

Aterosklerotik Periferik Arteriyel Hastalığına Bağlı Gelişen Orta-İleri Evre İntermittan Klodikasyonun Tedavisinde Silostazolün Etkinliği

The Efficacy of Cilostazol in Patients with
Moderate to Severe Intermittent Claudication
Due to Atherosclerotic Peripheral Arterial Disease

Erkan KAYA,^a
Kubilay KARABACAK,^a
Murat KADAN,^a
Gökhan EROL,^a
Suat DOĞANCI,^a
Cengiz BOLCAL,^a
Ufuk DEMİRKILIÇ^a

^aKalp Damar Cerrahisi AD,
GATA Ankara

Geliş Tarihi/Received: 14.05.2013
Kabul Tarihi/Accepted: 25.06.2013

Yazışma Adresi/Correspondence:
Erkan KAYA
GATA,
Kalp Damar Cerrahisi, Ankara,
TÜRKİYE/TURKEY
erkankaya76@yahoo.com

ÖZET Amaç: Silostazolün aterosklerotik periferik arteriyel hastalığına (PAH) bağlı gelişen orta-ileri evre intermittan klodikasyonu (İK) olan hastaların maksimum yürüme mesafesi, ayak bileği-brakiyal indeks (ABİ), yaşam kalitesi ve fonksiyonel durumları üzerindeki etkinliğinin araştırılması hedeflenmiştir. **Gereç ve Yöntemler:** İK yakınması olan ve cerrahi müdahaleye ve invaziv radyolojik girişimlere uygun olmayan 116 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışma öncesinde ABİ değerleri ve maksimum yürüme mesafe ölçümleri ile yaşam kalitesi ve fonksiyonel durum değerlendirmesi yapıldı. Yirmi dört haftalık çalışma süresince günde 2 kez, 100 mg silostazol tedavisi uygulandı. Dört haftalık periyotlarla ABİ ve maksimum yürüme mesafesi ölçümleri tekrarlandı. Silostazole bağlı gelişebilecek yan etkiler sorgulandı. Yaşam kalitesi değişikliklerinin saptanabilmesi için çalışma başlangıcı ve sonunda hastalara ve çalışmayı yürüten doktorlara anket uygulandı. Anket sonunda hastaların kendileri ve çalışmayı yürüten doktorlar tarafından yaşam kalitelerindeki değişimler kayıt edildi. **Bulgular:** Olguların 99'u erkek, 17'si kadın; yaş ortalaması, 58,06 yıldır. Çalışma sonunda, yürüme mesafesinde %62 oranında artış kaydedilmiştir. Yirmi dört hafta sonunda, yürüme mesafesi ortalama 143,4 (%25-75) metreden 231,0 (%25-75) metreye yükselmiştir. Yürüme mesafesi artışı, ilaca başlandıktan 4 hafta sonra görülmüştür. Tedavi sonrasında, silostazol alan hastaların %54,4' ünün (n=61) ABİ değerlerinde değişim saptanmıştır. ABİ değeri değişen hastalarda %11,43 iyileşme tespit edilmiştir. Uygulanan anketlerin sonunda, tedavinin yaşam kalitesini artırdığı değerlendirilmiştir. Çalışma süresince, 13 hastada yan etki görülmüştür. **Sonuç:** Yapılan çalışma sonucunda orta-ileri İK yakınması olan hastalarda, silostazolün yürüme mesafesi, ABİ ve yaşam kalitesi ve fonksiyonları üzerinde olumlu etkileri tespit edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: İntermittan klodikasyon; maksimum yürüme mesafesi; ABİ; silostazol

ABSTRACT Objective: This study was carried out to assess the effects of cilostazol on maximum walking distance and ankle-brachial index in the patients with moderate to severe intermittent claudication due to atherosclerotic peripheral arterial disease. **Material and Methods:** A total of 116 patients (99 men and 17 women) were enrolled in the study. The measurements for the maximum walking distance and ankle-brachial index of the patients had been taken before initiating the treatment. For a period of 24 weeks, cilostazol had been administered twice daily to all patients. During the study, the walking tests and ABI measurements were assessed at every 4 weeks. **Results:** Mean age of the patients were 58.06 years. After 24 weeks, average walking distance increased from 143.4 (25-75%) meters to 231.0 (25-75%) meters in the patients treated with 100 mg cilostazol. The increase in the walking distance was apparent following the forth week of the treatment. The changes in the ABI values were determined in 54.4% (n=47) of the patients treated with cilostazol. The improvement in the ABI values was 11.43% within the group. The subjective assessments for the measurement of the treatment efficacy were performed using questionnaires which assessed quality of life and functional condition before and after the treatment. As a result of those questionnaires, it was concluded that the treatment increased the quality of life. During the study period, adverse effects were experienced in 13 patients. **Conclusion:** It has been clearly found that cilostazol has positive effects for increasing the walking distances and improving the ABI in the patients with intermittent claudication.

