

A cilostazol hatékony és biztonságos lehetőség a claudicatio intermittens kezelésére

A NOCLAUD vizsgálat eredményei

Farkas Katalin dr.¹ ■ Járai Zoltán dr.² ■ Kolossváry Endre dr.¹

Szent Imre Egyetemi Oktató Kórház, ¹Angiológia, ²Kardiológia, Budapest

A perifériás verőérbetegség gyakori megjelenési formája a claudicatio intermittens, amely jelentősen rontja a betegek életminőségét. A cilostazol 2014-ben került Magyarországon forgalomba. A vizsgálat célkitűzése a cilostazol hatékonyságának és biztonságosságának értékelése volt claudicatio intermittensben szenvedő betegekben. A multicentrikus, beavatkozással nem járó vizsgálatba 1405 beteg került bevételezésre, akik hat hónapig cilostazolkezelést kaptak. A vizsgálatot befejező 1331 betegből 674 beteg adatai kerültek hatékonysági elemzésre. A fájdalommentes és abszolút járástávolság, valamint a hatperces sétateszt szignifikánsan nőtt a harmadik hónapra (78,65%, 65,23%, 56,09%; $p < 0,0001$), és további növekedés volt megfigyelhető a hat hónapos kezelést követően (129,74%, 107,2%, 80,38%; $p < 0,0001$). Mellékhatás a betegek 7,26%-ában fordult elő. A leggyakoribb mellékhatások a fejfájás, hasmenés, szédülés, tachycardia és palpitatio voltak. A cilostazolkezelés leállítására 24 beteg (1,7%) esetében került sor mellékhatás miatt. A hat hónapos cilostazolkezelés szignifikánsan növelte a claudicatio intermittensben szenvedő betegek járástávolságát, jelentős biztonságossági probléma nélkül. *Orv. Hetil.*, 2017, 158(4), 123–128.

Kulcsszavak: perifériás verőérbetegség, cilostazol, claudicatio intermittens

Cilostazol is effective and safe option for the treatment of intermittent claudication

Results of the NOCLAUD study

Intermittent claudication can seriously impair the patients' quality of life. Cilostazol was registered in Hungary in 2014. This study aimed to evaluate the efficacy and safety of cilostazol in patients with intermittent claudication. 1405 patients were enrolled to the 6 months, multicenter, non-interventional trial. From the 1331 patients, who completed the study, the data of 674 patients were subjected to efficacy analysis. Pain free and maximal walking distance and the 6 minute walking test improved significantly at 3 months (78.65%, 65.23%, 56.09%; respectively, $p < 0.001$), and a further increase was observed after 6 months treatment (129.74%, 107.2, 80.38% respectively, $p < 0.001$). Adverse events occurred in 7.26% of the patients. The most frequent adverse events were headache, diarrhea, dizziness, tachycardia or palpitation. 24 patients (1.7%) stopped cilostazol treatment because of side effects. 6 month cilostazol treatment significantly increased the walking distance in patients with intermittent claudication, without important safety problems.

Keywords: peripheral arterial disease, cilostazol, intermittent claudication

Farkas, K., Járai, Z., Kolossváry, E. [Cilostazol is effective and safe option for the treatment of intermittent claudication. Results of the NOCLAUD study]. *Orv. Hetil.*, 2017, 158(4), 123–128.

(Beérkezett: 2016. november 6.; elfogadva: 2016. december 9.)

Rövidítések

BKI = boka/kar index; CI = claudicatio intermittens; IA ajánlás = első osztályú ajánlás A evidenciaszinttel; PAD = perifériás verőérbetegség

Magyarországon, hasonlóan a világ más fejlett országaihoz, a szív- és érrendszeri betegségek képezik a vezető halálokat. A perifériás verőérbetegség (peripheral arterial disease – PAD) az egész szervezetet érintő, generalizált atherosclerosis egyik megjelenési formája. 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. A járás korlátozottsága önmagában is komoly panaszokat, a hétköznapi feladatok ellátásának akadályát jelenti, így jelentős életminőség-romlást okoz, súlyos esetben a végtag elvesztéséhez, amputációhoz vezet [1, 2]. Emellett az alsó végtagi claudicatio tünetek a keringési betegségekhez köthető, valamint a bármely okból bekövetkező halálozás független kockázatának tekinthetők [3]. A PAD előfordulása világszerte nő, ezért korai felismerése és kezelése fontos tényezője lehet a cardiovascularis prevenciónak [4].

