

CONTROVERSIE SULL'USO DEI FARMACI ANTITROMBOTICI

7-8 ottobre 2016 - Hotel Lloyd's Baia - Vietri sul Mare

IL PERCORSO TERAPEUTICO NEL PAZIENTE ARTERIOPATICO

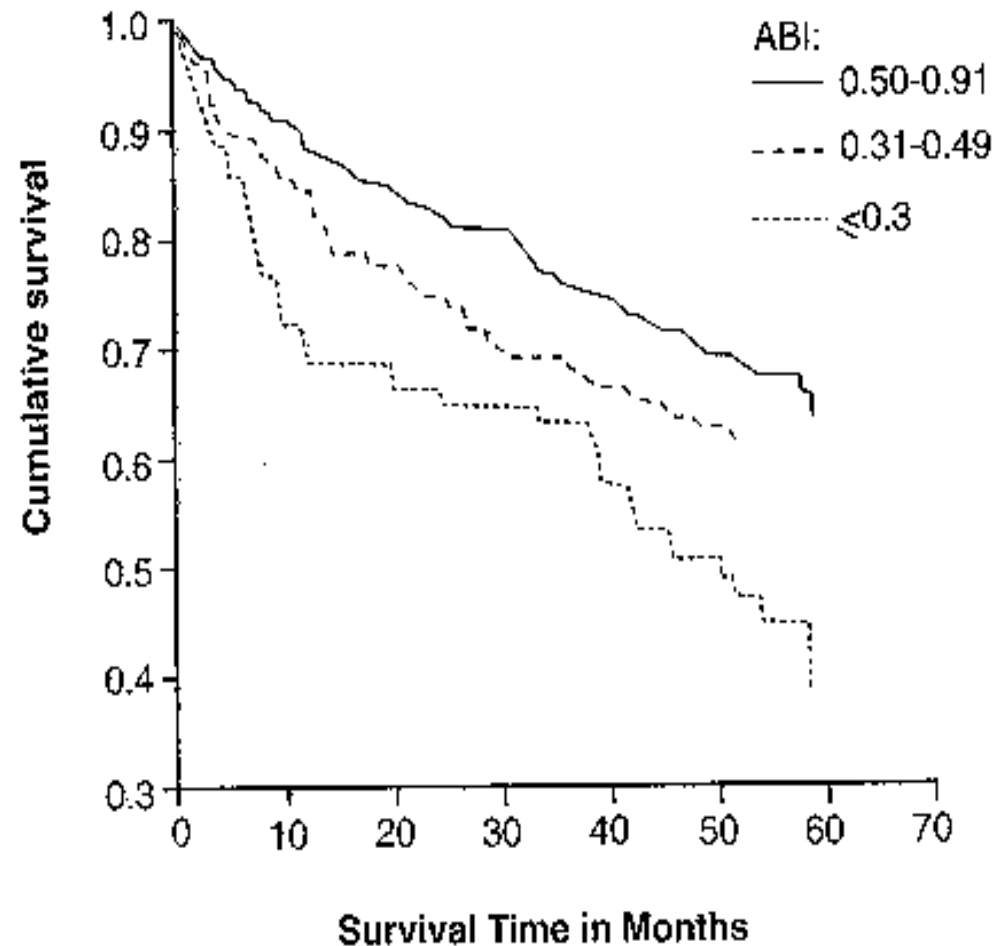
MARIA AMITRANO



TABELLA III — *Classificazioni dell'AOP secondo Fontaine e Rutherford.*

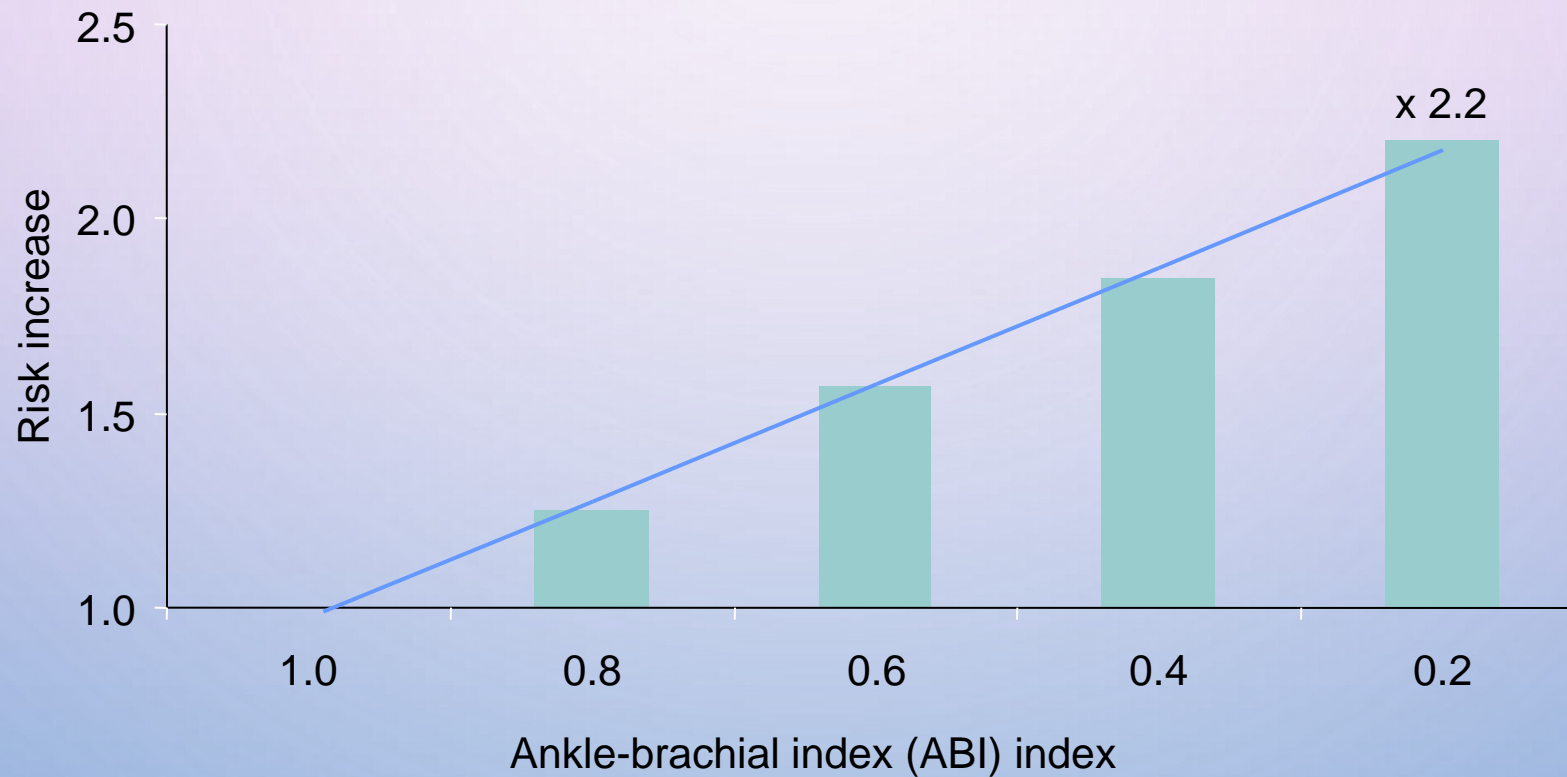
Fontaine		Rutherford				
Stadio	Clinica	Segni esintomi	Fisiopatologia	Clinica	Grado	Categoria
1°	Asintomatico	Scoperta casuale di calcificazioni aorto-iliache	Placca ATS Placca a rischio Infiammazione della placca ATS Aterotrombosi	Asintomatico	0	0
2° A	Claudicazione lieve	ACD > 200 m t. recupero < 2 min	Discrepanza tra richiesta muscolare e apporto arterioso di ossigeno	Claudicazione lieve	I	1
2° B	Claudicazione moderata o severa	ACD < 200 m t. recupero > 2 min	Elevata discrepanza tra richiesta muscolare e apporto arterioso di ossigeno	Claudicazione moderata	I	2
		ACD < 100-80 m t. recupero > 2 min	Molto elevata discrepanza tra richiesta muscolare e apporto arterioso di ossigeno + acidosi	Claudicazione severa	I	3