Key Words: Intermittent claudication; maximum walking distance; ABI; cilostazol

Damar Cer Derg 2013;22(2):182-8

Periferik arter hastalığı (PAH), genellikle etiyolojisinde ateroskleroz olan, yüksek prevalans ve morbiditesi olan bir hastalıktır. PAH tanımı sıklıkla alt ekstremitte arterlerinin aterosklerotik hastalığı olarak kullanılmaktadır.¹

doi: 10.9739/uvcd.2013-36147

Copyright © 2013 by
Ulusal Vasküler Cerrahi Derneği

PAH'lı hastaların büyük çoğunluğunun egzersiz kapasitesi ve yürüme mesafesi kısıtlanmakta, böylece hastaların fiziksel fonksiyon ve yaşam kalitesi azalmaktadır. PAH'ın en klasik semptomu intermittan klodikasyon (İK)'dır. Diğer sık görülen semptomları etkilenen bölgede hissedilen soğukluk, basınç, gerginlik, sıkışma hissi ve yanmadır. PAH, İK ile başlayan ve daha sonra ekstremitte amputasyonuna kadar gidebilen, hasta ve klinisyen açısından zahmetli olduğu kadar, tedavi maliyetleri açısından da pahalı bir hastalıktır. PAH'ı olanlar, klodikasyon semptomu olsun veya olmasın PAH'ı olmayanlarla karşılaştırıldığında, daha yüksek kardiyovasküler morbidite ve mortaliteye sahiptirler.²

İK tedavisinin ana amacı, vasküler hastalığın ve kardiyovasküler komplikasyonların ilerlemesini önlemek, semptomları azaltmak ve egzersiz kapasitesi ile hastanın yaşam kalitesini iyileştirmektir. Vasküler cerrahi prosedürleri, genellikle, şiddetli veya devamlı İK'si olan hastalarda uygulanır. İK'lı hastaların başlangıç tedavisi, risk faktörlerinin ortadan kaldırılması ve egzersiz terapi programıdır. Bu stratejiler İK semptomlarını iyileştirmese, tamamlayıcı farmakoterapi uygulanmalıdır; ancak, İK'yi tedavi etmek için hâlihazırda, az sayıda ilaç mevcuttur.³⁻⁵

Farmakolojik tedavi amacıyla kullanıma sürekli yeni ajanlar eklenmektedir. Bu amaçla kullanılmakta olan silostazol; antiplatelet, antitrombotik ve vazodilatör özellikleri olan selektif bir fosfodiesteraz III enzim inhibitörüdür. Ayrıca, düz kas hücrelerinde antiproliferatif etkiler göstermektedir ve yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol ve trigliserid düzeyleri üzerinde yararlı etkileri vardır.

Bu çalışmada, silostazolün aterosklerotik zeminde meydana gelen PAH'a bağlı gelişen orta-ileri evre İK'si olan hastaların maksimum yürüme mesafesi, ayak bileği-brakiyal indeks (ABİ), yaşam kalitesi ve fonksiyonel durumları üzerindeki, etkinliğinin araştırılması hedeflenmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

HASTA SEÇİMİ

Etik Komite izni ve hastaların yazılı onamı alındıktan sonra; kliniğimize müracaat eden, aterosklerotik zeminde meydana gelen, cerrahi müdahaleye ve

invazif radyolojik girişimlere uygun olmayan orta ve ileri derecede İK'si olan ve rastgele seçilen 116 hasta araştırmaya dahil edildi.

Hastalar, Rutherford klasifikasyonuna (0-III) göre 4 alt gruba, klinik bulgularına göre ise 7 (0-6) kategoriye ayrılmıştır. Rutherford klasifikasyonuna göre kategori 2'de 45 ve kategori 3'te 71 hasta mevcuttur.

Hastaların sistemik olarak semptom sorgulanması, fizik muayeneleri yapıldı ve ayrıntılı anamnezi alınarak, oluşturduğumuz çalışma formuna kaydedildi.

Yirmi dört hafta boyunca, günde iki kez olmak üzere, kahvaltı ve akşam yemeklerinden en az 30 dakika önce veya 2 saat sonra, oral olarak, 116 hastaya 100 mg silostazol tedavisi uygulandı.

Çalışmada yer alan hastalara, taşıdıkları risk faktörlerine göre gerekli tedavilerin uygulanmasına devam edildi.

