

บริษัท ไทยโอซูก้า จำกัด

เสนอบันทึกการบรรยายพิเศษ เรื่อง

Clinical Application in Symptomatic PAD with "Cilostazol"



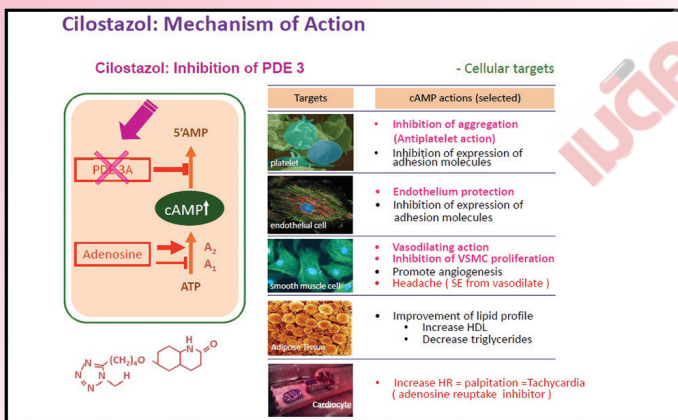
ผู้บรรยาย

พว. จารุพร ทองศิริทรัพย์

ศาสตราจารย์ แพทย์ผู้เชี่ยวชาญ ภาควิชาโรคหัวใจและหลอดเลือด โรงพยาบาลขอนแก่น

Clinical Application in Symptomatic PAD with "Cilostazol"

Cilostazol (Pletaal[®]) เป็นยาที่ออกฤทธิ์เป็น phosphodiesterase type 3 (PDE3) inhibitor ซึ่งการยับยั้งเอนไซม์นี้ส่งผลให้ cAMP ถูกสลายตัวลดลง เป็นผลให้ระดับ cAMP ภายในเซลล์เพิ่มขึ้นและมีผลในการยับยั้งการเกาะกลุ่มกันของเกล็ดเลือด (platelet aggregation) มีผลปกป้องเซลล์เยื่อผนังหลอดเลือด (endothelium) ลดการเกิดภาวะ acute thrombosis รวมถึงมีผลทำให้เกิด vasodilation ที่หลอดเลือดและมีผลยับยั้งการเจริญของ vascular smooth muscle cell (VSMC) นอกจากนี้ cilostazol ยังมีผลต่อ lipid profile โดยพบว่าเพิ่ม HDL และลด triglyceride ได้ อย่างไรก็ตาม จากฤทธิ์ที่ทำให้เกิด vasodilation ในผู้ที่รับประทานยา cilostazol บางรายจึงอาจเกิดอาการปวดศีรษะได้บ้าง รวมถึงอาจเกิด palpitation และมีอัตราการเต้นของหัวใจ (heart rate) ที่เพิ่มมากขึ้นได้



กรณีศึกษาที่ 1 ผู้ป่วยชาย อายุ 76 ปี underlying disease: TVD post-CABG, Systemic sclerosis, AF, dyslipidemia, BPH ทำ echocardiogram พบว่า EF ล่าสุดประมาณ 60% ไม่พบ clinical CHF และได้รับยาคือ aspirin, clopidogrel, apixaban

ต่อมา 2/2022 มาด้วย ischemic ulcer ที่นิ้วเท้าข้างขวา (Rt. 1st toe) ได้ทำ angioplasty at Rt. ATA-trans-collateral to plantar artery ได้รักษาแผลจนหายและทำ limit Rt. 1st DP amputation

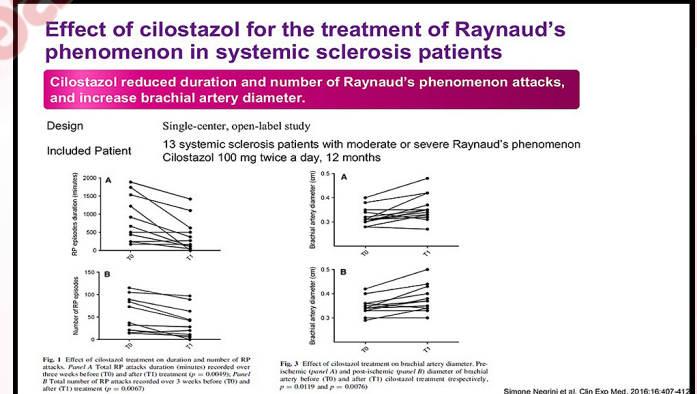
ต่อมา 3/2024 มาด้วย ischemic ulcer ที่นิ้วเท้าข้างซ้าย (Lt. 1st toe) เนื่องจากหลอดเลือดที่มีปัญหา ได้ทำ angioplasty at ATA และได้ทำ dressing wound จนแผลดีขึ้นโดยไม่ได้ทำ amputation