3°	Dolore ischemico a riposo	Dolore ischemico a riposo	Severa ipossia cutanea e acidosi	Dolore ischemico a riposo	II	4
4°	Ulcere ischemiche o gangrena	Necrosi	Severa ipossia cutanea e acidosi Infezione	Piccola perdita di tessuto	III	5
		Gangrena	Severa ipossia cutanea e acidosi Infezione	Grande perdita di tessuto	III	6

ACD: distanza assoluta di claudicazione; ATS: aterosclerotica; min: minuti; t recupero: tempo di recupero.



Indipendentemente dall'età o dalla presenza o meno di diabete un ABI $\leq 0,3$ % è indice di mortalità cumulativa a 5 anni molto elevata (Criqui MH e coll. N.Engl. J M. 1992)

INCREASE FOR MYOCARDIAL INFARCTION AND STROKE AS A FUNCTION OF ABI MEASUREMENT¹



1. Dormandy JA, Creager MA. *Cerebrovasc Dis* 1999; 9(suppl 1): 14.

Prevalence and progression of internal carotid artery stenosis in patients with peripheral arterial occlusive disease.

Cinà CS et al. *J Vasc Surg* 2002; 36, 75

	Severity of Carotid Stenosis	
ABI	< 50%	> 50%
> 0.8	75%	25%
0.6-0.79	57%	43%
0.4-0.59	61%	39%
< 0.4	41%	59%