ÇALIMA DIŞI BIRAKMA KRİTERLERİ

Kontrolsüz hipertansiyonu (HT), yakın zamanda miyokard infarktüsü (6 ay içinde) veya derin ven trombozu (3 ay içinde) hikayesi, madde istismarı ve ileri obezitesi, kanama eğilimini artılabileceğinden hemoraji öyküsü (ör. hemofili, artmış kapiler frajilite, intrakraniyal hemoraji, gastrointestinal kanama, idrar yollarında hemoraji, hemoptizi ve vitroz cisimde hemoraji), konjestif kalp yetmezliği, ilacın bileşimindeki herhangi bir maddeye karşı aşırı duyarlılık öyküsü, ABİ değeri >0,90, yürüme mesafesi 300 m ve üstü, istirahat ağrısı ve iskemik ülseri olan hastalar çalışma dışında bırakıldı.

TANI METODU

Tanı amacıyla, hastalara arteriyel ultrasonografi (USG), dijital subtraction anjiyografi (DSA), manyetik rezonans anjiyografi (MRA) ve bilgisayarlı tomografik anjiyografi (BTA) gibi invazif ve noninvazif metodlardan en az biri kullanıldı. Elektrokardiogram ve hematolojik çalışmalar, rutin biyokimyasal testler ve idrar tahlillerini içeren laboratuvar testleri güvenlik değerlendirmesinin bir parçası olarak tüm hastalara rutin şekilde uygulandı.

ABI ÖLÇÜMÜ

Tedavi öncesi tüm hastaların her iki üst ekstremitesinde brakiyal arter sistolik basınçları ölçüldü. Yüksek olan basınç hesaplamada kullanıldı. Daha sonra etkilenen ekstremitede posteriyör tibiyal arterden ve dorsalis pedis arterden sistolik basınçlar ölçüldü. Sfigmomanometre dizin alt kısmına konuldu, el Doppleri (8 mHz Huntleigh Tech, 8nc. Cardiff) iç malleolün proksimal kısmına ve dorsalis pedis nabzının alındığı 1. ve 2. metatarsal kısma konuldu. Sfigmomanometre buradaki nabız kayboluncaya kadar şişirildi ve indirilmesiyle nabızın tekrar duyulduğu an, sistolik basınç olarak kaydedildi. Bu değer, brakiyal arter sistolik basıncına oranlanarak ABI değeri tespit edildi.

MAKSİMUM YÜRÜME MESAFESİ ÖLÇÜMÜ

Maksimum yürüme mesafesi koşu bandıyla tespit edildi. Koşu bandı testi, %12,5 eğimli ve 3,2 km/sa (2 mph) ile bir sabit-oran ve sabit-derecede yapıldı.

HASTA DURUM ANKETİ

Hastaların günlük aktivitelerine ilişkin durum değerlendirilmesinin yapılabilmesi amacıyla, çalışmaya katılan tüm hastalara, tedavi öncesinde ve sonrasında, 7 sorudan oluşan yaşam kalitesi ve fonksiyonel durum anketi yapıldı. Ayrıca, silostazolün (100 mg; günde iki kez) etkinliğinin hasta ve doktor tarafından subjektif olarak değerlendirilmesi için etkinlik ölçüm anketi yapıldı. Değerlendirmelerde SF-36 formu kullanıldı.⁷

ÇALIŞMA SÜRESİ VE TAKİP

Çalışma süresi 24 hafta olarak planlandı. Çalışma boyunca 4 haftalık periyotlarla tüm hastaların ABI ölçümleri ve yürüme testleri yapıldı.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

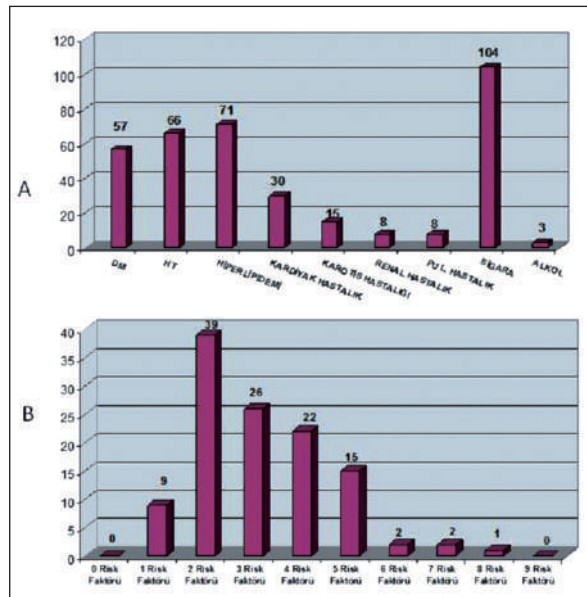
Bu çalışmada sürekli değişkenler medyan (%25-%75) olarak gösterildi. Kategorik değişkenler ise frekans ve yüzde olarak verildi. Sürekli değişkenler normal dağılım göstermediği için Wilcoxon Signed Rank testi kullanıldı. Kategorik değişkenler McNemar ki kare testi ile analiz edildi. Çalışmada SPSS 15.0 programı (IL, Chicago, ABD) kullanıldı.

