

Cilostazol, um Inibidor da Fosfodiesterase III: Perspectivas Futuras na Aterosclerose

Cilostazol, a Phosphodiesterase III Inhibitor: Future Perspectives in Atherosclerosis

Marcelo Pereira da Rosa, Gislaine Verginia Baroni, Vera Lúcia Portal

Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul – FUC - Porto Alegre, RS

Propriedades farmacológicas do cilostazol

O cilostazol foi lançado no Japão e em outros países asiáticos em 1988 e aprovado nos Estados Unidos da América em 1999, para tratamento clínico da claudicação intermitente por doença arterial obstrutiva periférica (DAOP), situação que, por si só, é uma importante marcadora de aterosclerose sistêmica¹. Os resultados dos estudos demonstram superioridade do cilostazol em relação ao placebo e à pentoxifilina, por aumentar a distância percorrida, sem dor, durante caminhada em 50% e a distância máxima caminhada em 64%², beneficiando a qualidade de vida³.

Esse medicamento é um antiagregante plaquetário e antitrombótico⁴ com ação vasodilatadora⁵, não existindo evidências de prolongamento do tempo de sangramento quando comparado ao ácido acetilsalicílico (AAS), ao clopidogrel ou à ticlopidina^{6,7}, mesmo nas diversas combinações desses⁸. É um inibidor potente e seletivo da fosfodiesterase III, promovendo o aumento da adenosina cíclica -3',5'-monofosfato (AMPc) nos trombócitos e nas células musculares lisas, diminuindo o cálcio intracelular com conseqüente relaxamento e vasodilatação⁹. O AMPc, por sua vez, é um dos reguladores das reações inflamatórias e imunológicas¹⁰.

É metabolizado via citocromo P-450, primariamente pela isoenzima CYP3A4^{11,12}, e excretado principalmente pelos rins, não devendo ser utilizado concomitantemente com cetoconazol, itraconazol, miconazol, fluconazol, fluvoxamina, fluoxetina, nefazodona, sertralina, omeprazol, eritromicina, diltiazem e quinidina ou, se for indicado, deve ser observada a redução da dosagem¹³.

O tratamento é independente de gênero, de idade, do hábito de fumar, da presença de diabetes melito (DM), de uso concomitante de betabloqueadores ou de antagonistas do cálcio¹⁴. O cilostazol demonstrou ser de uso seguro em pacientes com infarto agudo do miocárdio (IAM), apesar de aumentar o índice cardíaco, o fluxo coronariano e a contratilidade¹³.

Os efeitos colaterais mais freqüentes incluem cefaléia, taquicardia, palpitações, fezes amolecidas e diarreia¹⁵. Em dois estudos houve a necessidade de interrupção do uso do cilostazol por cefaléia em 1,7% em relação a 1,3% nos tratados com placebo, enquanto a suspensão por outras

causas foi similar entre os grupos^{16,17}. Na insuficiência hepática, classes B e C de Child-Pugh, deve ser usado com cautela¹⁸. É contra-indicado na insuficiência cardíaca congestiva¹⁹ e nos pacientes com fração de ejeção do ventrículo esquerdo menor do que 40%²⁰.

Ação do cilostazol na prevenção de complicações trombóticas e reestenose

O acúmulo de AMPc, causado pelo cilostazol por meio da diminuição da atividade da fosfodiesterase III, inicia uma cascata de eventos que inclui a regulação de antioncogenes p53 e p21 e do fator de crescimento de hepatócito (HGF). O aumento no bloqueio da proteína p53 no ciclo celular induz apoptose em células de músculo liso vascular, proporcionando um efeito antiproliferativo. O HGF estimula a rápida regeneração de células endoteliais que inibe a formação neointimal por dois mecanismos: bloqueio do crescimento anormal de células musculares lisas vasculares e melhora da função endotelial (fig. 1). Esses mecanismos podem ser responsáveis pela prevenção de reestenose após *stent* coronariano²¹.

