

1. การพิจารณา ยา pentoxifylline และ cilostazol ในข้อบ่งใช้ intermittent claudication

ความเป็นมา

คณะทำงานคัดเลือกยาของสมาคมโรคหัวใจและหลอดเลือดเสนอ ยา cilostazol เป็นบัญชียาที่ได้รับ การ approved ในข้อบ่งใช้ intermittent claudication โดยพบว่ายา มีผลเพิ่ม pain-free walking distance และ ACC/AHA guideline 2006 Recommended ให้ใช้ cilostazol ใน PAD (in the absence of heart failure)(recommendation Class AI)

ตารางที่ 1 แสดงข้อมูล therapeutic use ของยา cilostazol และ pentoxifylline

ข้อเปรียบเทียบ	Cilostazol		Pentoxifylline	
	Adults	Pediatrics	Adults	Pediatrics
Indications	<i>Intermittent Claudication</i>			
FDA approval	Yes	No	Yes	No
efficacy	effective	-	effective	-
Recommendations class	IIa	-	IIa	-
Strength of evidence	B	-	A	-
Pregnancy category: - US FDA	C		C	
Mechanism of action	Cilostazol and its active metabolites inhibit phosphodiesterase activity and suppress degradation of cyclic adenosine monophosphate, reversibly inhibits platelet aggregation(It has a more potent antiplatelet effect than aspirin or ticlopidine), Other cilostazol actions include vasodilation		Pentoxifylline reduces blood viscosity and improves erythrocyte flexibility, microcirculatory flow, and tissue oxygen concentrations	

หมายเหตุ: *MicroMedex recommendations class* แบ่งเป็น I, IIa, IIb, III, และ indeterminate ซึ่ง I = การใช้ยาเป็นประโยชน์และควรให้ผู้ป่วยใช้, IIa = ผู้ป่วยส่วนมากได้รับประโยชน์จากการใช้ยา, IIb = ผู้ป่วยอาจได้รับประโยชน์จากการใช้ยา จึงแนะนำให้พิจารณาในบางกรณี, III = การใช้ยาไม่มีประโยชน์ ควรหลีกเลี่ยง, indeterminate = ไม่สามารถสรุปได้จากหลักฐานที่มี; *MicroMedex strength of evidence* แบ่งเป็น category A, B, C, no evidence ซึ่ง A = มีหลักฐานที่เป็น meta-analysis จาก randomized-controlled trial (RCT) ซึ่งเป็นไปในทางเดียวกัน หรือ RCT ที่ดี หรือที่มีผู้เข้าร่วมการทดลองจำนวนมาก, B = มีหลักฐานที่เป็น meta-analysis จาก RCT ซึ่งขัดแย้งกัน มี RCT ที่มีผู้เข้าร่วมการทดลองน้อย ออกแบบการทดลองไม่ดี หรือไม่ใช้การทดลองแบบ RCT, C = เป็น expert's opinion, case reports, หรือ case series

-ข้อมูลทั่วไปเกี่ยวกับ intermittent claudication

: -จากข้อมูล The Cochrane Library 2008¹

¹ The Cochrane Collaboration.Salhiyyah K et al.Pentoxifylline for intermittent claudication(Protocol) 2008,Issue1 [Accessed on March 14, 2008]: Available at URL: <http://www.cochrane.org>

-Intermittent claudication (IC) คืออาการปวดคล้ายตะคริวที่ขาเมื่อเดินและจะรู้สึกดีขึ้นได้ถ้าหยุดนิ่งอยู่กับที่ มักเป็นอาการแสดงที่เกิดจากหลอดเลือดแดงส่วนปลายอุดตันอันมีสาเหตุมาจาก atherosclerosis จะพบการเกิด IC 6.4-15.5 ต่อประชากร 1000 คนที่มีอายุมากกว่า 55 ปี (ถ้าคำนวณว่ามีผู้ป่วย 1% ที่อายุมากกว่า 55ปี เป็น IC พบว่ามีผู้ป่วย IC ในประเทศไทยประมาณ 1 แสนคน[ประชากรที่อายุมากกว่า 55 ปีมี 10,113,115 คน]) ผู้ป่วยที่เป็น IC มีความเสี่ยงสูงที่จะเป็น strokes และ myocardial infarctions การศึกษาของ Dormandy 1999พบว่า 1-3%ของผู้ป่วย IC will have a major amputation ภายใน 5ปี และการศึกษาของ Leng 1996 พบว่าภายใน 5 ปีผู้ป่วย 28.8%ยังคงเจ็บปวดที่ขา, ผู้ป่วย 8.2%จะมีการผ่าตัดเส้นเลือดหรือ amputation และ ผู้ป่วย 1.4%จะมีการดำเนินไปของโรคเป็น leg ulcers

Intermittent claudication (IC) is a cramp-like pain felt in the muscles brought on by walking, and relieved by standing still (Russell 2002). It is the most common presentation of peripheral arterial occlusive disease (PAOD) caused by atherosclerosis. The overall incidence of IC is 6.4 to 15.5 per 1000 per year in people over 55 years (Leng 1996; Meijer 2002). PAOD is a progressive disease with significant morbidity and mortality. The main cause of mortality is associated cerebrovascular and coronary artery disease.