BULGULAR

Çalışmaya katılan olguların 99'u erkek, 17'si kadın; yaş ortalaması, 58,06 yıldır (40-86).

Hastaların; %31'ine USG, %62,1'ine DSA ve %6,9'una MRA-BTA ile tanı kondu. Hastaların risk profil dağılımları Şekil 1'de gösterilmiş olup, en önemli ve önlenabilir risk faktörü %84,37 ile sigara kullanımıdır. Sigara kullanımını takip eden en sık görülen risk faktörü, HT ve hiperlipidemidir. Hastalarda birden fazla risk faktörü görülebilmektedir. Şekil 1b'den anlaşılabileceği gibi, iki risk faktörünün birlikte görüldüğü hasta sayısı oldukça fazladır. Genel dağılıma bakıldığında en çok birlikte görülen iki risk faktörü, sigara kullanımı ve hiperlipidemidir.

Çalışmada yer alan hastalara, taşıdıkları risk faktörlerine göre gerekli tedavilerin uygulanmasına da devam edildi. Buna göre; 57 diabetes mellituslu hastanın 41'ine sülfonilüre ve bigünaid türevlerinden en az biri; 16'sına ise insülin tedavisi (kısa ve/veya orta etkili) ile birlikte belirtilen oral antidiyabetiklerden en az biri uygulandı; 66 HT'li hastanın 30'una anjiyotensin konverting enzim (ACE) inhibitörleri, 36'sına ise özellikle hidroklo-rotiyazid veya klortalidon gibi bazı ilaçlarla güçlendirilebilen anjiyotensin reseptör blokörleri (ARB);



ŞEKİL 1: Hastaların risk profillerinin hastalık (a) ve risk faktörü sayısına (b) göre dağılımları.

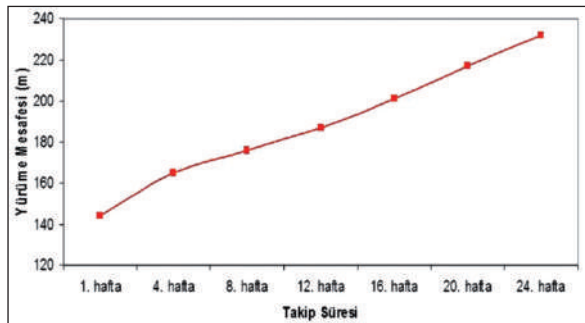
aynı zamanda 66 hastadan 13'üne β -bloker, 8'ine ise kalsiyum kanal blokeri kullanıldı. Yetmiş bir hiperlipidemi hastasının tamamına kilo verme, egzersiz ya da yüksek protein-yüksek fiber diyeti önerildi ve bu hastaların 56'sına statin, 10'una fibrat ve 5'ine niasin türevi lipid düşürücü tedavi uygulandı. Kardiyak ve karotis lezyonu olan 45 hastanın 32'sine asetil salisilik asit ve 13'üne klopidoğrel tedavisi düzenlendi. Sigara kullanan hastalara ise sigaranın bırakılması konusunda telkinlerde bulunuldu.

Hastaların tedavi öncesi maksimum yürüme mesafe dağılımları Şekil 2'de gösterilmiştir.

Yirmi dördüncü hafta sonunda maksimum yürüme mesafeleri değişimleri, tüm hastalarda istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha fazlaydı ($p<0,001$). Yirmi dördüncü haftada, ortalama maksimum yürüme mesafesi artışı hastalarda %62 olmuştur. Maksimum yürüme mesafesi, medyan 143,4 (%25-75) metreden 231,0 (%25-75) metreye çıkmıştır.

Silostazol tedavisinin etkinliği 4. haftadan itibaren gözlemlenmiştir ve 24. haftaya kadar müteakip zaman noktalarında artarak sürmüştür. Şekil 2'de görüldüğü gibi, maksimum yürüme mesafele-
rindeki ilerleme büyüklüğü zaman içerisinde artmıştır ($p<0,001$).

Tedavi öncesi hastaların ölçülen ABİ dağılımları Şekil 3'te gösterilmiştir. Yirmi dört haftalık tedavi sonrasında hastaların, 61'inin (%54,4) ABİ değerinde iyileşme görülmüştür. ABİ değerleri değişen hastalar arasında yapılan ölçümde **%11,43 iyileşme** tespit edilmiştir ($p<0,001$). Tedavi sonrası ABİ değerlerinin dağılımı Tablo 1'de yer almaktadır.

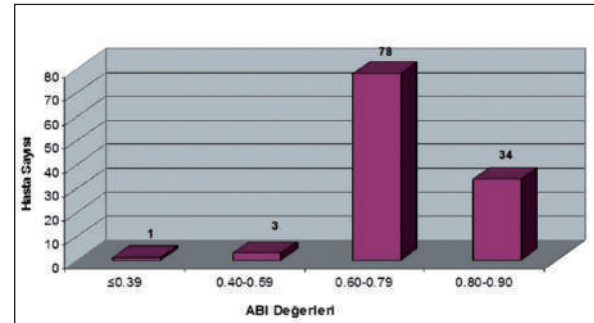


ŞEKİL 2: Yürüme mesafesi üzerine tedavi etkinliği.