A incidência de trombose e reestenose, após o uso de *stents* coronarianos, é ainda elevada mesmo com dispositivos farmacológicos²², e o evento trombótico permanece a primeira causa de morte após angioplastia transluminal percutânea coronariana²³. Numa coorte de 2.229 pacientes, seguidos por nove meses, foram usados dispositivos revestidos com sirolimus ou paclitaxel. A incidência cumulativa de trombose foi de 1,3%, substancialmente maior do que a taxa referida em ensaios clínicos maiores (0,4% em um ano para sirolimus e 0,6% em nove meses para paclitaxel). O tempo de seguimento foi de nove meses²⁴.

O cilostazol mostrou resultado semelhante à ticlopidina, quando associados ao AAS, na inibição da agregação plaquetária induzida pelo estresse de cisalhamento, após intervenção coronariana em pacientes com IAM e seguimento de três meses²⁵.

Também demonstrou desempenho análogo à ticlopidina quanto à taxa de reestenose, ambos associados ao AAS, num estudo multicêntrico com 397 pacientes submetidos

Palavras-chave

Inibidores de fosfodiesterase, aterosclerose, cilostazol

Correspondência: Vera Lúcia Portal •

Rua Padre Cacique, 222/602 – 90810-240 – Porto Alegre, RS

E-mail: veraportal@cardiol.br

Recebido em 20/12/05; revisado recebido em 02/03/06; aceito em 30/03/06.

Atualização Clínica

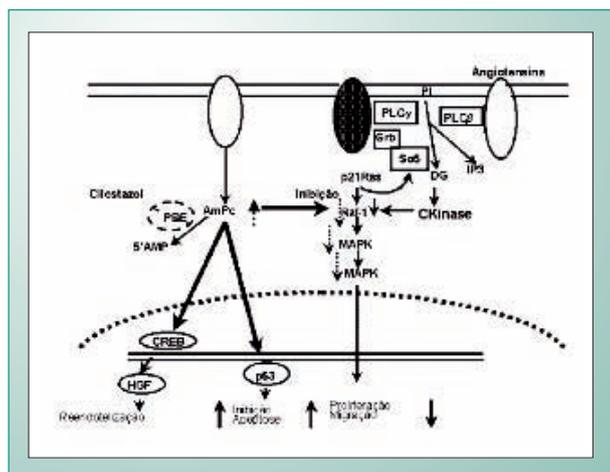


Fig. 1 - Cilostazol: resumo dos mecanismos de ação: o cilostazol tem três mecanismos diferentes para inibir a reestenose. 1) Inibe diretamente a proliferação de células de músculo liso, através da regulação para mais da p53; 2) migração de células de músculo liso. Em adição, 3) o cilostazol inibe a reestenose através da aceleração da re-endoctelização via regulação de HGF. CREB, proteína de ligação ao elemento de resposta do AMPc; DG, diacilglicerol; Grb, grã-enzima-B; IP3, inositol 1,4,5-trifosfato; MAPK, proteína quinase ativada por mitógeno; PDE, fosfodiesterase; PLC, fosfolipase C; PI, fosfatidilinositol; Raf-1, v-raf-1 oncogene homólogo 1 da leucemia viral murina; p21Ras, p21 sistema renina-angiotensina; SOS, proteínas Son Of Sevenless (adaptada de Ryuichi Morishita. *Atherosclerosis Supplements* 2005).

à colocação eletiva de *stent* coronariano e seguidos por seis meses. No seguimento ampliado para nove meses, o cilostazol foi significativamente superior quanto à necessidade de revascularização cirúrgica das lesões alvo²⁶.

No primeiro estudo que se conhece e que comparou cilostazol e clopidogrel associados ao AAS, os resultados demonstraram semelhança entre ambos, na prevenção de complicações trombóticas. O cilostazol não mostrou diferença significativa quando comparado ao clopidogrel tanto no pós-IAM como no implante de *stents* não-farmacológicos de lesões coronarianas longas, múltiplas e complexas. O estudo teve seguimento de trinta dias e avaliou 689 pacientes²⁷.