Kendall $\tau < 0.001$

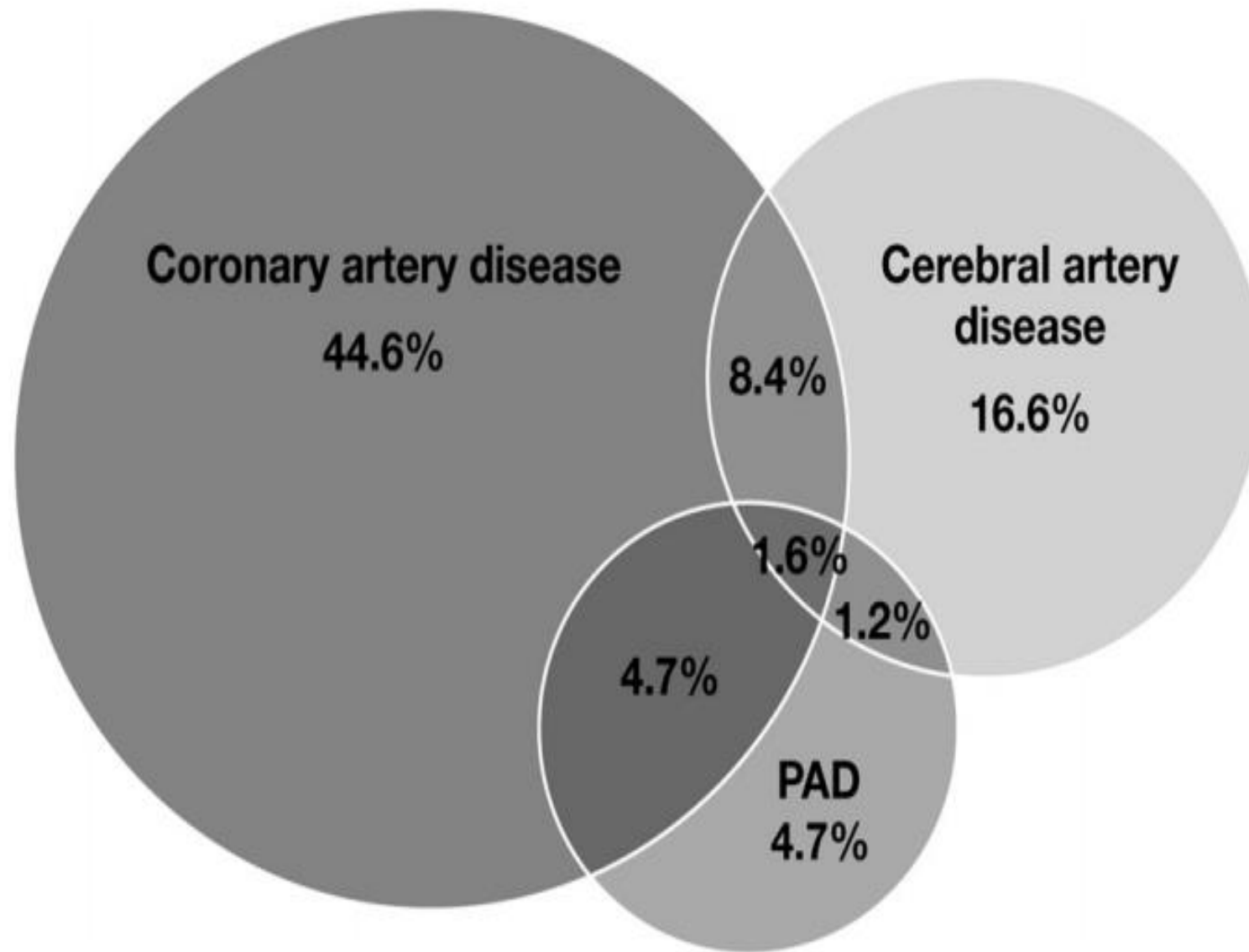


Fig. A7. Typical overlap in vascular disease affecting different territories.²⁶ Based on REACH data. PAD – peripheral arterial disease.

- TUTTO QUESTO CI GIUSTIFICA AD ATTUARE, NEI PAZIENTI CON ARTERIOPATIA PERIFERICA, UN SERIE DI STRATEGIE VOLTE A MIGLIORARE LA SOPRAVVIVENZA, NONCHÉ (ESSENDO L'ARTERIOPATIA ANCHE UN MARKER DI RISCHIO CARDIOVASCOLARE GLOBALE) A PREVENIRE LE MANIFESTAZIONI DELL'ATEROSCLEROSI IN ALTRI ORGANI-----→ PREVENZIONE A 360°