Hastaların günlük aktivitelerine ilişkin durum değerlendirmesinin yapılabilmesi amacıyla, çalışmaya katılan tüm hastalara tedavi öncesinde ve sonrasında 7 sorudan oluşan yaşam kalitesi ve fonksiyonel durum anketi yapıldı. Ayrıca, 24. haftada, silostazolün (100 mg; günde iki kez) etkinliğinin hasta ve doktor tarafından subjektif olarak değerlendirilebilmesi için etkinlik ölçüm anketi yapıldı. Tedavinin başlangıcında ve 24 hafta sonunda, çalışmaya katılan tüm hastalara, günlük aktivitelerine ilişkin durum değerlendirmesinin yapılabilmesi amacıyla yapılan anketle ilişkin sonuçlar Tablo 2'de verilmiştir.

Hastaların subjektif değerlendirmelerine göre, başta yürüme mesafesinde artış olmak üzere günlük aktivite kısıtlamalarında azalma görüldü. Tedavi öncesinde yaklaşık 50 m yürüyebilen 7 hastanın 4'ünün tedavi sonrasında yaklaşık 150 m yürüyebilen hastalar grubuna dahil olduğu; yaklaşık 150 m yürüyebilen 82 hastanın 33'ünün de yaklaşık 300 m yürüyebilen hastalar grubuna dahil olduğu görüldü. Buna paralel olarak, başlangıçta yaklaşık 300 m yürüyebilen hasta sayısı 23 iken, tedavi sonrasında bu sayı 56'ya çıktı. Ankette yer alan (e), (f) ve (g) maddelerine ilişkin hasta sayılarındaki farklılıklar, bu kapsamda değişiklikler göstermektedir. Yaşam kalitesi ve fonksiyonel durum anketi, çalışma başlangıcında 116 hastaya yapıldı ancak; hastaların biri miyokard infarktüsü, biri de serbrovasküler olay nedeniyle kaybedildi. İki hasta ise kendi isteği üzerine tedaviyi yarıda bıraktı. Bu nedenlerden dolayı çalışma dışı bırakılan 4 hastanın başlangıç anket cevapları, değerlendirme dışı bırakılmıştır.

Yirmi dört haftalık tedavi sonrasında, günde iki kez silostazol 100 mg tedavisinin etkinliğinin subjektif olarak değerlendirilmesi amacıyla yapılan



ŞEKİL 3: Tedavi öncesi ayak bileğ-brakiyal indeks değerlerinin dağılımı.

TABLO 1: Tedavi sonrası ABİ değişim dağılımları.

	Silostazol
ABİ değişimi olan hasta yüzdesi	% 54,4
Maksimum ABİ değişimi	%14
Minimum ABİ değişimi	%8
ABİ değişim ortalaması	%11,43

ABİ: Ayak bileği brakiyal indeks.

ankette, “silostazol tedavisinin günlük aktivitelerde ve yakınmalara olan etkisini nasıl değerlendiriyorsunuz?” sorusuna verilen cevaplara ilişkin sonuçlar, Tablo 3’te verilmektedir.

Yirmi dört haftalık günde iki kez silostazol 100 mg tedavisi sonrasında, hastalar ve doktor tarafından yapılan değerlendirmede, skalada yer alan ölçüme göre fazla sayıda hasta sonuçları “çok daha iyi” (%41,96 hasta; %51,79 doktor) ve “daha iyi” (%53,57 hasta; %46,43 doktor) şeklinde oylamıştır. Değerlendirme yapan hastalardan ikisinin durumundaki değişikliği “bilinmiyor” şeklinde oyladığı görülmüştür; ancak tarafımızca yapılan değerlendirmede, bu hastaların, yaşam kalitesinde ilerleme kaydettiği tespit edilmiştir.

İlaça bağlı olarak, 116 hastanın %11,2 (n=13)’sinde yan etki görülmüştür. En sık görülen yan etki baş ağrısı olup ishal, baş dönmesi ve palpasyon diğer görülen yan etkilerdendir (Tablo 4). Yan etki görülen 13 hastalarda görülen baş ağrısına ve palpasyona yönelik olarak doz azaltımı yapıldı ve 50 mg’lık silostazol tedavisi ile devam edildi; sonuçta bu yan etkiler tekrarlamadı. Tüm baş ağrıları geçici, hafif veya orta dereceliydi ve tedavinin ilk 2 haftasında oluştu.