Ações do cilostazol sobre a dislipidemia

Embora o colesterol contido nas lipoproteínas de baixa densidade (LDL-C) permaneça como o principal alvo no tratamento da dislipidemia, o aumento das lipoproteínas de alta densidade (HDL-C) e a redução dos triglicerídeos (TG) têm-se mostrado de grande importância para a redução do risco cardiovascular²⁸⁻³⁰, acentuadamente em pessoas com DM³¹. Além da importância da HDL-C e dos TG de forma isolada e em jejum, recentes estudos têm evidenciado que a avaliação do metabolismo das lipoproteínas ricas em TG (quilomicra e colesterol contido nas lipoproteínas de densidade muito baixa - VLDL-C), no período pós-prandial, é ainda mais adequada para verificar o risco de doença arterial coronariana (DAC) ou outra alteração aterosclerótica^{32,33}.

Comumente, as fontes dietéticas de gordura excedem as necessidades diárias e os tecidos são mobilizados a acumular mais nutrientes do que o necessário. Zilvermit, em 1979, demonstrou que a aterogênese pode ocorrer após a alimentação³⁴. Outros estudos clínicos reforçaram essa

idéia e sugeriram que a retirada ineficaz dos TG no período pós-prandial pode promover aterosclerose³⁵. É importante entender que a resposta pós-prandial não somente representa o influxo de TG da dieta na circulação, mas também representa um período durante o qual a composição das lipoproteínas está significativamente alterada³⁶. A dimensão de lipoproteínas remodeladas que ocorre durante a lipemia é diretamente relacionada à duração e ao tamanho da trigliceridemia pós-prandial³⁷. Além disso, a lipemia após a alimentação promove o catabolismo da HDL-C, e a sua baixa concentração sanguínea está associada a um aumento de risco de DAC³⁸. A hipertrigliceridemia pós-prandial estimula a formação de LDL pequenas e densas que são muito aterogênicas e aumentam o risco de DAC em quatro a seis vezes³⁹.

O cilostazol diminuiu a concentração de VLDL remanescentes e de quilomicra em 20%, além de aumentar HDL-C e diminuir TG em 874 pacientes com DAOP, num estudo multicêntrico, randomizado, controlado com pentoxifilina e placebo por seis meses⁴⁰. Em 189 indivíduos com DAOP e sem hiperlipidemia, o cilostazol diminuiu TG em 15% e aumentou HDL-C em 9,5%, num estudo multicêntrico, duplo-cego, controlado com placebo com seguimento de doze semanas⁴¹. Também melhorou a lipemia pós-prandial em 112 pacientes com DM tipo II ou intolerância a glicose, controlado com placebo, em doze semanas de seguimento⁴².

Ação do cilostazol sobre marcadores inflamatórios

A aterosclerose é caracterizada pela lesão do endotélio, adesão de leucócitos mononucleares, migração e proliferação de células musculares lisas, além da deposição de matriz extracelular⁴³. É considerada uma doença inflamatória e, do ponto de vista patológico, todos os estágios de desenvolvimento da placa aterosclerótica – formação, crescimento e complicação – podem ser considerados como uma resposta inflamatória à lesão endotelial⁴⁴. Isso justifica não só o manejo agressivo dos fatores de risco modificáveis, como também o tratamento da lesão culpada e a estabilização de outras lesões⁴⁵.

Várias moléculas de adesão, como a molécula 1 de adesão da célula vascular (VCAM-1) e a proteína-1 quimioatraente de monócito (MCP-1), têm sido expressas na lesão aterosclerótica, promovendo a interação da superfície endotelial com os leucócitos circulantes, mediando o recrutamento desses e seu acúmulo na íntima da parede dos vasos sanguíneos⁴⁶. A VCAM-1 tem um importante papel na mediação da adesão seletiva de leucócitos mononucleares ao endotélio vascular e é um marcador de aterosclerose precoce⁴⁷. A MCP-1 é uma quimiocina com importante função também na mediação do recrutamento de monócitos na lesão aterosclerótica⁴⁸. Assim, evitar a expressão dessas moléculas de adesão pode ser uma estratégia para prevenir aterogênese.