A claudicatio intermittens (CI) alapja a terheléssel létrehozott ischaemia egy adott izomcsoportban, amely fáradtságot, diszkomfort érzést, fájdalmat eredményez. Nyugalomban a vérellátás helyreáll, a panaszok oldódnak. Az elzáródás helyének megfelelően típusos tünetek jelentkeznek; az arteria iliaca szűkülete vagy elzáródása a csípőben, a farizomzatban és a combban, esetleg a lábszárizomzatban okoz fájdalmat, az arteria femoralis és arteria poplitea érintettsége többnyire a lábszárizomzat fájdalmát eredményezi. A PAD stádiumának meghatározására Magyarországon a Fontaine-beosztás használatos (1. táblázat).

A perifériás verőérbetegség diagnózisa egyszerűen felállítható a boka/kar index meghatározásával [5, 6]. A boka/kar index (BKI) a boka magasságában, illetve a felkaron mért szisztolés vérnyomás hányadosa. A nyomás meghatározására folyamatos hullámú Doppler-készülék használata ajánlott. A BKI normálértéke fekvő helyzetű betegben 1,0–1,3, kórosnak tekintjük, ha az index $\leq 0,9$. A BKI értékének csökkenése korrelációt mutat a betegség progressziójával, illetve klinikai stádiumaival. A BKI szenzitivitása és specificitása a PAD megállapítására igen magas, meghaladja a 90%-ot. A járástávolság objektív megállapítására és a terápiás válasz lemérésére a járópadló-terheléses teszt ajánlott, amelyet rögzített protokoll szerint kell végezni [7]. A járópadló-terheléses teszt során rögzíteni kell a fájdalommentes és maximális (abszolút) járástávolságot, a panaszok oldaliságát, a panaszok által érintett izomcsoportot (glutealis, comb stb.), a teljes járási időt, valamint a terhelést limitáló panaszt. Irodalmi adatok szerint, amennyiben a járópadló-terheléses teszt – a beteg társbetegsége, kora vagy a meg-

felelő tárgyi vagy személyi feltételek hiánya miatt – nem kivitelezhető, helyette alternatívaként a hatperces séta-teszt is elégséges információval szolgálhat a betegek mindennapi funkcionális járásteljesítményéről és annak változásáról [8].

A Fontaine II. stádiumú PAD-betegek járástávolsága növelhető életmódváltással (dohányzás elhagyása), ellenőrzött járásgyakorlat, gyógyszeres kezelés és rekonstrukciós beavatkozás (műtét vagy endovascularis kezelés) révén. Rekonstrukciós beavatkozásra a betegeknek mindössze 15–30%-a alkalmas, ezért a kezelésben fontos szerep jut a konzervatív terápiának. A PAD-betegek kezelésének bizonyítottan hatékony módja a rendszeres, kontrollált fizikai tréning, amelynek következtében csökkennek a claudicatio panaszok, javul a járás sebessége, nő a panasz nélkül megtehető távolság [9, 10]. A legnagyobb javulás a járásképeségben akkor várható, ha legalább heti három alkalommal, egy-egy alkalommal több mint 30 percig tartó, a maximális fájdalmat megközelítő tréninget legalább hat hónapon át végzi a beteg. 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 [11].

A cilostazol egy foszfodieszteráz-3-gátló szer, vasodilatator és vérlemezkegátló hatású, amely korábbi vizsgálatok alapján a placebohoz képest növeli a járástávolságot (+ 40–60%, 12–24 hetes utánkötés során) [12]. Hatása dóziszfüggő, 2 × 100 mg adagban hatásosabb, mint 2 × 50 mg adagban, ezért a javasolt adagja naponta 2 × 100 mg. Szívelégtelenségben nem adható. A nemzetközi ajánlásokban egyedül a cilostazol rendelkezik IA ajánlással a claudicatio intermittens kezelésére. A cilostazol 1986-ban Japánban, 1999-ben az Amerikai Egyesült Államokban, 2000-ben az Európai Unióban törzskönyvezték. Magyarországon a cilostazol 2014-ben törzskönyvezték, így hazai tapasztalat eddig nem áll rendelkezésre. Fontosnak tartottuk tehát, hogy az Egis