TARTIŞMA

Silostazolün maksimum yürüme mesafesi, ağrısız yürüme mesafesi, ABİ ve yaşam kalitesi üzerine yönelik yapılan meta analiz sonuçlarının değerlendirildiği bir çalışmada, tedavi sürelerinin en az 12 hafta, en fazla 24 hafta olduğu görülmektedir.⁸

Günde iki kez silostazol 100 mg’lık uygulaması ile ortalama maksimum yürüme mesafesinde ortalama %62’lik artış kaydedilmiştir. Dawson ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, silostazol tedavisinin durdurulmasını müteakip İK’li hastaların yürüme mesafelerindeki olumlu etkilerinin hızla kaybolduğu görülmüştür.⁸ Bu nedenle, İK’li hastalarda silostazol tedavisinin kesilmesi yerine, doz azaltımı yoluyla tedaviye devam edilmesi önem arz etmektedir.

Buna ilaveten, etkinlik açısından, günde iki kez silostazol 100 mg ve 50 mg ile plaseboyu kıyaslayan geniş çalışmanın sonunda, günde iki kez silostazol 100 mg alan hastalar, maksimum yürüme mesafesi ile ağrısız yürüme mesafelerini neredeyse ikiye katlamıştır; günde iki kez silostazol 50 mg alan hastaların ise maksimum yürüme mesafesi ile ağrısız yürüme mesafeleri yaklaşık 1,5 kat artmıştır.^{9,10}

Silostazol’ün etkinliğini sadece 100 mg’lık doz ile ölçen dört ayrı çalışmada plaseboya kıyasla maksimum yürüme mesafelerinde başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Maksimum yürüme mesafesinde; Dawson ve ark.⁸ %63, Elam ve ark.¹¹ %28, Money ve ark.¹² %40 ve Thompson ve ark.¹³ ise %30 ilerleme kaydetmişlerdir. Yüz ve 50 mg’lık uygulama yapılan iki çalışmadaki maksimum yürüme mesafesi değerlerine bakıldığında, 100 mg’lık doz uygulamasının, 50 mg’a

TABLO 2: Yaşam kalitesi ve fonksiyonel durum anketi sonuçları.

	Evet, çok kısıtlı		Evet, biraz kısıtlı		Hayır, hiç kısıtlı değil	
	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası
a) Zorlu aktiviteler; örneğin koşma, ağır eşyaları kaldırma, spor yapma vb.	72	51	40	61	0	0
b) Orta derecede aktiviteler; örneğin bir masayı kaldırma, elektrikli süpürgeyi itme, hafif sporlara katılma vb.	58	40	49	59	5	13
c) Merdiven çıkma	54	28	48	40	10	44
d) Öne eğilme, çömelme veya diz çökme	63	13	42	52	7	47
e) 300 m yürüme (yaklaşık)	17	9	6	29	0	18
f) 150 m yürüme (yaklaşık)	50	15	32	18	0	20
g) 50 m yürüme (yaklaşık)	5	0	2	0	0	3

TABLO 3: Tedavi sonrasında, silostazolün etkinliğinin hasta ve doktor tarafından değerlendirilmesi.

Değerlendirme	Tedavi sonrası (Silostazol 100 mg; bid)	
	Hasta	Doktor
Çok daha iyi	47 (%41,96)	58 (%51,79)
Daha iyi	60 (%53,57)	52 (%46,43)
Değişmedi	3 (%2,68)	2 (%1,79)
Daha kötü	0 (%0,00)	0 (%0,00)
Çok daha kötü	0 (%0,00)	0 (%0,00)
Bilinmiyor	2 (%1,79)	0 (%0,00)

göre daha etkin olduğu gösterilmiştir. Bebee ve ark. tarafından yapılan çalışmada, maksimum yürüme mesafesine yönelik kaydedilen iyileşmeler, silostazol 100 mg alan hastalarda ortalama %100, 50 mg alanlarda %51'dir.¹⁰ Strandness ve ark.⁹ yaptığı çalışmada bu sonuçlar, 100 mg alanlarda %64, 50 mg alanlarda ise %36'dır. Yapılan tüm bu çalışmalarda ki maksimum yürüme mesafesine ilişkin gelişmeler, 4 hafta içerisinde gözlenmiş ve çalışmaların süresi boyunca da süreklilik göstermiştir.

Silostazol konusunda farklı araştırmacılar tarafından yapılan pek çok çalışmanın sonuçları göstermiştir ki, silostazol, İK'li hastalarda, koşu bandı yürüme mesafesinde, doza-bağlı olarak ve takip süresi boyunca artan bir şekilde ilerleme sağlamıştır. Bu sonuçlar, plasebo grubunda görülen artışa, klinik ve istatistiksel olarak üstünlük sağlamaktadır.