Já o TNF- α (fator de necrose tumoral alfa) é uma citocina que está implicada não somente na indução de apoptose endotelial, mas também na progressão de lesões ateroscleróticas⁴⁹.

A interleucina-6 (IL-6) é considerada uma citocina pró-inflamatória produzida por vários tipos celulares incluindo macrófagos, linfócitos e células endoteliais, inibindo a lipase

lipoprotéica, enzima com importante função no catabolismo das lipoproteínas ricas em TG, e estimulando a secreção de TG hepático⁵⁰.

O cilostazol demonstrou suprimir a produção de citocina em cultura de mastócitos⁵¹. Também bloqueou a produção da MCP-1, em cultura de células endoteliais da veia umbilical humana, induzida pelo TNF- α ⁵², bem como sua expressão⁵³. Inibiu a VCAM-1 em cultura de células endoteliais da veia umbilical humana, via supressão do fator nuclear de transcrição kappa B⁵⁴. Em ratos diminuiu a ação do superóxido, demonstrando possível efeito antioxidante, e do TNF- α ⁵⁵ e inibiu o TNF- α em cultura de células de neuroblastoma humano⁵⁶.

Além disso, o cilostazol aumentou a atividade da lipase lipoprotéica em cultura de células de aorta de ratos⁵⁷, diminuiu a IL-6 em pacientes submetidos a revascularização por DAOP⁵⁸ e inibiu a IL-6 em um estudo com pacientes portadores de DAOP controlado com pentoxifilina e placebo⁵⁹.

Ação do cilostazol sobre óxido nítrico e apoptose

O óxido nítrico (ON) tem uma variedade de funções vasoprotetoras, incluindo a vasodilatação, inibição da migração e proliferação de células musculares lisas vasculares e estímulo do crescimento endotelial, preservando a função endotelial e envolvendo-se na regulação da circulação coronariana⁶⁰.

A apoptose, ou morte celular programada, é uma importante função tecidual para manter a homeostase através da eliminação de células não desejadas e/ou prejudiciais. Está associada ao desenvolvimento da placa aterosclerótica e ocorre com maior frequência em placas avançadas⁶¹.

Dentre os fatores responsáveis pela apoptose estão o estresse oxidativo⁶² e também a família de genes da leucemia de células B / linfoma - 2 (Bcl-2)⁶³. O gene Bcl-2 foi originalmente identificado como oncogene de linfoma folicular humano⁶⁴ e, posteriormente, sugerido suprimir a

morte celular por apoptose numa variedade de sistemas *in vitro* e em linhagens celulares, promovendo a sobrevivência celular após isquemia cerebral em ratos⁶⁵. A proteína X associada ao Bcl (BAX) é um membro da família Bcl-2 que demonstra, ao contrário, promover a morte celular⁶⁶.

O cilostazol aumentou a expressão do ON em cultura de células⁶⁷⁻⁷⁰ e em ratos⁷¹, alterou benéficamente o estresse oxidativo^{53,55}, inibiu a apoptose induzida por lipopolissacarídeos, demonstrando diminuir o gene BAX e aumentar o gene Bcl-2, em cultura de células endoteliais da veia umbilical humana⁷². Também diminuiu o infarto cerebral, em associação com a inibição da apoptose e morte celular oxidativa, em ratos submetidos à isquemia cerebral focal⁷³.

Conclusão

O tratamento farmacológico da aterosclerose pode diminuir a velocidade de progressão da doença e também causar sua involução, em certos casos⁷⁴.

O cilostazol atua como vasodilatador, antiagregante plaquetário e antitrombótico. Essa droga também promove a diminuição de TG e aumento de HDL-C em doentes com DAOP⁴¹ e melhora da lipemia pós-prandial em pacientes com DM⁴², além de aumentar a expressão do ON, agir benéficamente na apoptose, prevenir trombose pós-*stent*, demonstrando ser capaz de interferir em vários momentos do processo aterosclerótico.