Patients with IC have a higher risk of developing strokes and myocardial infarctions and the overall mortality is 2.5 times the matched population (Dormandy 1999; Leng 1996). One to three per cent of patients with IC will have a major amputation within five years (Dormandy 1999). In another study Leng et al noted that after five years 28.8% of patients will still complain of some pain, 8.2% will have vascular surgery or amputation, and 1.4% will develop leg ulcers (Leng 1996).

:-ข้อมูลจาก Up To Date^{15.3}²

-เมื่อตรวจพบว่าเป็น intermittent claudication ผู้ป่วยจะได้รับการรักษาโดยลดความเสี่ยงของ peripheral arterial disease ด้วยการควบคุม การสูบบุหรี่, ควบคุมเบาหวาน, ควบคุมความดันโลหิต, ควบคุมระดับไขมันในเลือด นอกจากนี้ผู้ป่วยจะได้รับการรักษาโดยการออกกำลังกาย, การใช้ยา, percutaneous intervention or surgery

แม้ว่าจะมีหลักฐานว่า aspirin plus dipyridamole และ ticlopidine สามารถเพิ่ม pain-free walking distance ได้ แต่ข้อมูลยังมีจำกัดอยู่ อย่างไรก็ตามสำหรับยาที่ใช้ในการรักษา intermittent claudication ที่มีหลักฐานสนับสนุนที่มากกว่าและได้รับการอนุมัติจาก US FDA ใน indication intermittent claudication ได้แก่ pentoxifylline และ cilostazol

Once the diagnosis is established, the patient can be treated medically with risk factors for the development of peripheral arterial disease (cigarette smoking, diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidemia), exercise, and pharmacology or with percutaneous intervention or surgery. ♦ Aspirin plus dipyridamole — The combination of aspirin and dipyridamole was found to increase the pain-free walking distance and resting limb blood flow in a study of 54 patients with intermittent

² Up To Date 15.3[Accessed on March 16, 2008]: Available at URL:www.uptodate.com

claudication ♦ Ticlopidine and clopidogrel — Ticlopidine, an inhibitor of platelet aggregation appears to modestly increase walking distance in patients with intermittent claudication.

-ข้อพิจารณา pentoxifylline

-Pentoxifylline ผ่าน ISAFE โดยมีคะแนน 0.66 (50 percentile = 0.60)

1 ประสิทธิภาพและความปลอดภัย

: -ข้อมูลจาก Dawson DL, Zheng Q et al. 2002³

-จากการศึกษาทางคลินิกโดยมีผู้ป่วย 49 คน ได้รับยา pentoxifylline 1200 mg เทียบกับยาหลอก ติดตามผลนาน 24 สัปดาห์พบว่า pentoxifylline ไม่ได้เปลี่ยนแปลงความหนืดและรูปร่างของเม็ดเลือดแดงซึ่งกล่าวกันว่าเป็นกลไกการออกฤทธิ์ ดังนั้นอาจกล่าวได้ว่ากลไกการออกฤทธิ์ pentoxifylline ยังไม่มีความชัดเจน

"There were no significant changes in whole blood viscosity for subjects treated with pentoxifylline or placebo. There were no significant changes in erythrocyte deformability, fibrinogen, or erythrocyte sedimentation rate. A trend toward improved walking distances was noted for pentoxifylline in comparison with placebo. This trend was not correlated with changes in any underlying rheologic parameter. **Pentoxifylline did not modulate viscosity or red cell deformability**, a finding at variance with its putative mechanism of action. **Different mechanisms of action for this medication should be considered.**"

: -ข้อมูลจาก BMJ 2006⁴

-เมื่อเปรียบเทียบ pentoxifylline กับยาหลอกพบว่า pentoxifylline ไม่ได้เพิ่มระยะทางการเดินและเมื่อเปรียบเทียบกับ cilostazol พบว่า pentoxifylline มีประสิทธิภาพน้อยกว่าทั้ง initial และ absolute claudication distance*

Compared with placebo Pentoxifylline does not increase walking distance compared with placebo ♦
Compared with cilostazol Pentoxifylline is less effective at improving initial and absolute claudication distance compared with cilostazol after 24 weeks.

*Initial claudication distance= The distance walked on a treadmill before the onset calf pain

The absolute claudication distance= The maximum distance walked on a treadmill

: -ข้อมูลจาก Girolami B, Bernardi E, Prins MH, Ten Cate JW et al. 1999⁵

³ Dawson DL, Zheng Q et al. Failure of pentoxifylline or cilostazol to improve blood and plasma viscosity, fibrinogen, and erythrocyte deformability in claudication. *Angiology*. 2002 Sep-Oct;53(5):509-20

⁴ Cassar K. Peripheral arterial disease. *BMJ* December 2006.