1. táblázat | A PAD Fontaine-stádiumbeosztása

Stádium	Klinikai állapot
I.	Panaszmentes
IIa	Enyhe CI (DT>200 m)
IIb	Középsúlyos (DT: 50–200 m)
	Súlyos (DT<50 m)
III.	Nyugalmi fájdalom
IV.	Ulcus/gangraena

CI = claudicatio intermittens, DT = maximális járástávolság; PAD = perifériás verőérbetegség.

Gyógyszergyár Zrt. saját cilostazol hatóanyagtartalmú készítményének (Noclaud® 50 mg, 100 mg tabletta) hatékonyságáról és tolerálhatóságáról pontos adatokat szerezzünk hazai perifériás verőérbetegek bevonásával és megfigyelésével.

Célkitűzés

A beavatkozással nem járó, prospektív vizsgálat elsődleges célkitűzése a cilostazolkezelés (2 × 50–100 mg) hatékonyságának értékelése volt a napi terápiás gyakorlatban. A másodlagos célkitűzések közé tartozott a boka/kar index változásának értékelése hat hónapos gyógyszeres kezelést követően, illetve a kezelés tolerálhatóságának értékelése.

Módszer

A tanulmány hat hónapos, többközpontú, prospektív, obszervációs, beavatkozással nem járó, nyílt klinikai vizsgálat eredményeit dolgozza fel. A vizsgálatokat 150 vizsgálóhelyen, szakrendelőben vagy kórházi szakambulancián dolgozó belgyógyász angiológusok és érsebészek végezték. A megfigyelésre a perifériás verőérbetegek rutin szakorvosi gondozásának keretében került sor, amelynek során a kezelőorvos sem újabb kiegészítő vizsgálatot vagy terápiát nem alkalmazott a tanulmány érdekében, sem az eyebeekben is szükséges orvosi vizitek száma nem változott. A terápia megválasztása a tanulmányba való bevonás előtt és kizárólag a kezelőorvos szakmai döntésének eredményeképpen történt. A tervezett betegszám 1500 volt. A vizsgálat megfelelő etikai, ETT-TUKEB (46139-3/2014/EKU[453-2014.]) és hatósági OGYI-engedéllyel (OGYI/35616-6/2014) rendelkezett.

A vizsgálatban Fontaine II. stádiumú perifériás verőérbetegségben szenvedő betegek vettek részt, akik a claudicatiós panaszok miatt gyógyszeres, illetve egyéb kezelést igényeltek, vagy akiknél a korábbi gyógyszeres, illetve egyéb terápia hatástalansága miatt a kezelés módosítása vált szükségessé. A beválasztási és kizárási kritériumokat a 2. táblázat tartalmazza.

A beteg beválasztását követően az első viziten rögzítésre került a kórelőzmény, a cardiovascularis kockázati tényezők fennállása, a korábbi és aktuális gyógyszeres kezelés. Ezt követően egy (opcionális), három, illetve hat hónap múlva került sor kontrollvizsgálatra. A viziteken végzett vizsgálatokat a 3. táblázat tartalmazza.

A boka/kar index vizsgálat folyamatos hullámú Doppler-készülékkel és vérnyomásmérővel történt, a beteg fekvő helyzetében, 10 perc pihenést követően. A BKI kiszámolása során egy-egy végtagon, a boka magasságában mért nyomások közül a nagyobbbat osztottuk a két kar közül a magasabb szisztolés nyomásértékkel. A járópadlótesztet a vizsgálati protokoll mellékletében leírt, valamelyik standard protokoll szerint történt, a vizsgálóhelyen szokott rendszer szerint. A hatperces sétateszt során

2. táblázat | Beválasztási és kizárási kritériumok

Beválasztási kritériumok
18 év fölötti, férfi vagy nő, együttműködő, ambuláns betegek.
Igazolt perifériás verőérbetegség, Fontaine II. stádium:
– BKI ≤ 0,85 vagy
– korábbi érrekonstrukciós beavatkozás a kórelőzményben.
A claudicatiós panaszok miatt gyógyszeres kezelés vagy terápiamódosítás indokolt.
A beteg írásbeli és szóbeli tájékoztatásban részesült, és aláírta a beleegyező nyilatkozatot.
Kizárási kritériumok
Fontaine III. vagy IV. stádiumú perifériás verőérbetegség.
Szívéletgtelenség.
A cilostazol, naftidrofuril és pentoxifillin érvényben lévő alkalmazási előírata szerinti kontraindikációk.