Essas ações podem fazer do cilostazol uma opção importante no tratamento da aterosclerose. São necessários ensaios clínicos e estudos controlados que possam avaliar esses outros efeitos além de sua ação já estabelecida como vasodilatador periférico.

Agradecimentos

Às professoras Dione Maria Detanico Buseti, de Língua Portuguesa e Raquel Rech Lazzaron, de Língua Inglesa pela revisão do texto.

Referências

- 1 Faxon DP, Creager MA, Smith SC, et al. Atherosclerotic vascular disease conference: executive summary: atherosclerotic vascular disease conference proceeding for healthcare professionals from a special writing group of the American Heart Association. *Circulation* 2004; 109: 2595-604.
- 2 Thompson PD, Zimet R, Forbes WP, Zhang P. Meta-analysis of results from eight randomized, placebo-controlled trials on the effect of cilostazol on patients with intermittent claudication. *Am J Cardiol* 2002; 90: 1314-19.
- 3 Regensteiner JG, Ware JE Jr, McCarthy WJ, et al. Effect of cilostazol on treadmill walking, community-based walking ability, and health-related quality of life in patients with intermittent claudication due to peripheral arterial disease: meta-analysis of six randomized controlled trials. *J Am Geriatr Soc* 2002; 50: 1939-46.
- 4 Kimura Y, Tani T, Kanbe T, Watanabe K. Effect of cilostazol on platelet aggregation and experimental thrombosis. *Arzneim-Forsch / Drug Res* 1985; 35: 1144-9.
- 5 Yasuda K, Sakuma M, Tanabe T. Hemodynamic effect of cilostazol on increasing peripheral blood flow in arteriosclerosis obliterans. *Arzneim-Forsch / Drug Res* 1985; 35: 1198-200.
- 6 Tamai Y, Takami H, Nakahata R, Ono F, Munakata A. Comparison of the effects of acetylsalicylic acid, ticlopidine and cilostazol on primary hemostasis using a quantitative bleeding time test apparatus. *Haemostasis* 1999; 29: 269-76.
- 7 Kim J, Lee K, Kim Y, Tamai Y, Nakahata R, Takami H. A randomized crossover comparative study of aspirin, cilostazol and clopidogrel in normal controls: analysis with quantitative bleeding time and platelet aggregation test. *J Clin Neurosci* 2004; 11: 600-2.
- 8 Comerota AJ. Effect on platelet function of cilostazol, clopidogrel, and aspirin, each alone or in combination. *Atheroscler Suppl* 2005; 6: 13-19.
- 9 Shrör K. The pharmacology of cilostazol. *Diabetes Obes Metab* 2002; 4: 14-19.
- 10 Katakami Y, Nakao Y, Koizumi T, Katakami N, Ogawa R, Fujita T. Regulation of tumour necrosis factor production by mouse peritoneal macrophages: the role of cellular cyclic AMP. *Immunology* 1988; 64: 719-24.
- 11 Abbas R, Chow CP, Browder NJ, et al. In vitro metabolism and interaction of cilostazol with human hepatic cytochrome P450 isoforms. *Hum Exp Toxicol* 2000; 19: 178-84.