Bu çalışmamızda, günde iki kez silostazol ile yapılan tedavi, istirahat ABİ'yi yükseltmiştir (%11,43 ortalama yüzde değişim). Bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı olmasına rağmen, klinik anlam açısından sadece orta dereceli bir gelişme olarak değerlendirilebilir. Dawson ve ark.⁸ ile Thompson ve ark.¹³ tarafından yapılan iki ayrı çalışmada, 24 haftalık silostazol tedavisinden sonra ABİ'de başlan-

gıktan itibaren çok küçük bir farklılık tespit edilmiştir (%6-8 ortalama değişim). Silostazol ile tedavi edilen hastalardaki ABİ iyileşmesinin, plasebo alanlardan çok daha iyi olduğu ortaya konmuştur (%6'ya karşı %2 ortalama değişim; $p<0,01$).¹⁴

Silostazol tedavisi, hastaların sağlık açısından yaşam kalitesinde de belirgin gelişmelere yol açmıştır. Çalışmamızda, yaşam kalitesi ve fonksiyonel değerlendirme ile tedavi etkinliğinin değerlendirilmesine yönelik iki ayrı anket yapılmıştır. Her ikisi de subjektif değerlendirmelere dayanan bu anketlerden birincisi, yaşam kalitesinin ve fonksiyonel durum değerlendirmesinin yapılabilmesi için tedavi öncesinde ve sonrasında hastalara yönelik ankettir. Bu anket, hastaların mevcut sağlık durumunun günlük aktivitelerini kısıtlamasına yönelik 7 maddenin değerlendirilmesini içermektedir. Bu anketin sonuçlarına göre, başta yürüme mesafesinde artış olmak üzere günlük aktivite kısıtlamalarında azalma tespit edilmiştir. Çalışma kapsamında yapılan ikinci anket ise tedavi sonrasında hem hastaların kendileri hem de tarafımızca tüm hastalar üzerinde günde iki kez 100 mg silostazol tedavisinin etkinliğini ölçmeye yönelik değerlendirme formudur. Bu ankete göre, çalışma sonunda hastaların subjektif değerlendirmeleri, "çok daha iyi" (%41,96) ve "daha iyi" (%53,57) olarak kaydedilmiştir. Doktor tarafından yapılması gereken değerlendirme tarafımızca yapılmış ve hastaların durumları, "çok daha iyi" (%51,79) ve "daha iyi" (%46,43) olarak değerlendirilmiştir.

Günde iki kez silostazol 100 mg'lık tedaviye yönelik subjektif ölçümlerin değerlendirildiği çalışmalara bakıldığında, kendilerinin ilerleme kaydettiğini ("daha iyi" veya "çok daha iyi") değerlendiren hastaların oranı; Money ve ark.¹² tarafından 16 hafta süreyle 119 hastayı kapsayan çalışmada %55,5, Bebee ve ark.¹⁰ tarafından 24 hafta süreyle 171 hastayı kapsayan çalışmada ise %47'dir

TABLO 4: Silostazol kullanımına bağlı görülen yan etkiler.

Semptomlar		Hasta sayısı	Görülme oranı (%)
Hipersensitivite	Döküntü, kızamıklık	1	7,69
Hemodinamik	Palpitasyon, taşikardi	4	30,77
Gastrointestinal	İshal, bulantı, kusma	2	15,38
Nörolojik	Baş ağrısı, vertigo	6	46,15
TOPLAM		13	100,0

. Bu çalışmalarda, doktor tarafından yapılan “daha iyi” ve “çok daha iyi” şeklindeki subjektif değerlendirmeler ise Money ve ark.nın çalışmasında %46,7, Bebee ve ark.nın çalışmasında ise %52’dir.

Silostazol, subjektif anketler ile değerlendirilen yaşam kalitesinin fiziksel yönlerine ilişkin hasta algılamalarında belirgin gelişmelerle de ilişkilidir; ancak, İK’li hastaların yaşam kalitesinin sosyal veya duygusal yönlerini etkilememektedir.

Çalışmamızda, hastaların %11,2’sinde yan etki görülmüştür. En sık görülen yan etki baş ağrısı olup, ishal, baş dönmesi ve palpasyon diğer görülen yan etkilerdendir. Tüm baş ağrıları geçici, hafif veya orta derecelidir ve tedavinin ilk 2 haftasında oluşmuştur. Ancak hiçbir hastada tedavi durdurulmamış; ancak, doz azaltımına gidilmiştir. Doz azaltılan hastalar çalışma dışına çıkarılmıştır.