-การศึกษาวิจัย 12 การศึกษา เปรียบเทียบการรักษา intermittent claudication โดยวิธีการทำกายภาพบำบัด, การไม่สูบบุหรี่, การใช้ยา pentoxifylline โดยวัดประสิทธิภาพจากระยะทางที่เดินได้โดยไม่มีอาการปวด (pain free) และระยะทางทั้งหมดที่ผู้ป่วยเดินได้ (total distance) ผลพบว่าการทำกายภาพบำบัดเพิ่ม pain free ได้ 139 เมตร [95% confidence interval {CI}, 31.0 to 246.9 m] และเพิ่ม total distance ได้ 179.1 เมตร [95% CI, 60.2 to 298.1 m] ในขณะที่การใช้ยา pentoxifylline เพิ่ม pain free ได้ 21 เมตร (95% CI, 0.7 to 41.3 m) และเพิ่ม total distance ได้ 43.8 เมตร (95% CI, 14.1 to 73.6 m)

In 5 level 2 studies, physical training increased pain-free and total walking distance significantly (139.0 m [95% confidence interval {CI}, 31.0 to 246.9 m] and 179.1 m [95% CI, 60.2 to 298.1 m], respectively). In a level 3 study, smoking cessation resulted in a nonsignificant increase in total walking distance of 46.7 m (95% CI, -19.3 to 112.7 m). In 6 level 1 studies, pentoxifylline increased both pain-free and total walking distance by 21.0 m (95% CI, 0.7 to 41.3 m) and 43.8 m (95% CI, 14.1 to 73.6 m), respectively. In 4 level 1 trials, nafronyl significantly increased pain-free walking distance (58.6 m [95% CI, 30.4 to 86.8 m]) and total walking distance (71.2 m [95% CI, 13.3 to 129.0 m]).

:-ข้อมูลจาก Hood SC, Moher D and Barber GG 1996⁶

-การรวบรวมงานวิจัยที่เป็น RCT 11 เรื่องที่ทำในช่วง 1976-1994 ทำการศึกษา pentoxifylline เทียบกับยาหลอก โดยดูผลลัพธ์จาก pain free walking distance (n=612) และ absolute claudication (n=511) ซึ่งเพิ่มระยะทางได้ 29.4 เมตร [95% confidence interval (CI) 13.0 to 45.9 m] และ 48.4 เมตร [95% CI 18.3 to 78.6 m] ตามลำดับ

Overall, there was a statistically significant improvement in the pain-free walking distance after pentoxifylline therapy (weighted mean difference 29.4 m [95% confidence interval (CI) 13.0 to 45.9 m]); this finding was based on a total sample of 612 patients (308 in the treatment groups and 304 in the control groups). A significant improvement was also noted in the absolute claudication distance (weighted mean difference 48.4 m [95% CI 18.3 to 78.6 m]); this was based on a total sample of 511 patients (258 in the treatment group and 253 in the control group). **CONCLUSION:** Pentoxifylline therapy may be efficacious in improving the walking capacity of patients with moderate intermittent claudication. However, properly conducted clinical trials are required to provide a true estimate of the benefit.

:-ข้อมูลจาก Micromedex 2008

⁵ Girolami B, Bernardi E, Prins MH, Ten Cate JW, Hettiarachchi R, Prandoni P, Girolami A, Buller HR. Treatment of intermittent claudication with physical training, smoking cessation, pentoxifylline, or nafronyl: a meta-analysis. Arch Intern Med. 1999 Feb 22;159(4):337-45

⁶ Hood SC, Moher D, Barber GG. Management of intermittent claudication with pentoxifylline: meta-analysis of randomized controlled trials. CMAJ. 1996 Oct 15;155(8):1053-9.

-มีการกล่าวถึง Therapeutic Uses ของ pentoxifylline ไว้ 56 กรณีแต่ที่ US FDA approved มีเพียง 1 กรณี คือ intermittent claudication ซึ่ง ผู้ป่วยส่วนมากได้รับประโยชน์จากการใช้ยา (recommendation class IIa) และมีหลักฐานที่น่าเชื่อถือสูง (Strength of evidence A)

-ภายใต้หัวข้อ therapeutic uses มีข้อสังเกตเพิ่มเติมว่า pentoxifylline มีประสิทธิภาพต่ำกว่า physical training

-ยาช่วยเพิ่มระยะทางการเดินได้เพียงเล็กน้อยดังนั้นประโยชน์ทางคลินิกยังไม่ชัดเจน

-มีข้อสังเกตว่าแม้ว่า pentoxifylline จะเพิ่มระยะทางการเดินอย่างมีนัยสำคัญ อย่างไรก็ตามอาจไม่สัมพันธ์กับนัยสำคัญทางคลินิก

Less effective than physical training ♦ the clinical relevance of these modest increases in walking distance is questionable ♦ Many investigators have stated that even though a statistically significant increase in treadmill walking distance may occur, this may not correlate to a clinically significant improvement ♦ A trial weaning is recommended to identify patients no longer requiring pentoxifylline, which will both reduce costs to the patient or provider as well as reduce the iatrogenic risk of interaction or adverse reaction in these patients typically on polypharmacy regimens ♦