Atualização Clínica

- 12 Suri A, Forbes WP, Bramer SL. Effects of CYP3A inhibition on the metabolism of cilostazol. *Clin Pharmacokinet* 1999; 37: 61-8.
- 13 Pratt CM. Analysis of the cilostazol safety database. *Am J Cardiol* 2001; 87: 28-33.
- 14 Dawson DL. Comparative effects of cilostazol and other therapies for intermittent claudication. *Am J Cardiol* 2001; 87: 19-27.
- 15 Sorokin EM, Markham A. Cilostazol. *Drugs Aging* 1999; 14: 63-71.
- 16 Money SR, Herd JA, Isaacsohn JL, et al. Effect of cilostazol on walking distances in patients with intermittent claudication caused by peripheral vascular disease. *J Vasc Surg* 1998; 27: 267-74.
- 17 Beebe HC, Dawson DL, Cutler BS, et al. A new pharmacological treatment for intermittent claudication: results of a randomized, multicenter trial. *Arch Intern Med* 1999; 159: 2041-50.
- 18 Bramer SL, Forbes WP. Effect of hepatic impairment on the pharmacokinetics of a single dose of cilostazol. *Clin Pharmacokinet* 1999; 37: 25-32.
- 19 Regensteiner JG, Hiatt WR. Current medical therapies for patients with peripheral arterial disease: a critical review. *Am J Med* 2002; 112: 49-57.
- 20 Mukherjee D, Yadav JS. Update on peripheral vascular diseases: from smoking cessation to stenting. *Cleve Clin J Med* 2001; 68: 723-33.
- 21 Morishita R. A scientific rationale for the CREST trial results: evidence for the mechanism of action of cilostazol in restenosis. *Atheroscler Suppl* 2005. in press
- 22 Brophy JM, Belisle P, Joseph L. Evidence for use of coronary stents: a hierarchical Bayesian meta-analysis. *Ann Intern Med* 2003; 138: 777-86.
- 23 Moussa I, Di Mario C, Reimers B, Akiyama T, Tobis J, Colombo A. Subacute stent thrombosis in the era of intravascular ultrasound-guided coronary stenting without anticoagulation: frequency, predictors and clinical outcome. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 6-12.
- 24 Iakovou I, Schmidt T, Bonizzi E, et al. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAMA* 2005; 293: 2126-30.
- 25 Tanigawa T, Nishikawa M, Kitai T, et al. Increased platelet aggregability in response to shear stress in acute myocardial infarction and its inhibition by combined therapy with aspirin and cilostazol after coronary intervention. *Am J Cardiol* 2000; 85: 1054-9.
- 26 Ge J, Han H, Jiang H, et al. RACTS: a prospective randomized antiplatelet trial of cilostazol versus ticlopidine in patients undergoing coronary stenting – long-term clinical and angiographic outcome. *J Cardiovasc Pharmacol* 2005; 46: 162-6.
- 27 Lee S, Park S, Hong M, et al. Comparison of cilostazol and clopidogrel after successful coronary stenting. *Am J Cardiol* 2005; 95: 859-62.
- 28 LaRosa JC, Gotto Jr AM. Past, present, and future standards for management of dyslipidemia. *Am J Med* 2004; 116: 3-8.
- 29 Brousseau ME, Schaefer EJ. New developments in the prevention of atherosclerosis in patients with low high-density lipoprotein cholesterol. *Curr Atheroscler Rep* 2001; 3: 365-72.
- 30 Hokanson JE, Austin MA. Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of population-based prospective studies. *J Cardiovasc Risk* 1996; 3: 213-19.
- 31 Yoshino G, Hirano T, Kazumi T. Dyslipidemia in diabetes mellitus. *Diab Res Clin Prac* 1996; 33: 1-14.
- 32 Karpe F. Postprandial lipoprotein metabolism and atherosclerosis. *J Intern Med* 1999; 246: 341-55.
- 33 Eberly LE, Stamler J, Neaton JD. Relation of triglyceride levels, fasting and nonfasting, to fatal and nonfatal coronary heart disease. *Arch Intern Med* 2003; 163: 1077-83.
- 34 Zilvermit DB. Atherogenesis: a postprandial phenomenon. *Circulation* 1979; 60: 473-83.
- 35 Patsch JR, Miesenbock G, Hopferwieser T, et al. Relation of triglyceride metabolism and coronary artery disease. Studies in the postprandial state. *Arterioscler Thromb* 1992; 12: 1336-45.
- 36 Roche HM, Gibney MJ. The impact of postprandial lipemia in accelerating atherothrombosis. *J Cardiovasc Risk* 2000; 7: 317-24.