3. táblázat | A viziteken rögzített adatok

Vizit száma: Vizsgálat időpontja:	Első Első nap	Második* Első hónap	Harmadik Harmadik hónap	Negyedik Hatodik hónap
Betegtájékoztató és beleegyező nyilatkozat	X			
Anamnesztikus adatok	X			
Kockázati tényezők	X			
Járópadlóteszt vagy hatperces sétateszt	X		X	X
Boka/kar index (BKI)	X			X
EKG	X			
Vérnyomás, pulzus	X	X	X	X
Nemkívánatos események		X	X	X
Korábbi gyógyszerelés	X			
Aktuális gyógyszerelés	X	X	X	X

*Opcionális, a kezelőorvos megítélésétől függően.

azt a távolságot mértük, amit az egyén hat perc alatt képes megtenni, kemény, vízszintes felületen. Az egyén számára a cél, hogy minél nagyobb távolságot tudjon tenni a megadott idő alatt. Az egyén maga határozta meg a járás tempóját és lehetősége volt szünetet is tartani, amennyiben szükséges, miközben a kijelölt útvonalon sétált. A tesztet egészségügyi asszisztens ellenőrzésével végezték.

A betegpopuláció jellemzésekor a folyamatos változókat átlag ± szórás, a kategorikus változókat százalékos formában tüntettük fel. A cilostazolkezelés során tapasztalt változások statisztikai összehasonlító elemzésekor a szignifikancia meghatározására a Wilcoxon-féle előjeles rangszám-próbát használtuk. A statisztika elemzést az SPSS 21, illetve STATA 12 programcsomag használatával végeztük.

Eredmények

Valamennyi klinikai adat statisztikai analízisének összegzését és értékelését független statisztikai centrum végezte. A vizsgálat 2014. szeptember és 2015. december között zajlott Magyarországon 1405 beteg bevonásával, akiknek az adatai alapján történt a biztonságosság értékelése. A vizsgálat befejezésekor a betegek száma 1331 volt, közülük 674 olyan beteg, akik megfeleltek a bevonási feltételeknek, a kizárási kritériumoknak, és náluk az első és negyedik viziten is megtörtént a járástávolság vizsgálata valamelyik, a protokollban előírt módszerrel. A hatékonysági elemzésben ezeknek a betegeknek az adatai kerültek feldolgozásra. A betegek legfontosabb jellemzőit az 4. táblázat tartalmazza.

A cilostazol dózisa a kezelés indulásakor a betegek 89,2%-ában napi 200 mg volt. A negyedik vizitre a betegek 92,9%-ában alkalmazták a napi 200 mg-os dózist. Az egyéb releváns gyógyszeres kezelés változását az 5. táblázat tartalmazza.

A kezdeti szisztolés és diasztolés vérnyomás átlagértéke 142,3/83,77 Hgmm volt, amely a negyedik vizitre 137,69/82,42 Hgmm-re (4,6/1,4 Hgmm-rel) csökkent. A szisztolés és diasztolés vérnyomás szignifikánsan csökkent a harmadik vizitre a kiindulási értékhez visz-

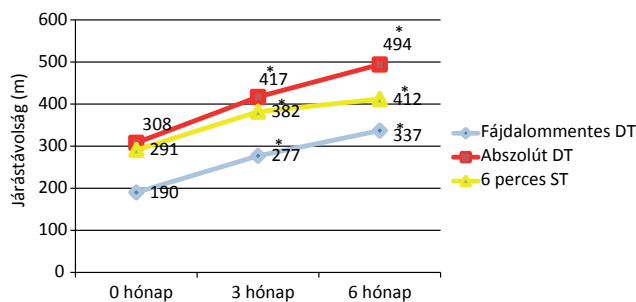
4. táblázat | A vizsgálatban részt vevő betegpopuláció jellemzői (N = 674)

Jellemző	Érték
Kor (év)	65,95 ± 8,79
Férfi/nő (%)	67,7/32,3
BMI (kg/m ²)	27,07 ± 4,15
Dohányzás (%)	42,7
Hypertonia (%)	75,4
Diabetes mellitus (%)	28,6
Dyslipidaemia (%)	55,3
Agyérbetegség (%)	15,1
Szívbetegség (%)	17,1
PAD a családban (%)	15,6
Fontaine IIa/IIb (%)	38,4/61,6

PAD = perifériás verőérbetegség.