2 ประเด็นความปลอดภัย

-ผลข้างเคียงที่พบบ่อย⁷ในการใช้ pentoxifylline ได้แก่ ปวดเกร็งของท้อง, เวียนศีรษะ, ปวดศีรษะ, คลื่นไส้, อาเจียน

-Drug Interaction⁸ กับยาต่างๆได้แก่ cimetidine, dicumarol และ theophylline โดยเพิ่ม theophylline toxicity โดยพบหลักฐาน **Severity: moderate Documentation: good** นอกจากนี้ ยังมี Drug interaction กับ insulin โดยอาจเกิด hypoglycemia ได้ โดยมีหลักฐาน **Severity: moderate Documentation: fair**

ข้อพิจารณา Cilostazol

-Cilostazol ผ่าน ISAFE โดยมีคะแนน 0.62 (50 percentile = 0.60) สาเหตุที่มีค่า ISAFE score ที่ต่ำกว่า pentoxifylline เป็นเพราะมีข้อมูลการศึกษาน้อยกว่า และ พบข้อมูล ADR มากกว่า

1 ประสิทธิภาพและความปลอดภัย

:-ข้อมูลจาก The Cochrane Library 2008, Issue 1⁹

⁷ Medscape 2008 [Accessed on March 17, 2008] Available at URL: www.medscape.com

⁸ DRUG-REAX® Interactive Drug Interactions: Drugdex® evaluation. 2008 [Accessed on March 17, 2008]: Available at URL: <http://www.thomsonhc.com>

-มีการทดลอง 7 RCTs (n=1326) เปรียบเทียบ cilostazol กับยาหลอกพบว่า การให้ cilostazol 100 mg วันละ 2 ครั้ง ผู้ป่วยสามารถเดินโดยยังไม่มีอาการปวด (initial claudication distance[ICD])ได้ระยะทางมากกว่า placebo โดยมีค่า weighted mean difference **อยู่ที่ 31.1 เมตร** ในขณะที่มีการทดลอง 2 RCTs(n=475)ให้ cilostazol 50 mg วันละ 2 ครั้ง ผู้ป่วยสามารถเดินโดยยังไม่มีอาการปวดได้ระยะทางมากกว่ายาหลอก โดยมีค่า weighted mean difference **อยู่ที่ 41.3 เมตร** และมี 1 RCT ให้ cilostazol 150 mg วันละ 2 ครั้ง ผู้ป่วยสามารถเดินโดยยังไม่มีอาการปวดได้ระยะทางมากกว่ายาหลอก โดยมีค่า weighted mean difference **อยู่ที่ 15.7 เมตร** เมื่อเปรียบเทียบ adverse event ของ cilostazol กับยาหลอกพบว่าไม่แตกต่างกัน

Seven randomised controlled trials comparing cilostazol with placebo were included. The weighted mean difference (WMD) for the initial claudication distance (ICD) was improved following treatment with cilostazol 100 mg twice daily (WMD 31.1 m; 95% confidence interval (CI): 21.3 to 40.9 m) and 50 mg twice daily (WMD 41.3 m; 95% CI: -7.1 to 89.7 m) compared with placebo. Participants receiving cilostazol 150 mg twice daily had an increased ICD (WMD 15.7 m; 95% CI: -9.6 to 41.0 m) compared with those receiving placebo. One study also included a comparison with pentoxifylline. In this study, participants receiving cilostazol had significant improvement in ICD compared with placebo. There was no increase in major adverse events including cardiovascular events or mortality in patients receiving cilostazol compared with placebo.

Comparison 01. Initial claudication distance

Outcome title	No. of studies	No. of participants	Statistical method	Effect size
01 ICD 100 mg cilostazol twice daily versus placebo	7	1326	Weighted Mean Difference (Fixed) 95% CI	31.14 [21.34, 40.93]
02 ICD 50 mg cilostazol versus placebo	2	475	Weighted Mean Difference (Random) 95% CI	41.31 [-7.09, 89.71]
03 ICD 150 mg cilostazol versus placebo			Weighted Mean Difference (Fixed) 95% CI	Totals not selected
04 ICD cilostazol 100 mg twice daily versus ptx 400 mg three times daily			Weighted Mean Difference (Fixed) 95% CI	Totals not selected

-การตอบแบบสอบถามของผู้ที่ได้รับยา cilostazol 50 mg และ 100 mg วันละ 2 ครั้งพบว่าในแง่ของ physical health และ bodily pain ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญในขณะที่ไม่มีความแตกต่างกันในส่วนของ mental health

⁹ The Cochrane Collaboration. Robless P, Mikhailidis DP and Stansby GP. Cilostazol for peripheral arterial disease. Cochrane review [online]. 2008, Issue 1 [Accessed on Feb 28, 2008]: Available at URL: <http://www.cochrane.org>

Patients receiving cilostazol (50 mg and 100 mg twice daily) in three trials reported improvements in the physical health components of the SF-36 questionnaires compared with patients receiving placebo (Beebe 1999; Money 1998; Strandness 2002). These included significant improvements in the physical health sub scales of physical function (P = 0.002) and bodily pain (P < 0.05). There were no significant differences in mental health components of the SF-36 quality of life questionnaires between cilostazol and placebo.