- 37 Cohn JS. Postprandial lipemia: emerging evidence for atherogenicity of remnant lipoproteins. *Can J Cardiol* 1998; 14: 18-27.
- 38 Patsch JR, Karlin JB, Scott LW, Smith LC, Gotto Jr AM. Inverse relationship between blood levels of high density lipoprotein subfraction 2 and magnitude of postprandial lipemia. *Proc Natl Acad Sci USA* 1983; 80: 1449-53.
- 39 Griffin BA, Freeman DJ, Tait GW, et al. Role of plasma triglyceride in the regulation of plasma low density lipoprotein (LDL) subfractions: relative contribution of small, dense LDL to coronary heart disease risk. *Atherosclerosis* 1994; 106: 241-53.
- 40 Wang T, Elam MB, Forbes WP, Zhong J, Nakajima K. Reduction of remnant lipoprotein cholesterol concentrations by cilostazol in patients with intermittent claudication. *Atherosclerosis* 2003; 171: 337-42.
- 41 Elam MB, Heckman J, Crouse JR, et al. Effect of the novel antiplatelet agent cilostazol on plasma lipoproteins in patients with intermittent claudication. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18: 1942-7.
- 42 Ikewaki K, Mochizuki K, Iwasaki M, Nishide R, Mochizuki S, Tada N. Cilostazol, a potent phosphodiesterase type III inhibitor, selectively increases antiatherogenic high-density lipoprotein subclass LpA-I and improves postprandial lipemia in patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism* 2002; 51: 1348-54.
- 43 Ross R. Atherosclerosis - an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 115-26.
- 44 Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 2002; 420: 868-74.
- 45 Libby P, Theroux P. Pathophysiology of coronary artery disease. *Circulation* 2005; 111: 3481-8.
- 46 Bevilacqua MP, Nelson RM, Mannori G, Cecconi O. Endothelial-leukocyte adhesion molecules in human disease. *Annu Rev Med* 1994; 45: 361-78.
- 47 Otsuki M, Hashimoto K, Morimoto Y, Kishimoto T, Kasayama S. Circulating vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) in atherosclerotic NIDDM patients. *Diabetes* 1997; 46: 2096-101.
- 48 Baggiolini M, Loetscher P. Chemokines in inflammation and immunity. *Immunol Today* 2000; 21: 418-20.
- 49 Meyer JW, Holland JA, Ziegler LM, Chang MM, Beebe G, Schmitt ME. Identification of a functional leukocyte-type NADPH oxidase in human endothelial cells: a potential atherogenic source of reactive oxygen species. *Endothelium* 1999; 7: 11-22.
- 50 Van Snick J. Interleukin-6: an overview. *Annu Rev Immunol* 1990; 8: 253-78.
- 51 Shichijo M, Inagaki N, Kimata M, Serizawa I, Saito H, Nagai H. Role of cyclic 3',5'-adenosine monophosphate in the regulation of chemical mediator release and cytokine production from cultured human mast cells. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 421-8.
- 52 Nishio Y, Kashiwagi A, Takahara N, Hidaka H, Kikkawa R. Cilostazol, a cAMP phosphodiesterase inhibitor, attenuates the production of monocyte chemoattractant protein-1 in response to tumor necrosis factor-alpha in vascular endothelial cells. *Horm Metab Res* 1997; 29: 491-5.
- 53 Park SY, Lee JH, Kim YK, et al. Cilostazol prevents remnant lipoprotein particle-induced monocyte adhesion to endothelial cells by suppression of adhesion molecules and monocyte chemoattractant protein-1 expression via lectin-like receptor for oxidized low-density lipoprotein receptor activation. *J Pharmacol Exp Ther* 2005; 312: 1241-8.
- 54 Otsuki M, Saito H, Xu X, Sumitani S, Kouhara H, Kurabayashi M, Kasayama S. Cilostazol represses vascular cell adhesion molecule-1 gene transcription via inhibiting NF-kB binding to its recognition sequence. *Atherosclerosis* 2001; 158: 121-8.
- 55 Lee JH, Oh GT, Park SY, et al. Cilostazol reduces atherosclerosis by inhibition of superoxide and tumor necrosis factor-alpha formation in low-density lipoprotein receptor-null mice fed high cholesterol. *J Pharmacol Exp Ther* 2005; 313: 502-9.
- 56 Hong KW, Kim KY, Shin HK, et al. Cilostazol prevents tumor necrosis factor-alpha-induced cell death by suppression of phosphatase and tensin homolog deleted from chromosome 10 phosphorylation and activation of akt/cyclic