Inter-Society Consensus
for the Management of PAD

Editors: Lars Norgren and William R Hiatt

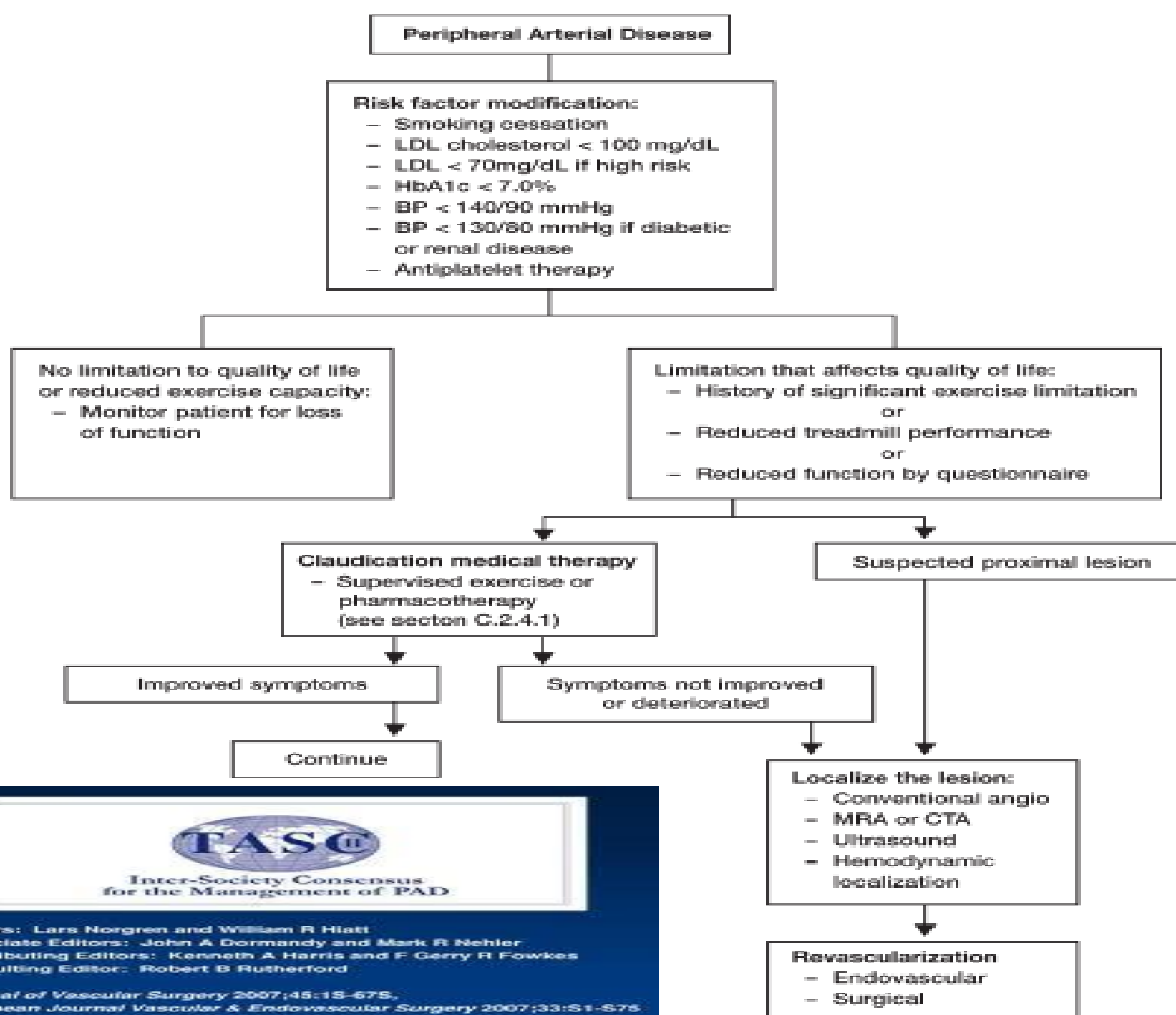
Associate Editors: John A Dormandy and Mark R Nehler

Contributing Editors: Kenneth A Harris and F Gerry R Fowkes

Consulting Editor: Robert B Rutherford

Modello di percorso diagnostico e terapeutico per l'arteriopatia obliterante periferica

G. M. ANDREOZZI, P. L. ANTIGNANI, E. AROSIO, G. ARPAIA, B. CRESCENZI, M. DI SALVO,
B. GOSSETTI, G. MARCUCCI, G. MILIO,
a nome del Gruppo di Lavoro SIAPAV con Metis-FIMG, SICVE, SIDV, SIMG, Siset



Editors: Lars Norgren and William R Hiatt
 Associate Editors: John A Dormandy and Mark R Neher
 Contributing Editors: Kenneth A Harris and F Gerry R Fowkes
 Consulting Editor: Robert B Rutherford

Journal of Vascular Surgery 2007;45:1S-67S,
European Journal Vascular & Endovascular Surgery 2007;33:S1-S75

Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II)

L. Norgren,^a W.R. Hiatt,^b J.A. Dormandy, M.R. Nehler, K.A. Harris, and F.G.R. Fowkes on behalf of the TASC II Working Group, *Örebro, Sweden and Denver, Colorado*

Recommendation 1

Smoking cessation in peripheral arterial disease

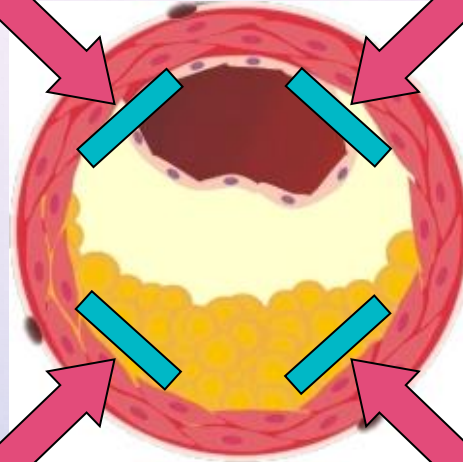
- All patients who smoke should be strongly and repeatedly advised to stop smoking [B].
- All patients who smoke should receive a program of physician advice, group counseling sessions, and nicotine replacement [A].
- Cessation rates can be enhanced by the addition of antidepressant drug therapy (bupropion) and nicotine replacement [A].