ตารางที่ 2: สรุปข้อแนะนำจากองค์กรต่างประเทศหรือฐานข้อมูลต่าง ๆ ในข้อบ่งใช้ Intermittent Claudication

แหล่งข้อมูล	Cilostazol	Pentoxifylline
<i>WHO MODEL LIST 2007</i> ¹⁰	ไม่พบข้อมูล	ไม่พบข้อมูล
<i>PBS Australia Feb, 2008</i> ¹¹	ไม่พบข้อมูล	ไม่พบข้อมูล
<i>Prodigy guideline 2008</i> ¹²	ไม่พบข้อมูล	ไม่พบข้อมูล
<i>NICE Guidance 2002</i> ¹³	ไม่พบข้อมูล	ไม่พบข้อมูล
<i>Lothian Joint Formulary 2007</i> ¹⁴	NOT RECOMMENDED :Although in clinical trials, cilostazol improved pain-free and maximal-walking distances and had limited effects on quality of life assessments of physical function and pain, its efficacy and safety profile in Scottish patients, who are concomitantly treated with an antiplatelet drug, is unclear. The clinical effectiveness and cost-effectiveness were not demonstrated.	ไม่พบข้อมูล
<i>Up To Date</i>	Pharmacologic therapy of claudication is aimed at symptomatic relief or slowing	Treatment of intermittent claudication

¹⁰ WHO Model List of essential medicines 15th March 2007 Available at <http://www.who.int/medicines/publications/EML15.pdf>

¹¹ Australian Government Department of Health and Ageing. Schedule of pharmaceutical benefits. Commonwealth of Australia 2008.

¹² National Library for Health. CKS NHS. 2008 [Accessed on Feb28, 2008]: Available at URL: <http://cks.library.nhs.uk>

¹³ National Institute for Health and Clinical Excellence. Providing national guidance on promoting good health and preventing and treating ill health [online]. 2007 [Accessed on Feb 29, 2008]: Available at URL: <http://www.nice.org.uk>

¹⁴ Rutledge P, Bateman N, Crookes D, Dolan M, et al, NHS Lothian, Formulary Committee 2004. Lothian Joint Formulary. Sep 6, 2007.

แหล่งข้อมูล	Cilostazol	Pentoxifylline
<i>version 15.3</i> ¹⁵	progression of the natural disease. The evidence of benefit is convincing only cilostazol.	on the basis of chronic occlusive arterial disease of the limbs; may improve function and symptoms, but not intended to replace more definitive therapy
<i>British National Formulary 54th</i> ¹⁶	licensed for use in intermittent claudication to improve walking distance in patients without peripheral tissue necrosis who do not have pain at rest	Inositol nicotinate, pentoxifylline, and cinnarizine are not established as being effective for the treatment of intermittent claudication
<i>American Society of Health-System Pharmacists 2007</i> ¹⁷	Results of several randomized, double-blind, placebo-controlled studies of 12–24 weeks' duration indicate that cilostazol is more effective than placebo in increasing initial (until onset of claudication pain) and absolute (intolerable pain) claudication distances	Results from well-designed, controlled clinical studies indicate that pentoxifylline is more effective than placebo in increasing initial (tolerable) and absolute (intolerable) claudication distances
<i>MicroMedex 2008</i> ¹⁸	Recommendation class IIa	Recommendation class IIa
<i>The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy</i> ¹⁹	For patients with disabling intermittent claudication who do not respond to conservative measures (risk factor modification and exercise therapy) and who are not candidates for surgical or catheter-based intervention, we suggest cilostazol (Grade 2A). We suggest that clinicians not use cilostazol in those with less-disabling claudication (Grade 2A)	We recommend against the use of pentoxifylline (Grade 1B).
<i>ACC/AHA 2006</i>	Class I	Class IIb

¹⁵ Up To Date version 15.3 available at URL. [Accessed on March 14, 2008]: www.uptodate.com

¹⁶ Martin J, Mehta DK, Jordan B, Macfarlane CR, Ryan RSM, Wagle SMS, et al. British national formulary 54 [online]. London, Royal Pharmaceutical Society of Great Britain; 2007: Available at URL: <http://www.medicinescomplete.com>

¹⁷ McEvoy GK, Snow EK, Kester L, Litvak K, Miller JL, Welsh OH, et al. AHFS drug information [online]. Bethesda, MD, American Society of Health-System Pharmacists; 2007: Available at URL: <http://www.medicinescomplete.com>

¹⁸ Drugdex® evaluation. 2008 [Accessed on Feb 29, 2008]: Available at URL: <http://www.thomsonhc.com>

¹⁹ G. Patrick Clagett, Michael Sobel, et al Antithrombotic Therapy in Peripheral Arterial Occlusive Disease The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. CHEST / 126 / 3 / SEPTEMBER, 2004 SUPPLEMENT