5. táblázat | Cardiovascularis rizikót csökkentő gyógyszeres kezelés változása a vizsgálat során

Gyógyszer	Első vizit előtt	Negyedik vizitnél
ACE-gátló (%)	70,7	72,4
ARB (%)	15,0	15,5
Statin (%)	67,8	78,0
Egyéb lipidcsökkentő kezelés (%)	3,3	2,7
TAG (%)	76,4	83,5
Antikoaguláns (%)	1,8	1,5



1. ábra | A fájdalommentes, abszolút járástávolság és hatperces sétateszt változása a vizitek során (méterben kifejezve)

*p<0,0001 a kiindulási értékhez viszonyítva; DT = járástávolság; ST = sétateszt

nyítva (p<0,0001, illetve p = 0,0001), a negyedik viziten ehhez képest további változás nem volt. Az első viziten a pulzus átlagértéke 76,94/perc volt, amely a negyedik vizitre 76,44/percre csökkent, szignifikáns változás nem volt.

A dohányzó betegek aránya 42,7%-ról 35,8%-ra csökkent a hat hónapos kezelés végén.

A fájdalommentes és abszolút járástávolság, valamint a hatperces sétateszt szignifikánsan növekedett a három hónapos vizitre (78,65%, 65,23%, 56,09%, p<0,001), és hat hónaponál további növekedés volt tapasztalható (129,74%, 107,2%, 80,38%, p<0,0001) (1. ábra). A járástávolság javulása hasonló volt férfiakban, illetve nőkben, diabeteses, illetve nem diabeteses betegekben.

A boka/kar index mindkét alsó végtagon szignifikánsan nagyobb volt a hat hónapos viziten a kiindulási értékhez viszonyítva: bal oldal 0,71 ± 0,19-ről 0,77 ± 0,19-ra, jobb oldal 0,70 ± 0,18-ről 0,76 ± 0,18-ra (p<0,0001).

A vizsgálatba bevont 1405 beteg közül 102 esetében (7,26%) regisztráltak összesen 154 nemkívánatos eseményt. 24 beteg (1,7%) függesztette fel a cilostazol szedését mellékhatás miatt. Súlyos adverz esemény nem volt. A leggyakrabban előforduló mellékhatások a 6. táblázatban láthatók.

6. táblázat | A vizsgálat során előfordult leggyakoribb mellékhatások

Mellékhatás típusa	Előfordulás
Fejfájás	34 (2,4%)
Hasmenés	18 (1,3%)
Szédülés	18 (1,3%)
Tachycardia	12 (0,9%)
Palpitatio	9 (0,6%)
Viszketés	7 (0,5%)
Kiütés	4 (0,3%)
Betegség progressiója	4 (0,3%)
Felső hasi fájdalom	3 (0,2%)

Megbeszélés

A claudicatio intermittensben szenvedő PAD-betegek cilostazolkezelésére vonatkozó vizsgálatunk a legnagyobb betegszámú hazai prospektív adatgyűjtésen alapszik. A cilostazol hatékonysága a claudicatio intermittens kezelésében ismert, ezt korábbi kisebb esetszámú, placebo-kontrollált, prospektív vizsgálatok igazolták [12, 13]. Hasonló eredményeket közölt a 2014-ben megjelent Cochrane Database-analízis is, amelyben 15 kettős vak, kontrollált cilostazol tanulmány eredményeit összegezték. A vizsgálatokban összesen 3718 beteg vett részt, a cilostazolkezelés időtartama a különböző vizsgálatokban 6–26 hét volt [14]. Vizsgálatunk eredményei igazolták, hogy a cilostazol szignifikánsan növeli a Fontaine II. stádiumú PAD-betegek járástávolságát. Hatékonysága azonosnak bizonyult férfiakban és nőkben, diabéteses és nem diabéteses betegekben. A hat hónapos megfigyelés során igazolódtott, hogy a 2×100 mg napi dózisban alkalmazott cilostazolkezelés három hónap után még további előnyös hatással rendelkezik, a járástávolság a hat hónapos vizitek során további növekedést mutatott.