- AMP response element-binding protein phosphorylation. *J Pharmacol Exp Ther* 2003; 306: 1182-90.
- 57 Tani T, Uehara K, Sudo T, Marukawa K, Yasuda Y, Kimura Y. Cilostazol, a selective type III phosphodiesterase inhibitor, decreases triglyceride and increases HDL cholesterol levels by increasing lipoprotein lipase activity in rats. *Atherosclerosis* 2000; 152: 299-305.
- 58 Nomura S, Imamura A, Okuno M, et al. Platelet-derived microparticles in patients with arteriosclerosis obliterans enhancement of high shear-induced microparticle generation by cytokines. *Thromb Res* 2000; 98: 257-68.
- 59 Lee T, Su S, Hwang J, et al. Differential lipogenic effects of cilostazol and pentoxifylline in patients with intermittent claudication: potential role for interleukin-6. *Atherosclerosis* 2001; 158: 471-6.
- 60 Russo G, Leopold JA, Loscalzo J. Vasoactive substances: nitric oxide and endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Vasc Pharmacol* 2002; 38: 259-69.
- 61 Kockx MM. Apoptosis in the atherosclerotic plaque: quantitative and qualitative aspects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18: 1519-22.
- 62 Buttke TM, Sandstrom PA. Oxidative stress as a mediator of apoptosis. *Immunol Today* 1994; 15: 7-10.
- 63 Reed JC. Bcl-2 and the regulation of programmed cell death. *J Cell Biol* 1994; 124: 1-6.
- 64 Tsujimoto Y, Croce CM. Analysis of the structure, transcripts, and protein products of bcl-2, the gene involved in human follicular lymphoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986; 83: 5214-18.
- 65 Chen J, Graham SH, Nakayama M, et al. Apoptosis repressor genes Bcl-2 and Bcl-x-long are expressed in the rat brain following global ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab* 1997; 17: 2-10.
- 66 Xiang J, Chao DT, Korsmeyer SJ. BAX-induced cell death may not require interleukin 1 β -converting enzyme-like proteases. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 14559-63.
- 67 Ikeda U, Ikeda M, Kano S, Kanbe T, Shimada K. Effect of cilostazol, a cAMP phosphodiesterase inhibitor, on nitric oxide production by vascular smooth muscle cells. *Eur J Pharmacol* 1996; 314: 197-202.
- 68 Inada H, Shindo H, Tawada M, Onaya T. Cilostazol, a cyclic AMP phosphodiesterase inhibitor, stimulates nitric oxide production and sodium potassium adenosine triphosphatase activity in SH-SY5Y human neuroblastoma cells. *Life Sci* 1999; 65: 1413-22.
- 69 Ito C, Kusano E, Akimoto T, et al. Cilostazol enhances IL-1 β -induced NO production and apoptosis in rat vascular smooth muscle via PKA-dependent pathway. *Cell Signal* 2002; 14: 625-32.
- 70 Omi H, Okayama N, Shimizu M, et al. Cilostazol inhibits high glucose-mediated endothelial-neutrophil adhesion by decreasing adhesion molecule expression via NO production. *Microvasc Res* 2004; 68: 119-25.
- 71 Nakamura T, Houchi H, Minami A, et al. Endothelium-dependent relaxation by cilostazol, a phosphodiesterase III inhibitor, on rat thoracic aorta. *Life Sci* 2001; 69: 1709-15.
- 72 Kim KY, Shin HK, Choi JM, Hong KW. Inhibition of lipopolysaccharide-induced apoptosis by cilostazol in human umbilical vein endothelial cells. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 300: 709-15.
- 73 Choi JM, Shin HK, Kim KY, Lee JH, Hong KW. Neuroprotective effect of cilostazol against focal cerebral ischemia via antiapoptotic action in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 300: 787-93.
- 74 Lusis AJ. Atherosclerosis. *Nature* 2000; 407: 233-41.