ต่อมา 10/2024 มาด้วยเรื่อง rest pain and cyanosis ที่นิ้วชี้เท้าข้างขวา (Rt 2nd toe) นิ้วมีสีม่วง ความปวดถูกกระตุ้นด้วยอากาศเย็น เมื่อประเมินด้วย Duplex ultrasound จึงได้ทำการรักษา Rt ATA to plantar artery without occlusion และทำการวิเคราะห์สาเหตุว่ามาจาก Raynaud's phenomenon หรือไม่ เนื่องจากช่วงเวลาดังกล่าวเป็นช่วงที่อากาศเย็น แพทย์ได้ให้การรักษาร่วมด้วย Pletaal[®] SR (100 mg) 2x1 และนัดติดตามอาการอีก 2 สัปดาห์

จากการที่ cilostazol มีฤทธิ์ขยายหลอดเลือดและกระตุ้นการสร้างหลอดเลือด หลังจากผู้ป่วยได้รับ Pletaal[®] SR ไปเป็นเวลา 2 สัปดาห์ อาการปวดตามนิ้วเท้าดีขึ้นชัดเจน ตำแหน่งนิ้วเท้าที่มีสีม่วงไม่ได้ลุกลามมากขึ้น กลายเป็น demarcation

ของ Scape ผู้ป่วยได้รับ Pletaal[®] SR ต่อ และติดตามหลังจากนั้น 12 สัปดาห์ พบว่า Scape ชัดขึ้น จึงได้ทำ debridement ที่ Scape ออก และได้ทำแผล หลังจากนั้น 2 สัปดาห์ ได้ทำการติดตามกับพบว่าหายดี และ angioplasty ที่ได้ทำไว้ก็ยังไม่เกิดการอุดตัน จึงคาดว่าอาการดังกล่าวของผู้ป่วยเกิดจาก Raynaud's phenomenon

หลักฐานเชิงประจักษ์จากการศึกษาทางคลินิกที่สนับสนุนประสิทธิภาพของ cilostazol ในการรักษา Raynaud's phenomenon ในผู้ป่วย systemic sclerosis มีการศึกษาในรูปแบบ single-center, open-label study¹ โดยได้รวบรวมผู้ป่วย systemic sclerosis ที่มีอาการของ Raynaud's phenomenon ในระดับปานกลาง ถึงรุนแรง โดยผู้ป่วยได้รับ cilostazol 100 mg วันละ 2 ครั้ง เป็นระยะเวลา 12 เดือน พบว่าหลังจากที่ผู้ป่วยได้รับ cilostazol มีระยะเวลาและจำนวนครั้งที่เกิด Raynaud's phenomenon attack ที่ทำให้เกิดการปวดลดลง และเมื่อทำการตรวจวัด brachial artery diameter ก่อนและหลังรับประทานยา พบว่า brachial artery diameter เพิ่มขึ้น อย่างไรก็ตาม การศึกษานี้ยังมีจำนวนกลุ่มตัวอย่างไม่มากนัก แต่ก็ยังแสดงถึงประโยชน์จากการใช้ cilostazol ได้

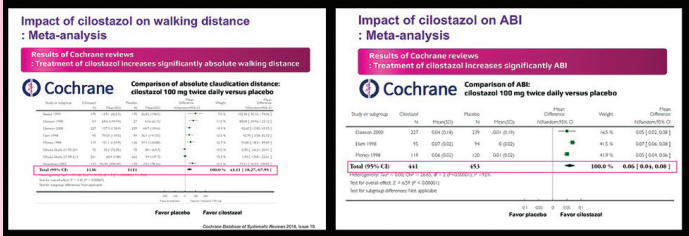


กรณีศึกษาที่ 2 ผู้ป่วยชายชาวต่างชาติ อายุ 56 ปี ประวัติมี acute right arm ischemia, post-thromboembolism เมื่อ 6 เดือนก่อน มาด้วยอาการปวดแขนและมือขวา ร่วมกับมีอาการมือและแขนอ่อนแรง มือกำไม่ได้ เป็นเวลา 1 เดือน โดยอาการปวดเป็นมาจนนอนไม่หลับ