Dyslipidemia

Statins
Fibric Acid Derivates
Thiazolidinediones?

Hypertension

ACE Inhibitors
Angiotensin Receptor Blockers
 β -Blockers
Calcium Channel Blockers
Diuretics



Hyperglycemia Insulin Resistance

Insulin
Metformin
Thiazolidinediones
Sulfonylureas
Nonsulfonylureas
Secretagogues

Platelet Activation and Aggregation

Aspirin
Clopidogrel
Ticlopidine

Recommendation 2

Lipid control in patients with peripheral arterial disease (PAD)

- Dietary modification should be the initial intervention to control abnormal lipid levels [B].
- In symptomatic PAD patients, **statins** should be the **primary agents** to lower LDL cholesterol levels to reduce the risk of cardiovascular events [A].
- Fibrates and/or niacin to raise HDL-cholesterol levels and lower triglyceride levels should be considered in patients with PAD who have abnormalities of those lipid fractions [B].

Curr Top Med Chem. 2014 Dec 3. [Epub ahead of print]

Pleiotropic Effects of Statins in Atherosclerotic Disease: Focus on the Antioxidant Activity of Atorvastatin.

Riganò R.

High-intensity statin therapy and regression of coronary atherosclerosis in patients with diabetes mellitus

Vasilios G. Athyros, Niki Katsiki, Asterios Karagiannis, Dimitri P. Mikhailidis 

Received: September 19, 2014; Received in revised form: October 1, 2014; Accepted: October 4, 2014; Published Online: October 09, 2014

Effect of Very High-Intensity Statin Therapy on Regression of Coronary Atherosclerosis The ASTEROID Trial

CONTROLLO DELLA PA



Recommendation 3

Control of hypertension in peripheral arterial disease (PAD) patients

- All patients with hypertension should have blood pressure controlled to $<140/90$ mmHg or $<130/80$ mmHg if they also have diabetes or renal insufficiency [A].
- JNC VII and European guidelines for the management of hypertension in PAD should be followed [A].
- Thiazides and ACE inhibitors should be considered as initial blood-pressure lowering drugs in PAD to reduce the risk of cardiovascular events [B].
- Beta-adrenergic-blocking drugs are not contraindicated in PAD [A].

Potential Vascular Mechanisms of Ramipril Induced Increases in Walking Ability in Patients With Intermittent Claudication

Anna A. Ahimastos, Celine Latouche, Alaina K. Natoli,



American
Heart
Association®

Medini Reddy-luthmoodoo, Jonathan Golledge, Bronwyn A. Kingwell

Conclusions: Ramipril is associated with an increase in the biomarkers of angiogenesis/arteriogenesis and reduction in the markers of thrombosis, inflammation, and leukocyte adhesion. This study informs strategies to improve mobility in patients with intermittent claudication.

Meta-analysis of angiotensin converting enzyme inhibitors effect on walking ability and ankle brachial pressure index in patients with intermittent claudication

[Yousef Shahin](#) , [Rachel Barnes](#), [Hashem Barakat](#), [Ian C. Chetter](#)

Academic Vascular Surgical Unit, Hull York Medical School and University of Hull, Hull, UK



<<TREATMENT WITH ACE INHIBITORS IMPROVED WALKING ABILITY IN PATIENTS WITH IC.

HOWEVER, THIS WAS NOT ASSOCIATED WITH SIGNIFICANT IMPROVEMENT IN ABPI. PATIENTS WITH IC MIGHT BENEFIT FROM TREATMENT WITH A HIGH TISSUE AFFINITY ACE INHIBITOR FOR A PERIOD OF 6 MONTHS>>.

Effect of Ramipril on Walking Times and Quality of Life Among Patients With Peripheral Artery Disease and Intermittent Claudication

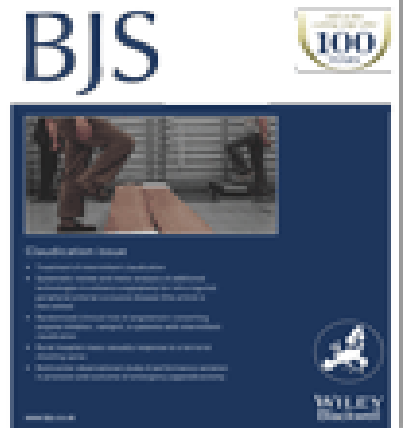
A Randomized Controlled Trial

Outcome Measure	No. of Participants	Value		Mean (95% CI) ^b		P Value ^c
		Baseline	6 mo	Within-Group Changes	Between-Group Difference	
Primary outcome measures, mean (SD)						
PFWT, s						
Placebo	106	142 (54)	156 (57)	14 (6 to 21)	75 (60 to 89)	<.001
Ramipril	106	140 (61)	229 (85)	88 (76 to 101)		
MWT, s						
Placebo	106	238 (71)	259 (80)	23 (13 to 36)	255 (215 to 295)	<.001
Ramipril	106	234 (91)	512 (235)	277 (238 to 316)		
Secondary outcome measures, limiting-leg ABI, mean (SD)						
At rest						
Placebo	106	0.55 (0.14)	0.54 (0.16)	0.00 (-0.02 to 0.02)	0.10 (0.08 to 0.13)	<.001
Ramipril	106	0.57 (0.14)	0.64 (0.13)	0.08 (0.06 to 0.09)		
Following exercise						
Placebo	106	0.43 (0.12)	0.42 (0.16)	0.00 (-0.03 to 0.18)	0.11 (0.08 to 0.14)	<.001
Ramipril	106	0.45 (0.14)	0.52 (0.14)	0.07 (0.05 to 0.09)		