แหล่งข้อมูล	Cilostazol	Pentoxifylline
<i>Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease</i> ²⁰	1.Cilostazol (100 mg orally 2 times per day) is indicated as an effective therapy to improve symptoms and increase walking distance in patients with lower extremity PAD and intermittent claudication (in the absence of heart failure). <i>(Level of Evidence: A)</i> 2.A therapeutic trial of cilostazol should be considered in all patients with lifestyle-limiting claudication (in the absence of heart failure). <i>(Level of Evidence: A)</i>	1. Pentoxifylline (400 mg 3 times per day) may be considered as second-line alternative therapy to cilostazol to improve walking distance in patients with intermittent claudication. <i>(Level of Evidence: A)</i> 2. The clinical effectiveness of pentoxifylline as therapy for claudication is marginal and not well established. <i>(Level of Evidence: C)</i>

-ข้อมูลจาก Micromedex 2008 แนะนำให้ใช้ cilostazol ได้ในผู้ป่วยส่วนมาก (**Recommendation class IIa**) และในส่วนของ Seventh American College of Chest Physician(ACCP) Conference on Antithrombotic and thrombolytic Therapy(2004) แนะนำ cilostazol เฉพาะในผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงเข้าข่ายทุพพลภาพที่การรักษาด้วยการปรับเปลี่ยนพฤติกรรมและออกกำลังกายไม่ได้ผลหรือไม่สามารถใช้ วิธีผ่าตัดหรือ catheter-based intervention ได้ซึ่งสอดคล้องกับ ACC/AHA 2006 Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease ในทางกลับกันไม่แนะนำให้มีการใช้ cilostazol ใน Lothian Joint Formulary 2007 อีกทั้ง ไม่พบข้อมูลรายการยา cilostazol ใน WHO MODEL LIST 2007, PBS Australia, Prodigy guideline 2008, NICE Guidance2002.

-ข้อมูลจาก Micromedex 2008 แนะนำให้ใช้ pentoxifylline ในผู้ป่วยส่วนมาก (**Recommendation class IIa**) และในส่วนของ Seventh American College of Chest Physician(ACCP) Conference on Antithrombotic and thrombolytic Therapy(2004) ไม่แนะนำการใช้ pentoxifylline และ ACC/AHA 2006 Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease พบว่าประสิทธิภาพของ pentoxifylline มีเพียงเล็กน้อย ในทางกลับกันไม่พบข้อมูลรายการยา pentoxifylline ใน Lothian Joint Formulary WHO MODEL LIST 2007, PBS Australia, Prodigy guideline 2008, NICE 2002.

²⁰ Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR, Bakal CW, Creager MA, Halperin JL, Hiratzka LF, Murphy WR, Olin JW, Puschett JB, Rosenfield KA, Sacks D, Stanley JC, Taylor LM Jr, White CJ, White J, White RA. ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): a collaborative report [trunc]. Bethesda (MD): American College of Cardiology Foundation; 2006.

: ข้อมูลจาก ACC/AHA 2006 Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease²¹

-Supervised exercise สามารถทำให้เกิดการเพิ่ม maximal walking ability ได้ 150% คือได้มากกว่าการใช้ยา pentoxifylline และ cilostazol ซึ่งเพิ่ม maximal walking distance ได้ 20%-25% และ 40%-60%ตามลำดับ อย่างไรก็ตามไม่ใช้การทดลองแบบ head to head

A meta-analysis from the Cochrane Collaboration that considered only randomized, controlled trials concluded that exercise improved maximal walking ability by an average of 150% (range 74% to 230%)

Supervised exercise^{22*} can induce increases in maximal walking ability that exceed those attained with drug therapies, which have been estimated to result in improvements in maximal walking distance of 20% to 25% with pentoxifylline and 40% to 60% with cilostazol.

*Note : Supervised exercise

- Frequency: 3–5 supervised sessions/week
- Duration: 35–50 minutes of exercise/session
- Type of exercise: treadmill or track walking to near-maximal claudication pain
- Length: ≥6 months
- Results: 100%–150% improvement in maximal walking distance and associated improvement in quality-of-life

2 ประเด็นความปลอดภัย

- ผลข้างเคียง²³ ของ cilostazol ได้แก่ปวดท้องเกร็ง, ปวดหลัง, ไอ, อาหารไม่ย่อย, ปวดศีรษะ, ถ่ายเหลว, ท้องเสีย, เวียนศีรษะ, ปวดกล้ามเนื้อ, peripheral edema, rhinitis, tachyarrhythmia, หัวใจเต้นเร็ว นอกจากนี้ cilostazol ห้ามใช้ในผู้ป่วยที่เป็น heart failure ทุกระดับเพราะการใช้ phosphodiesterase inhibitors ในการรักษา inotropic เป็นสาเหตุที่ทำให้เพิ่มอัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วย heart failure

Side effects noted in clinical studies included headache, loose and soft stools, diarrhea, dizziness and palpitations. Nonsustained ventricular tachycardia has been reported. Because other oral phosphodiesterase inhibitors used for inotropic therapy have caused increased mortality in patients with advanced heart failure, cilostazol is contraindicated in heart failure of any severity.