A hat hónapos kezelés során a boka/kar index (BKI) szignifikáns javulását is igazoltuk. A BKI változását kevés tanulmányban vizsgálták, egy vizsgálatban hasonló javulást találtak [15], másik két vizsgálatban a BKI csökkent vagy nem változott [14]. A hat hónapos kezelés során észlelt javulásban a cilostazol ismert vasodilatator és érfa-li pleiotrop hatása szerepet játszhat.

A kezelés során megfigyelt vérnyomáscsökkenés összefügghet a cilostazol hatásmechanizmusával, de valószínű, hogy a szokásosnál gyakoribb orvosi ellenőrzés miatt a vérnyomáscsökkentők adherenciája is javulhatott. A rendszeres orvos/beteg találkozás szerepet játszhatott a dohányzás csökkenésében is.

A cilostazolkezelés egyik kulcskérdése a biztonságosság és tolerálhatóság. 2013-ban az Európai Gyógyszer Ügynökség (EMA) a cilostazol használatát korlátozó ajánlást tett közzé, mivel egyes európai országokban a cardiovascularis események gyakoribb előfordulását regisztrálták cilostazolkezelés mellett. Adatbányászat [16], illetve prospektív regiszteradatok [17] alapján a cilostazolkezelés nem növeli a cardiovascularis események előfordulását, illetve a halálozást. Vizsgálatunkban az EMA-ajánlásnak megfelelően kialakított alkalmazási előirat ellenjavallatait figyelembe vett cilostazolkezelés biztonságosnak bizonyult az 1405 beválasztott, hat hónapig kezelt beteg megfigyelése során. A leggyakoribb mellékhatások az irodalmi adatokkal megegyezően a fejfájás, hasmenés, szédülés, tachycardia vagy palpitatio voltak, előfordulásuk ritkább volt. Súlyos mellékhatás, vérzés nem volt. Mellékhatások miatt mindössze 24 beteg (1,7%) függesztette fel a cilostazol szedését.

Limitációk

A vizsgálat beavatkozással nem járó típusából adódóan a hatékonysági paraméterek a betegek egy részében nem voltak értékelhetőek, de a betegszám és a kezelés hossza így is jelentősnek mondható a korábbi vizsgálatokhoz képest. A megfigyelés során észlelt jelentős járástávolságnövekedést befolyásolhatta a cardiovascularis kimenetelt befolyásoló egyéb kezelések alkalmazása. A vizsgálat során csökkent a dohányzó betegek aránya, nőtt a statin- és vérlemezkegátló kezelést kapó betegek aránya, emellett javult a betegek átlagvérnyomása is. Mindezek az előnyös változások kismértékben hozzájárulhattak a betegek járástávolságának növekedéséhez.

Következtetés

Jelen vizsgálat célja a magyar tapasztalatok gyűjtése volt a cilostazol bevezetését követően. Eredményeink alátámasztják, hogy a cilostazol hatékony a járástávolság növelésére claudicatio intermittensben szenvedő betegekben. A fájdalommentes és a maximális járástávolság is jelentősen javult, emellett a hatperces járasteszt is a járástávolság szignifikáns javulását igazolta. A kezelés során a mellékhatások előfordulása ritkán korlátozta a gyógyszer alkalmazását, súlyos mellékhatás, vérzés nem volt.

Eredményeink alapján elmondható, hogy az alkalmazási előiratban foglalt indikációk és ellenjavallatok betartása esetén a cilostazol hatékony és biztonságos terápiás lehetőség a Fontaine II. stádiumú perifériás verőérbetegség kezelésében.

Anyagi támogatás: A vizsgálat az Egis Gyógyszergyár Zrt. anyagi támogatásával valósult meg.