ผลการตรวจร่างกาย มี heart rate ปกติ ไม่มีแผลที่มีมือและนิ้ว คลำชีพจรไม่ได้ ตั้งแต่ brachial artery ที่แขนขวาลงมา เมื่อทำ duplex ultrasound พบ thrombosed ที่ right subclavian artery, axillary artery, brachial artery, brachial bifurcation, proximal radial artery and ulnar artery และพบ monophasic flow ที่ right distal radial artery โดยผู้ป่วยยังขับปัสสาวะได้อ่อนแรง จึงวินิจฉัยเป็น right subclavian artery occlusion, RF 4 จึงได้ส่งทำ CT scan ผลพบ thrombosis ตั้งแต่ right subclavian artery (just distal to vertebral artery ostium), axillary artery, brachial artery, radial artery, ulnar artery

หลังจากนั้นระหว่างที่รอทำการผ่าตัด 2 สัปดาห์ แพทย์ให้การรักษาร่วมด้วย aspirin 81 mg 1x1, atorvastatin 40 mg 1x1, Pletaal[®] SR 100 mg 2x1 และยาแก้ปวด โดยหลังจากได้รับยา 2 สัปดาห์ พบว่าอาการ rest pain ดีขึ้น สามารถนอนหลับได้ เนื่องจากผู้ป่วยต้องการผ่าตัดเช่นเดิม แพทย์จึงได้ทำ open surgical trans-brachial artery thrombectomy และทำ balloon angioplasty right subclavian artery หลังผ่าตัดผู้ป่วยอาการดีขึ้นมาก แพทย์พิจารณาให้ผู้ป่วยรับประทาน Pletaal[®] ร่วมกับ aspirin และ anticoagulant ต่อไป

ได้มีการรวบรวมประโยชน์จากการใช้ cilostazol ในรูปแบบการวิเคราะห์หัตถการ จาก Cochrane review² ในเรื่องของ walking distance และ ABI (Ankle-Brachial Index) ที่ใช้ตรวจสอบโรคหลอดเลือดแดงตีตันที่แขนหรือขา ซึ่งผลการวิเคราะห์พบว่า cilostazol 100 mg 2 ครั้ง/วัน สามารถช่วยเพิ่ม walking distance และ ABI ให้ดีขึ้นได้อย่างมีนัยสำคัญ เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก นอกจากนี้ยังมีการศึกษาในรูปแบบการวิเคราะห์หัตถการที่พบว่าการใช้ cilostazol สามารถลดความเสี่ยงของการเกิด restenosis และ target lesion revascularization หลังจากทำ endovascular treatment เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม โดยไม่มีอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง³



ด้วยเหตุนี้จึงมีการบรรจุการใช้ cilostazol ในแนวทางการรักษา leg symptoms ในผู้ที่มี chronic symptomatic PAD โดยในวารสาร Circulation ที่ตีพิมพ์ในปี ค.ศ.2024⁴ ได้แนะนำการใช้ cilostazol เพื่อช่วยให้ leg symptoms ดีขึ้น และช่วยเพิ่ม walking distance โดยมีระดับคำแนะนำและหลักฐานอยู่ในระดับ 1A รวมถึงแนะนำให้ใช้ cilostazol ในผู้ป่วย PAD เพื่อลดภาวะ restenosis หลังจากทำ endovascular therapy กรณี femoropopliteal disease และมีข้อควรระวังการใช้โดยแนะนำให้หลีกเลี่ยงการใช้ cilostazol ในผู้ป่วย PAD ที่มีภาวะ congestive heart failure ร่วมด้วย เนื่องจากอาจทำให้เกิดอาการแย่ลง จึงต้องซักประวัติผู้ป่วยให้แน่ชัดก่อนเริ่มใช้ยา