Randomized clinical trial of angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, in patients with intermittent claudication

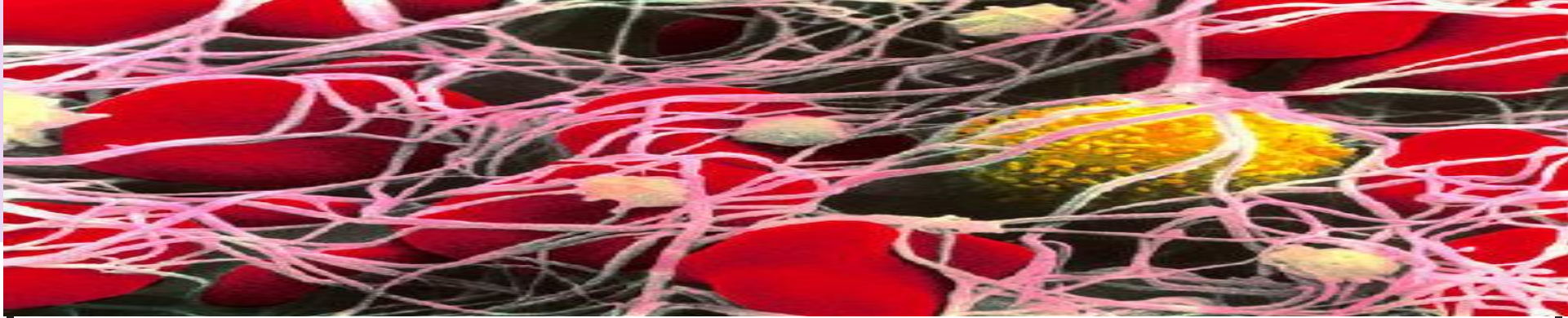
Y. Shahin^{1,2}, J. R. Cockerot² and I. C.

Issue



“CONCLUSION:

RAMIPRIL IMPROVED WALKING DISTANCE IN PATIENTS WITH CLAUDICATION; HOWEVER, THIS IMPROVEMENT WAS NOT RELATED TO IMPROVED ABPI BUT MIGHT HAVE BEEN DUE TO RAMIPRIL REDUCING ARTERIAL STIFFNESS”.



Antiplatelet therapy in peripheral arterial disease (PAD)

- All symptomatic patients with or without a history of other cardiovascular disease should be prescribed an antiplatelet drug long term to reduce the risk of cardiovascular morbidity and mortality [A].
- Aspirin/ASA is effective in patients with PAD who also have clinical evidence of other forms of cardiovascular disease (coronary or carotid) [A].
- The use of aspirin/ASA in patients with PAD who do not have clinical evidence of other forms of cardiovascular disease can be considered [C].
- Clopidogrel is effective in reducing cardiovascular events in a subgroup of patients with symptomatic PAD, with or without other clinical evidence of cardiovascular disease [B].

TABELLA III — *Classificazioni dell'AOP secondo Fontaine e Rutherford.*

Fontaine		Rutherford				
Stadio	Clinica	Segni esintomi	Fisiopatologia	Clinica	Grado	Categoria
1°	Asintomatico	Scoperta casuale di calcificazioni aorto-iliache	Placca ATS Placca a rischio Infiammazione della placca ATS Aterotrombosi	Asintomatico	0	0
2° A	Claudicazione lieve	ACD > 200 m t. recupero < 2 min	Discrepanza tra richiesta muscolare e apporto arterioso di ossigeno	Claudicazione lieve	I	1
2° B	Claudicazione moderata o severa	ACD < 200 m t. recupero > 2 min	Elevata discrepanza tra richiesta muscolare e apporto arterioso di ossigeno	Claudicazione moderata	I	2
		ACD < 100-80 m t. recupero > 2 min	Molto elevata discrepanza tra richiesta muscolare e apporto arterioso di ossigeno + acidosi	Claudicazione severa	I	3
3°	Dolore ischemico a riposo	Dolore ischemico a riposo	Severa ipossia cutanea e acidosi	Dolore ischemico a riposo	II	4
4°	Ulcere ischemiche o gangrena	Necrosi	Severa ipossia cutanea e acidosi Infezione	Piccola perdita di tessuto	III	5
		Gangrena	Severa ipossia cutanea e acidosi Infezione	Grande perdita di tessuto	III	6

ACD: distanza assoluta di claudicazione; ATS: aterosclerotica; min: minuti; t recupero: tempo di recupero.