²¹ Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzler NR, Bakal CW, Creager MA, Halperin JL, Hiratzka LF, Murphy WR, Olin JW, Puschett JB, Rosenfield KA, Sacks D, Stanley JC, Taylor LM Jr, White CJ, White J, White RA. ACC/AHA 2005 guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): a collaborative report [trunc]. Bethesda (MD): American College of Cardiology Foundation; 2006.

²² Stewart KJ et al. *N Eng J Med.* 2002;347:1941-1951

²³ Medscape 2008 [Accessed on March 17, 2008] Available at URL: www.medscape.com

-Drug interaction²⁴ ที่เป็น severity ระดับ major ได้แก่ การให้ cilostazol ร่วมกับ anticoagulant หรือ thrombolytic agents เช่น clopidogrel, tirofiban, abxicimab, streptokinase, heparin, warfarin ซึ่งส่งผลให้เกิด bleeding ได้

:-จากข้อมูล Dawson DL, DeMaioribus CA, Hagino RT et al., 1999²⁵

- การทดลอง RCT ให้ยา cilostazol 100 mg orally twice daily (n = 16) เมื่อเวลาผ่านไป 24 สัปดาห์ ให้หยุดยา แล้วดูผลต่อไปจนถึงสัปดาห์ที่ 30 พบว่าการหยุดใช้ยา cilostazol ทำให้การเดินแย่ลง

Single-blind placebo crossover from a randomized, double-blind trial; 45 claudication patients received either cilostazol 100 mg orally twice daily (n = 16), pentoxifylline 400 mg orally three times daily (n = 13), or placebo (n = 16) for 24 weeks. After 24 weeks of double-blind therapy, treatment for all groups was placebo only, and follow-up continued through week 30. Drug withdrawal worsened the walking of claudicants who had benefited from cilostazol therapy. This decline with crossover to placebo suggests that the initial improvement with cilostazol treatment was due to the drug's action.

3 ประเด็นราคาและความคุ้มค่า

จากการสืบค้นข้อมูล pubmed ยังไม่พบข้อมูลการคำนวณความคุ้มค่าของการใช้ pentoxifylline และ cilostazol

ตารางที่ 3: แสดงราคา ยา pentoxifylline และ cilostazol ที่ใช้ในผู้ป่วย 1 คน เป็นเวลา 1 วัน

	Pentoxifylline SR tab 400 mg tid	Cilostazol 50mg(original)
ราคา(บาท/patient day)	22.94	83.84

จากข้อมูลราคาที่มีจำหน่ายในประเทศไทยพบว่า pentoxifylline tab 400 mg SR มีราคาบาท/patient day เท่ากับ 22.94 บาท และ cilostazol 50 mg(original) มีราคาบาท/patient day เท่ากับ 83.84 บาท

ข้อเสนอจากฝ่ายเภสัช

1. สำหรับกรณียา pentoxifylline ทางฝ่ายเภสัชพิจารณาไม่เลือก pentoxifylline ไว้ในบัญชียาหลักแห่งชาติ เนื่องจากแม้ว่ายาจะมีประสิทธิภาพในการเพิ่มระยะทางการเดินให้กับผู้ป่วยได้ แต่ผลอาจไม่มีนัยสำคัญทางคลินิก ยาสามารถเพิ่มระยะทางการเดินได้เพียงเล็กน้อย รวมถึงการใช้ pentoxifylline มีประสิทธิภาพต่ำกว่า physical

²⁴ DRUG-REAX® Interactive Drug Interactions: Drugdex® evaluation. 2008 [Accessed on March 17, 2008]: Available at URL: <http://www.thomsonhc.com>

²⁵ Dawson DL, DeMaioribus CA, Hagino RT et al. The effect of withdrawal of drugs treating intermittent claudication. Am J Surg. 1999 Aug;178(2):141-6.

training อีกทั้ง The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy ไม่แนะนำการใช้ pentoxifylline ในการรักษา intermittent claudication นอกจากนี้ยังไม่พบข้อมูลรายการยา pentoxifylline ใน WHO MODEL LIST 2007, Prodigy guideline 2008, NICE 2002 ในส่วนของการ อนุมัติการเบิกจ่าย Lothian Joint Formulary และ PBS Australia ไม่พบข้อมูลการให้เบิกจ่ายยา pentoxifylline