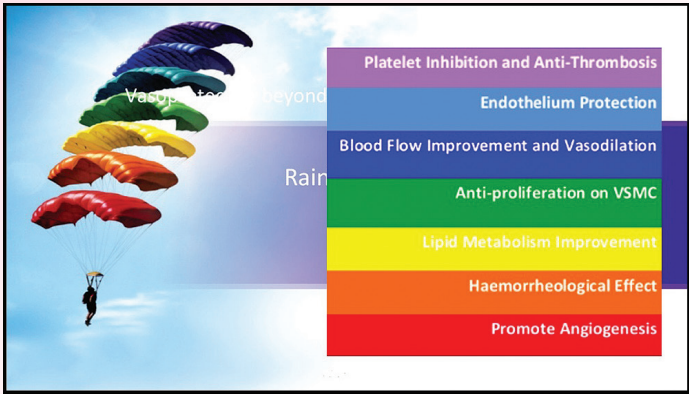
5.7. Medications for Leg Symptoms in Chronic Symptomatic PAD		
Recommendations for Medications for Leg Symptoms in Chronic Symptomatic PAD		
Referenced studies that support the recommendations are summarized in the Online Data Supplement.		
COR	LOE	Recommendations
Cilostazol		
1	A	1. In patients with claudication, cilostazol is recommended to improve leg symptoms and increase walking distance. ^{4,5}
2b	B-R	2. In patients with PAD, cilostazol may be useful to reduce restenosis after endovascular therapy for femoropopliteal disease. ⁶⁻⁷
3: Harm	C-LD	3. In patients with PAD and congestive heart failure of any severity, cilostazol should not be administered. ⁸⁻¹⁰
Pentoxifylline		
3: No Benefit	B-R	4. In patients with chronic symptomatic PAD, pentoxifylline is not recommended for treatment of claudication. ^{11,12}
Chelation Therapy		
3: No Benefit	B-R	5. In patients with chronic symptomatic PAD, chelation therapy is not recommended for treatment of claudication. ¹³

สำหรับ Clinical Practice Guidelines on the Management of Asymptomatic Lower Limb Peripheral Arterial Disease and Intermittent Claudication โดย European Society for Vascular Surgery (ESVS) ปี ค.ศ.2024⁴ ได้กล่าวถึงการใช้ cilostazol ในผู้ที่มี lifestyle limiting intermittent claudication ร่วมกับการทำ exercise therapy ได้ เพื่อช่วยเพิ่ม walking distance โดยระดับคำแนะนำจัดอยู่ใน Class IIa, Level A และยังมีกรกล่าวถึงการเพิ่ม cilostazol ขนาด 200 mg เข้าไปยัง standard antithrombotic regimen เปรียบเทียบกับ standard antithrombotic regimen เพียงอย่างเดียว สามารถช่วยเพิ่ม primary patency (OR 2.28, 95%CI: 1.77-2.94) และสามารถลดความเสี่ยงของ target lesion revascularization (OR 0.37, 95%CI: 0.26-0.52) และ major amputation (OR 0.15, 95%CI: 0.04-0.62) หลังจาก revascularization ใน femoropopliteal disease ได้อีกด้วย

European Society of Cardiology หรือ ESC guideline ปี ค.ศ.2024⁶ ได้มีการกล่าวถึง Cochrane analysis ว่าการใช้ cilostazol 100 mg วันละ 2 ครั้ง สามารถเพิ่ม mean walking distance ได้ร้อยละ 76 และใน Rutherford's Vascular Surgery and Endovascular Therapy 10th edition⁷ ก็ได้มีการกล่าวถึง Cochrane review เช่นเดียวกันว่าการใช้ cilostazol หลังการทำ endovascular intervention สามารถลดอัตราการเกิด restenosis และ re-occlusions ได้ เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้ใช้ cilostazol โดยผู้ที่จะได้รับประโยชน์จากยา ได้แก่ กลุ่มที่มีปัญหาเรื่อง claudication อยู่เดิม และมีการทำ endovascular treatment

โดยสรุป Pletaal[®] หรือ cilostazol จัดว่าเป็นยาที่มี rainbow effect กล่าวคือ มีประโยชน์ต่างๆ ถึง 7 ด้าน ได้แก่

- Platelet inhibition and anti-thrombosis: ฤทธิ์ต้านเกล็ดเลือดและป้องกัน acute thrombosis ที่อาจเกิดขึ้นหลังผ่าตัด
- Endothelium protection: ฤทธิ์ปกป้องเซลล์เยื่อบุผนังหลอดเลือด หลังการทำ endovascular intervention จึงลดการเกิด thrombosis
- Blood flow improvement and vasodilation: ช่วยเพิ่มการไหลเวียนเลือดจากการขยายของหลอดเลือด
- Anti-proliferation on VSMC: เชื่อว่าน่าจะมีผลลด neointimal hyperplasia ได้
- Lipid metabolism improvement
- Haemorrhological effect
- Promote angiogenesis: กระตุ้นการสร้างหลอดเลือดใหม่



