tükrözik. Bármely említett termék alkalmazásakor az érvényes alkalmazási előírás az irányadó.



## Irodalom

1. Criqui MH, Fronek A, Barrett-Connor E, et al. The prevalence of peripheral arterial disease in a defined population. *Circulation* 1985;71:510-15. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.71.3.510>
2. Fowkes FG, Rudan D, Rudan I, et al. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis. *Lancet* 2013;382:1329-40. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61249-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61249-0)
3. Selvin E, Erlinger TP. Prevalence of and risk factors for peripheral arterial disease in the United States: results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999–2000. *Circulation* 2004;110:738-43. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000137913.26087.F0>
4. Sigvant B, Wiberg-Hedman K, Bergqvist D, et al. A population-based study of peripheral arterial disease prevalence with special focus on critical limb ischemia and sex differences. *J Vasc Surg* 2007;45:1185-91. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2007.02.004>
5. Fowkes FG, Rudan D, Rudan I, et al. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis. *Lancet* 2013;382(9901):1329-40. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61249-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61249-0)
6. Meijer WT, Grobbee DE, Hunink MG, et al. Determinants of peripheral arterial disease in the elderly: the Rotterdam study. *Archives of Internal Medicine* 2000;160(19):2934-8. <https://doi.org/10.1001/archinte.160.19.2934>
7. Diehm C, Lange S, Darius H, et al. Association of low ankle brachial index with high mortality in primary care. *Eur Heart J* 2006;27:1743-9. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehl092>
8. Byrne CD, Smith FB, Lee AJ, Fowkes FG. Low Ankle-brachial pressure index predicts increased risk of cardiovascular disease independent of the metabolic syndrome and conventional cardiovascular risk factors in the Edinburgh Artery Study. *Diabetes Care* 2006;29:637-42. <https://doi.org/10.2337/diacare.29.03.06.dc05-1637>
9. Meisinger C, Heid IM, Löwel H, et al; Kora Study Group. Association of ankle-brachial index and plaques in the carotid and femoral arteries with cardiovascular events and total mortality in a population-based study with 13 years of follow-up. *Eur Heart J* 2006;27:2580-87. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehl228>
10. Regensteiner JG, Hiatt WR, Coll JR, et al. The impact of peripheral arterial disease on health-related quality of life in the Peripheral Arterial Disease Awareness, Risk, and Treatment: New Resources for Survival (PARTNERS) Program. *Vasc Med* 2008;13:15-24. <https://doi.org/10.1177/1358863X07084911>
11. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO). The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J* 2018;39(9):763-816. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx095>
12. Conijn AP, Jens S, Terwee CB, et al. Assessing the quality of available patient reported outcome measures for intermittent claudication: a systematic review using the COSMIN checklist. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2015;49:316-34. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2014.12.002>
13. McDermott MM. Functional impairment in peripheral artery disease and how to improve it in 2013. *Curr Cardiol Rep* 2013;15:347. <https://doi.org/10.1007/s11886-013-0347-5>
14. Gerhard-Herman MD, Gornik HL, Barrett C, et al. 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. *Circulation* 2017;135:e726-e779. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000502>
15. National Library of Medicine <https://bit.ly/3Kuciey>
16. Bedenis R, Stewart M, Cleanthis M, et al. Cilostazol for intermittent claudication. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2014;10:Cd003748. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003748.pub4>
17. Regensteiner JG, Ware JE, Jr, McCarthy WJ, et al. 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* 2002;50:1939-46. <https://doi.org/10.1046/j.1532-5415.2002.50604.x>