2. สำหรับกรณียา cilostazol ทางฝ่ายเลขานุการพิจารณาเห็นควรเสนอทางเลือก ดังนี้

ทางเลือกที่ 1 เลือก cilostazol ไว้ในบัญชี เนื่องจาก มีการศึกษาว่า cilostazol ช่วยเพิ่มระยะทางการเดินของผู้ป่วยได้ อีกทั้ง intermittent claudication เป็นโรคที่ส่งผลกระทบต่อความทุกข์ทรมานของร่างกายได้หากไม่ได้รับการรักษา (จากการประเมินเบื้องต้นพบผู้ป่วยที่เป็น intermittent claudication ประมาณ 1 แสนคน) ทั้งนี้ให้กำหนดเงื่อนไขการสั่งใช้ในกรณีที่ผู้ป่วยมีอาการรุนแรงเข้าข่ายทุกข์ทรมานที่ไม่สามารถออกกำลังกายได้ อย่างไรก็ตามควรระมัดระวังการใช้ร่วมกับ anticoagulant, thrombolytic agent, และ antiplatelet ซึ่งเป็น drug interaction ระดับ major โดยให้มีการ monitor อย่างเหมาะสมเนื่องจาก cilostazol มีกลไกการออกฤทธิ์ในการ inhibit platelet aggregation ซึ่งส่งผลให้เกิด bleeding ได้

ทางเลือกที่ 2 ไม่เลือก cilostazol ไว้ในบัญชียาหลักแห่งชาติเนื่องจากแม้ว่ายาจะมีประสิทธิภาพในการเพิ่มระยะทางการเดินให้กับผู้ป่วยได้ แต่อาจต้องคำนึงถึงนัยสำคัญทางคลินิก รวมถึงมีข้อมูลจาก ACC/AHA guideline 2006 ที่สรุปว่าการออกกำลังกายอย่างถูกวิธีเพิ่ม maximal walking ability ได้ 150% คือได้มากกว่าการใช้ยา pentoxifylline และ cilostazol ซึ่งเพิ่ม maximal walking distance ได้ 20%-25% และ 40%-60% ตามลำดับ นอกจากนี้พบข้อมูล meta-analysis ว่า physical training เพิ่ม pain free ได้ 139 เมตร [95% confidence interval {CI}, 31.0 to 246.9 m] และเพิ่ม total distance ได้ 179.1 เมตร [95% CI, 60.2 to 298.1 m] ในขณะที่การใช้ยา pentoxifylline เพิ่ม pain free ได้ 21 เมตร (95% CI, 0.7 to 41.3 m) และเพิ่ม total distance ได้ 43.8 เมตร (95% CI, 14.1 to 73.6 m) และข้อมูลจาก The Cochrane Library 2008 พบว่ามีการทดลอง 7 RCTs (n=1326) เปรียบเทียบ cilostazol กับยาหลอกพบว่า การให้ cilostazol 100 mg วันละ 2 ครั้ง ผู้ป่วยสามารถเดินโดยยังไม่มีอาการปวด (initial claudication distance [ICD]) ได้ระยะทางมากกว่า placebo โดยมีค่า weighted mean difference อยู่ที่ 31.1 เมตร (WMD 31.1 m; 95% confidence interval (CI): 21.3 to 40.9 m)

และยังมีข้อมูลการให้ยา cilostazol เมื่อเทียบกับยาหลอกพบว่าไม่มีความแตกต่างกันในส่วนของ mental health ของผู้ป่วย นอกจากนี้ Lothian Joint Formulary 2007 ไม่แนะนำการใช้ยา cilostazol และไม่อนุมัติการเบิกจ่าย เพราะประสิทธิภาพและความปลอดภัยเมื่อให้ร่วมกับ antiplatelet drug ยังไม่ชัดเจน อีกทั้ง การใช้ cilostazol ร่วมกับ anticoagulant, thrombolytic และ clopidogrel เป็น drug interaction ระดับ major ซึ่งส่งผลให้เกิด bleeding ได้ รวมถึงข้อมูลด้าน cost-effectiveness ยังไม่มีข้อมูล อีกทั้ง ไม่พบข้อมูลรายการยา cilostazol ใน WHO MODEL LIST 2007, PBS Australia, Prodigy guideline 2008, NICE 2002 ในส่วนของราคา ยา cilostazol มีราคาสูง (วันละ 83.84 บาท) และต้องใช้เวลาเป็นเวลานาน

มติคณะกรรมการประสานผลฯ

1 ไม่เลือก pentoxifylline ตามข้อเสนองของฝ่ายเลขฯ

2 ชะลอการคัดเลือก cilostazol tablet เนื่องจาก

2.1 ประสิทธิภาพและความปลอดภัยเมื่อให้ร่วมกับ antiplatelet drug ยังไม่ชัดเจน อีกทั้ง การใช้ cilostazol ร่วมกับ anticoagulant, thrombolytic และ clopidogrel เป็น drug interaction ระดับ major ซึ่งส่งผลให้เกิด bleeding ได้

2.2 ยังไม่พบการศึกษาด้าน cost-effectiveness อีกทั้ง ไม่พบข้อมูลรายการยา cilostazol ใน WHO MODEL LIST 2007, PBS Australia, Prodigy guideline 2008, NICE 2002 ในส่วนของราคา ยา cilostazol มีราคาสูง (วันละ 83.84 บาท) และต้องใช้เวลาเป็นเวลานาน

มติคณะอนุกรรมการฯ

เห็นชอบตามที่คณะกรรมการประสานผลฯ เสนอ