ในส่วนของการประสมการณ์การใช้ยา cilostazol ทางคลินิก พบว่าผู้ป่วยที่เริ่มใช้ยาที่ขนาด 200 mg/day หรือ 2 เม็ด บางรายจะเกิดผลข้างเคียงคือ มีอาการปวดศีรษะ (ประมาณร้อยละ 10 ของผู้ป่วย) เมื่อทำการลดขนาดยาเหลือ 1 เม็ด และเพิ่มขนาดเข้าไปเป็น 2 เม็ด ภายใน 1-2 สัปดาห์ พบว่าผู้ป่วยทนต่อยาได้ดี กรณีที่ผู้ป่วยมีการใช้ยา dual anti-thrombotic drugs หากผู้ใช้อยู่มีอาการทาง GI symptoms อาจให้ GI protective drugs ร่วมด้วย กรณีผู้ที่ได้รับ triple anti-thrombotic drugs มักจะได้รับควบคู่ไปกับ GI protective drugs ตั้งแต่แรก เช่น Rebamipide (Mucosta[®]) ก็สามารถเลือกใช้ได้โดยไม่เกิดอันตรกิริยาระหว่างยา-ยา เพื่อป้องกันการเกิด GI bleeding โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้สูงอายุ อย่างไรก็ตาม ข้อมูลจาก meta-analysis ไม่พบว่าการเพิ่ม cilostazol เป็น add-on therapy เพิ่มความเสี่ยงในการเกิด bleeding

ข้อมูลเพิ่มเติมสำหรับ Pletaal[®] SR (Cilostazol)

- Pletaal[®] SR เป็นยาเม็ดสำหรับรับประทานในรูปแบบที่ออกฤทธิ์เนิ่น รับประทานครั้งละ 1-2 เม็ด วันละ 1 ครั้ง ในผู้ป่วย peripheral arterial disease (PAD) และแนะนำให้รับประทานตอนท้องว่าง เวลาเช้าหรือก่อนนอน
- Cilostazol ออกฤทธิ์โดยยับยั้ง phosphodiesterase type 3 โดยหากผู้ใช้ยาจำเป็นต้องไปผ่าตัด แนะนำให้หยุดยา Cilostazol เป็นเวลา 2 วัน ก่อนทำการผ่าตัด
- Cilostazol ถูกแปรสภาพที่ตับผ่านเอนไซม์ CYP3A4 จึงต้องระวังการใช้ร่วมกับยา เช่น ketoconazole หรือยาที่แปรสภาพผ่านเอนไซม์ดังกล่าว
- หากผู้ป่วยมี creatinine clearance < 25 mL/min ควรปรับขนาดยา cilostazol ลงเหลือ 100 mg/day

เอกสารอ้างอิง

1. Negri S, Spanò F, Penza E, et al. Efficacy of cilostazol for the treatment of Raynaud's phenomenon in systemic sclerosis patients. Clin Exp Med. 2016;16(3):407-412.
2. Bedenis R, Stewart M, Cleanthis M, Robless P, Mikhailidis DP, Stansby G. Cilostazol for intermittent claudication. Cochrane Database Syst Rev. 2014;2014(10):CD003748.
3. Benjo AM, Garcia DC, Jenkins JS, et al. Cilostazol increases patency and reduces adverse outcomes in percutaneous femoropopliteal revascularisation: a meta-analysis of randomised controlled trials. Open Heart. 2014;1(1):e000154.
4. Gornik HL, Aronow HD, Goodney PP, et al. 2024 ACC/AHA/AACVPR/APMA/ABC/SCAI/SVM/SVN/SVS/SIR/VESV Guideline for the Management of Lower Extremity Peripheral Artery Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. Circulation. 2024;149(24):e1313-e1410.
5. Nordanstig J, Behrendt CA, Baumgartner I, et al. Editor's Choice – European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2024 Clinical Practice Guidelines on the Management of Asymptomatic Lower Limb Peripheral Arterial Disease and Intermittent Claudication. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2024;67(1):9-96.
6. Mazzolai L, Teixido-Tura G, Lanzi S, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of peripheral arterial and aortic diseases. Eur Heart J. 2024;45(36):3538-3700.
7. Sidawy AN, and Perler BA, eds. Rutherford's Vascular Surgery and Endovascular Therapy, Tenth edition. Philadelphia, PA: Elsevier, 2023.