18. Thompson PD, Zimet R, Forbes WP, 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* 2002;90:1314-9. [https://doi.org/10.1016/S0002-9149\(02\)02869-2](https://doi.org/10.1016/S0002-9149(02)02869-2)
19. Farkas K, Járjai Z, Kolossváry E. Cilostazol is effective and safe option for the treatment of intermittent claudication. Results of the NOCLAUD study. *Orv Hetil* 2017;158:123-8. <https://doi.org/10.1556/650.2017.30660>
20. Farkas K, Kolossváry E, Járjai Z. Simple assessment of quality of life and lower limb functional capacity during cilostazol treatment. Results of the SHort-tERm cIlostazol eFFicacy and quality of life (SHERIFF) study. *Vasa* 2020;9:235-42. <https://doi.org/10.1024/0301-1526/a000845>
21. EuroQol Group. EuroQol – a new facility for the measurement of health – related quality of life. *Health Policy* 1990;16:199-208. [https://doi.org/10.1016/0168-8510\(90\)90421-9](https://doi.org/10.1016/0168-8510(90)90421-9)
22. Brislin RW. Back-translation for cross-cultural research. *J Cross Cult Psychol* 1970;1:187-16. <https://doi.org/10.1177/135910457000100301>
23. Ouedraogo N, Chanut M, Aubourg M, et al. Development and evaluation of the Walking Estimated. Limitation Calculated by History questionnaire in patients with claudication. *J Vasc Surg* 2013;58:981-8. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2013.03.039>
24. Abraham P, Godet R, Harbournier M, et al. External validation of the „walking estimated limitation calculated by history” (WELCH) questionnaire in patients with claudication. *Eur J VascEndovasc Surg* 2014;47:319-25. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2013.11.010>
25. Tew GA, Nawaz S, Humphreys L, et al. Validation of the English version of the Walking Estimated-Limitation Calculated by History (WELCH) questionnaire in patients with intermittent claudication. *Vasc Med* 2014;19:27-32. <https://doi.org/10.1177/1358863X14250870>
26. Farkas K, Kolossváry E, Járjai Z. A cilostazol diabeteses betegekben is javítja az életminőséget és az also végtagi funkcionális kapacitást. *Orv Hetil* 2020;161(38):1637-45. PMID: 32924968. <https://doi.org/10.1556/650.2020.31969>
27. Ramos-Lima MJM, Brasileiro IC, Lima TL, Braga-Neto P. Quality of life after stroke: impact of clinical and sociodemographic factors. *Clinics (Sao Paulo)*. 2018;73:e418. <https://doi.org/10.6061/clinics/2017/e418>
28. Rasmussen RS, Østergaard A, Kjær P, Skeris A, Skou C, Christoffersen J, Seest LS, Poulsen MB, Rønholdt F, Overgaard K. Stroke rehabilitation at home before and after discharge reduced disability and improved quality of life: a randomised controlled trial. *Clin Rehabil* 2016;30(3):225-36. <https://doi.org/10.1177/0269215515575165>
29. Fernando J, Brown RB, Edwards H, et al. Individual markers of cerebral small vessel disease and domain-specific quality of life deficits. *Brain Behav* 2021;11(5):e02106. <https://doi.org/10.1002/brb3.2106>
30. Hussien H, Apetrii M, Covic A. Health-related quality of life in patients with chronic kidney disease. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2021;21(1):43-54. <https://doi.org/10.1080/14737167.2021.1854091>
31. Tajima R, Kondo M, Kai H, Saito C, Okada M, Takahashi H, Doi M, Tsuruoka S, Yamagata K. Measurement of health-related quality of life in patients with chronic kidney disease in Japan with EuroQol (EQ-5D). *Clin Exp Nephrol* 2010;14(4):340-8. <https://doi.org/10.1007/s10157-010-0304-1>
32. König HH, Heider D, Lehnert T, Riedel-Heller SG, Angermeyer MC, Matschinger H, Vilagut G, Bruffaerts R, Haro JM, de Girolamo G, de Graaf R, Kovess V, Alonso J; ESEMeD/MHEDEA 2000 investigators. Health status of the advanced elderly in six European countries: results from a representative survey using EQ-5D and SF-12. *Health Qual Life Outcomes*. 2010;8:143. <https://doi.org/10.1186/1477-7525-8-143>
33. Mangen MJ, Bolkenbaas M, Huijts SM, et al. Quality of life in community-dwelling Dutch elderly measured by EQ-5D-3L. *Health Qual Life Outcomes*. 2017;15(1):3. <https://doi.org/10.1186/s12955-016-0577-5>
34. Cucato GG, Correia Mde A, Farah BQ, et al. Validation of a Brazilian Portuguese Version of the Walking Estimated-Limitation Calculated by History (WELCH). *Arq Bras Cardiol* 2016;106:49-55. <https://doi.org/10.5935/abc.20160004>