Klinik çalışmalarda görülen en yaygın yan etkiler, baş ağrısı, ishal, anormal dışkı, ağrı, enfeksiyon, rinit, periferik ödem ve bulantıdır. Yan etkiler genellikle, hafif ve orta yoğunluktadır, geçicidir veya semptomatik tedavi sonrasında kaybolmuştur ve nadiren tedavinin durdurulmasını gerektirmiştir. Okuda ve ark. tarafından silostazol uygulanan 1035 hastanın 90’ında (%8,7) yan etki görülmüştür.¹⁵ Bu hastaların %7’sinde döküntü veya kızarıklık, %13’ünde çarpıntı veya taşikardi, %3’ünde flushing, %37’sinde baş ağrısı, %6’sında baş dönmesi,

%11’inde karın ağrısı, %10’unda bulantı veya kusma ve %13’ünde ishal görülmüştür. Dawson ve ark. tarafından yapılan çalışmada, Silostazol tedavisi uygulanan 52 hastanın 5’inde (%9,6) yan etkiler görülmüştür.¹⁶ İki hastada gastrointestinal yan etkiler görülürken, 3 hastada baş ağrısı tespit edilmiştir. Bebee ve ark. tarafından yapılan çalışmada ise silostazol uygulanan 50 hastanın (%14,5), 6’sı baş ağrısı ve 7’si de palpasyon nedeniyle olmak üzere, yan etkilerden ötürü tedaviyi bırakmışlardır.¹¹

SONUÇ

Klodikasyon semptomlarının giderilmesinde, 3-6 aylık silostazol tedavisi, ilk seçilecek tedavi olmalıdır. PAH hastalarının çoğunun asemptomatik olması ve önemli morbidite ve mortalite riski taşıması nedeniyle, primer sağlık bakım düzeyinde rutin pratikte PAH taraması yapılmalıdır. Ayrıca, PAH’ın başlangıç tedavisinde, hastalara en az 3 ay boyunca egzersiz programları önerilmeli, bu da uygulanacak tedavinin bir parçası haline getirilmelidir.

Silostazol (100 mg günde iki kez), PAH ve İK’-si olan hastalarda, semptomları iyileştirmek ve yürüme mesafesini artırmak için etkili bir ilaçtır.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması veya finansal destek bildirmemiştir.

KAYNAKLAR

1. Belch JJ. Metabolic, endocrine and hemodynamic risk factors in the patient with Peripheral arterial disease. *Diabetes Obes Metab* 2002;4 Suppl 2:S7-13
2. Crouse III JR, Allan MC, Elam MB. Clinical manifestation of atherosclerotic peripheral arterial disease and the role of cilostazol in treatment of intermittent claudication. *J Clin Pharmacol* 2002;42(12):1291-8.
3. Fernandez BB Jr. A rational approach to diagnosis and treatment of intermittent claudication. *Am J Med Sci* 2002;323(5):244-51.
4. Donnelly R. Assessment and management of intermittent claudication: importance of secondary prevention. *Int J Clin Pract Suppl* 2001;(119):2-9.
5. Weitz JL, Byrne J, Clagett GP, Farkouh ME, Porter JM, Sackett DL, et al. Diagnosis and treatment of chronic arterial insufficiency of the lower extremities: a critical review. *Circulation* 1996;94(11):3026-49.
6. Ware JE, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992;30(6):473-83.
7. Chapman TM, Goa KL. Cilostazol a review of its use in intermittent claudication. *Am J Cardiovasc Drugs* 2003;3(2):117-38.
8. Dawson DL, Cutler BS, Meissner MH, Strandness DE Jr. Cilostazol has beneficial effects in treatment of intermittent claudication: results from a multicenter, randomized, prospective, double-blind trial. *Circulation* 1998;98(7):678-86.
9. Strandness DE Jr, Dalman RL, Panian S, Rendell MS, Comp PC, Zhang P, 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.
10. Beebe HG, Dawson DL, Cutler BS, Herd JA, Strandness DE Jr, Bortey EB, et al. A new pharmacological treatment for intermittent claudication: results of a randomized, multicenter trial. *Arch Intern Med* 1999;159(17):2041-50.
11. Elam MB, Heckman J, Crouse JR, Hunninghake DB, Herd JA, Davidson M, et al. Effect of the novel antiplatelet agent cilostazol on plasma lipoproteins in patients with intermittent claudication. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18(12):1942-7.
12. Money SR, Herd JA, Isaacsohn JL, Davidson M, Cutler B, Heckman J, et al. Effect of cilostazol on walking distances in patients with intermittent claudication caused by peripheral vascular disease. *J Vasc Surg* 1998;27(2):267-74.
13. 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(12):1314-9.
14. Dawson DL, Cutler BS, Hiatt WR, Hobson RW 2nd, Martin JD, Bortey EB, et al. A comparison of cilostazol and pentoxifylline for treating intermittent claudication. *Am J Med* 2000;109(7):523-30.
15. Okuda Y, Mizutani M, Ikegami T, Ueno E, Yamashita K. Hemodynamic effects of cilostazol on peripheral artery in patients with diabetic neuropathy. *Arzneimittelforschung* 1992;42(4):540-2.
16. Dawson DL. Comparative effects of cilostazol and other therapies for intermittent claudication. *Am J Cardiol* 2001;87(12A):19D-27D.