PAD ASINTOMATICA (ASYPAD)

VA SOSPETTATA NEI SOGGETTI CON:

- RISCONTRO OCCASIONALE DI STENOSI, PLACCHE O CALCIFICAZIONI ARTERIOSE.
- ETÀ >70 AA
- ETÀ COMPRESA TRA 50 E 69 AA CON STORIA DI TABAGISMO O DIABETE
- MENO DI 50AA CON DIABETE E UN ALTRO FATTORE DI RISCHIO (FUMO, DISLIPIDEMIA, IPERTENSIONE)
- ATS CORONARICA E/O CAROTIDEA NOTE
- INSUFFICIENZA RENALE
- ETÀ > 50 AA CON SINDROME METABOLICA



TERAPIA

Correzione dei fattori di rischio

Terapia antitrombotica

TABELLA III — *Classificazioni dell'AOP secondo Fontaine e Rutherford.*

Fontaine			Rutherford			
Stadio	Clinica	Segni esintomi	Fisiopatologia	Clinica	Grado	Categoria
1°	Asintomatico	Scoperta casuale di calcificazioni aorto-iliache	Placca ATS Placca a rischio Infiammazione della placca ATS Aterotrombosi	Asintomatico	0	0
2° A	Claudicazione lieve	ACD > 200 m t. recupero < 2 min	Discrepanza tra richiesta muscolare e apporto arterioso di ossigeno	Claudicazione lieve	I	1
2° B	Claudicazione moderata o severa	ACD < 200 m t. recupero > 2 min	Elevata discrepanza tra richiesta muscolare e apporto arterioso di ossigeno	Claudicazione moderata	I	2
		ACD < 100-80 m t. recupero > 2 min	Molto elevata discrepanza tra richiesta muscolare e apporto arterioso di ossigeno + acidosi	Claudicazione severa	I	3
3°	Dolore ischemico a riposo	Dolore ischemico a riposo	Severa ipossia cutanea e acidosi	Dolore ischemico a riposo	II	4
4°	Ulcere ischemiche o gangrena	Necrosi	Severa ipossia cutanea e acidosi Infezione	Piccola perdita di tessuto	III	5
		Gangrena	Severa ipossia cutanea e acidosi Infezione	Grande perdita di tessuto	III	6

ACD: distanza assoluta di claudicazione; ATS: aterosclerotica; min: minuti; t recupero: tempo di recupero.

TERAPIA

Correzione fattori di rischio

**Trattamento antiaterotrombotico con
farmaci antiaggreganti**

TABELLA III — *Classificazioni dell'AOP secondo Fontaine e Rutherford.*

Fontaine		Rutherford				
Stadio	Clinica	Segni esintomi	Fisiopatologia	Clinica	Grado	Categoria
1°	Asintomatico	Scoperta casuale di calcificazioni aorto-iliache	Placca ATS Placca a rischio Infiammazione della placca ATS Aterotrombosi	Asintomatico	0	0
2° A	Claudicazione lieve	ACD > 200 m t. recupero < 2 min	Discrepanza tra richiesta muscolare e apporto arterioso di ossigeno	Claudicazione lieve	I	1
2° B	Claudicazione moderata o severa	ACD < 200 m t. recupero > 2 min	Elevata discrepanza tra richiesta muscolare e apporto arterioso di ossigeno	Claudicazione moderata	I	2
		ACD < 100-80 m t. recupero > 2 min	Molto elevata discrepanza tra richiesta muscolare e apporto arterioso di ossigeno + acidosi	Claudicazione severa	I	3
3°	Dolore ischemico a riposo	Dolore ischemico a riposo	Severa ipossia cutanea e acidosi	Dolore ischemico a riposo	II	4
4°	Ulcere ischemiche o gangrena	Necrosi	Severa ipossia cutanea e acidosi Infezione	Piccola perdita di tessuto	III	5
		Gangrena	Severa ipossia cutanea e acidosi Infezione	Grande perdita di tessuto	III	6

ACD: distanza assoluta di claudicazione; ATS: aterosclerotica; min: minuti; t recupero: tempo di recupero.

TERAPIA

- **Correzione fattori di rischio**
- **Trattamento antiaterotrombotico con farmaci antiaggreganti**

TERAPIA (2)

Farmaci capaci di migliorare la capacità deambulatoria:

- 1. Pentossifillina**
- 2. Cilostazolo**
- 3. L-propionil carnitina**
- 4. Mesoglicano**

Rivascolarizzazione (quando indicata)

CILOSTAZOLO

- **INIBITORE DELLA PDE III**
- **AZIONE ANTIAGGREGANTE**
- **AZIONE VASODILATRICE**
- **AZIONE ANTIPROLIFERATIVA**



Efficacy of Cilostazol After Endovascular Therapy for Femoropopliteal Artery Disease in Patients With Intermittent Claudication