Szerzői munkamegosztás: F. K.: A vizsgálati protokoll kidolgozása, a kézirat megszövegezése. K. E.: Statisztikai elemzések, a kézirat megszövegezése. J. Z.: A kézirat megszövegezése. A közlemény végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekeltségek: A szerzőknek nincs érdekeltisége.

Irodalom

- [1] Hirsch, A. T., Haskal, Z. J., Hertzer, N. R., et al.: ACC/AHA 2005 guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): executive summary a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines. (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease):

- Endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter-Society Consensus; and Vascular Disease Foundation. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2006, 47(6), 1239–1312.
- [2] *Rooke, T. W., Hirsch, A. T., Misra, S., et al.*: 2011 ACCF/AHA Focused Update of the Guideline for the Management of patients with peripheral artery disease (Updating the 2005 Guideline). A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2011, 58(19), 2020–2045.
- [3] *Morris, D. R., Rodriguez, A. J., Moxon, J. V., et al.*: Association of lower extremity performance with cardiovascular and all-cause mortality in patients with peripheral artery disease: a systematic review and meta-analysis. *J. Am. Heart Assoc.*, 2014, 3(4), pii: e001105.
- [4] *Fowkes, F. G., 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), 1329–1340.
- [5] *Aboyans, V., Criqui, M. H., Abraham, P., et al.*: Measurement and interpretation of the ankle-brachial index, a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, 2012, 126(24), 2890–2909.
- [6] *Norgren, L., Hiatt, W. R., Dormandy, J. A., et al., on behalf of the TASC II Working Group*: Inter-society consensus for the management of peripheral arterial disease (TASC II). *J. Vasc. Surg.*, 2007, 45(1 Suppl.), S5–S67.
- [7] *Degischer, S., Labs, K. H., Aschwanden, M., et al.*: Reproducibility of constant-load treadmill testing with various treadmill protocols and predictability of treadmill test results in patients with intermittent claudication. *J. Vasc. Surg.*, 2002, 36(1), 83–88.
- [8] *Montgomery, P. S., Gardner, A. W.*: The clinical utility of a six-minute walk test in peripheral arterial occlusive disease patients. *J. Am. Geriatr. Soc.*, 1998, 46(6), 706–711.
- [9] *Gardner, A. W., Katzell, L. I., Sorkin, J. D., et al.*: Exercise rehabilitation improves functional outcomes and peripheral circulation in patients with intermittent claudication: a randomized controlled trial. *J. Am. Geriatr. Soc.*, 2001, 49(6), 755–762.
- [10] *Leng, G. C., Fowler, B., Ernst, E.*: Exercise for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2000, (2), CD000990.
- [11] *Tendera, M., Aboyans, V., Bartelink, M. L., et al.*: ESC guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: 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 Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.*, 2011, 32(22), 2851–2906.
- [12] *Mommsen, A. H., Jensen, M. B., Norager, C. B., et al.*: Drug therapy for improving walking distance in intermittent claudication: a systematic review and meta-analysis of robust randomised controlled studies. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.*, 2009, 38(4), 463–474.
- [13] *Strandness, D. E. Jr., Dalman, R. L., Panian, S., et al.*: Effect of cilostazol in patients with intermittent claudication: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Vasc. Endovascular Surg.*, 2002, 36(2), 83–91.
- [14] *Bedenis, R., Stewart, M., Cleanthis, M., et al.*: Cilostazol for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2014, (10), CD003748.
- [15] *Money, S. R., Herd, J. A., Isaacsohn, J. L., et al.*: Effect of cilostazol on walking distances in patients with intermittent claudication caused by peripheral vascular disease. *J. Vasc. Surg.*, 1998, 27(2), 267–274. Discussion 274–275.
- [16] *Leeper, N. J., Bauer-Mehren, A., Iyer, S. V., et al.*: Practice-based evidence: profiling the safety of cilostazol by text-mining of clinical notes. *PLoS ONE*, 2013, 8(5), e63499.
- [17] *Perez, P., Esteban, C., Sauquillo, J. C., et al., FRENA Investigators*: Cilostazol and outcome in outpatients with peripheral artery disease. *Thromb. Res.*, 2014, 134(2), 331–335.

(Farkas Katalin dr.,
Budapest, Tétényi út 12–16., 1115
e-mail: farkask@hotmail.com)