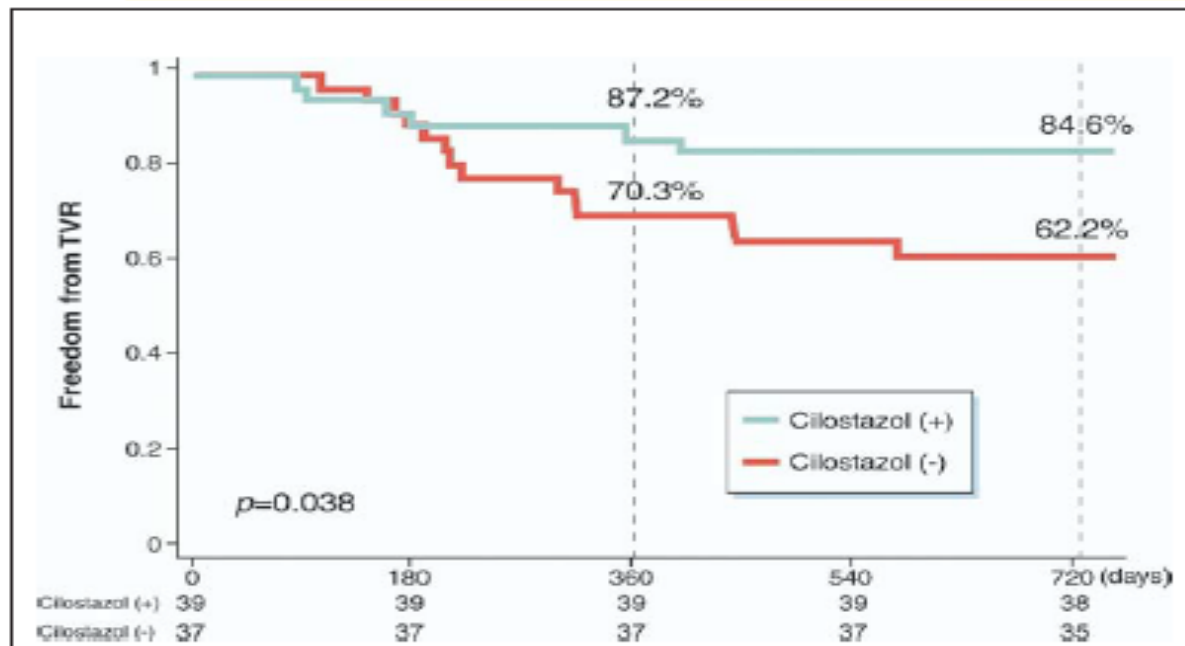


Figure 2 Freedom From TVR

Freedom from target vessel revascularization (TVR) after 24 months was significantly higher in the cilostazol (+) group (**green line**) compared with the cilostazol (-) control group (**red line**) (84.6% vs. 62.2%, $p = 0.038$).

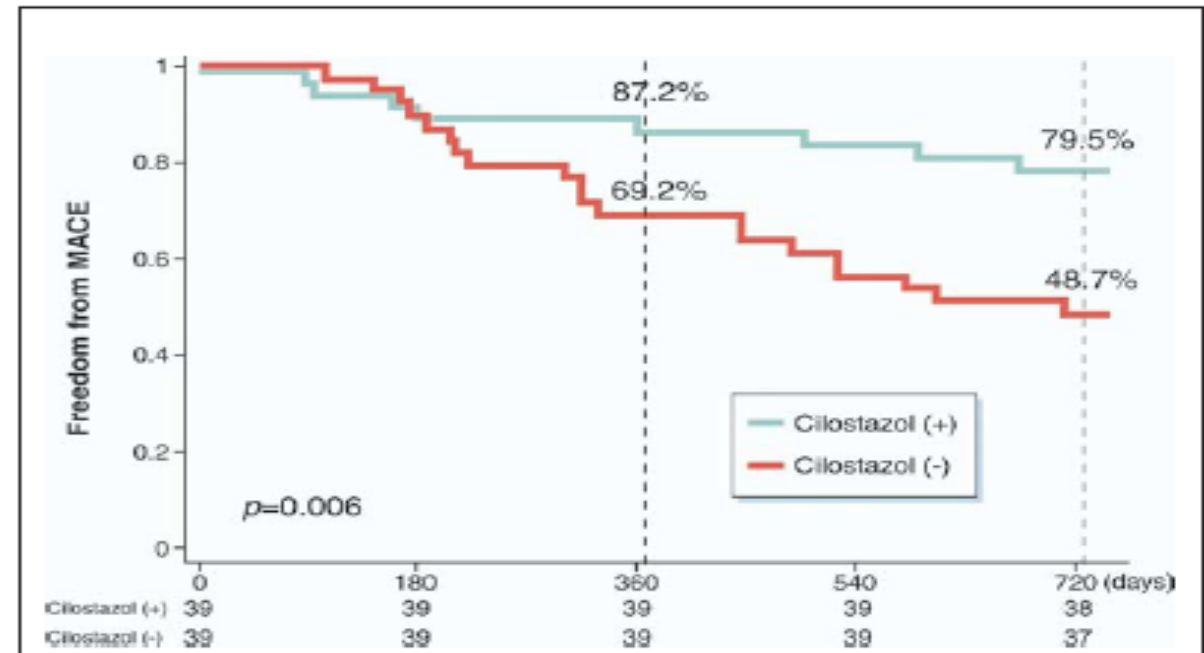


Figure 3 Freedom From MACE

Freedom from major adverse cardiovascular events (MACE) after 24 months was significantly higher in the cilostazol (+) group (**green line**) compared with the cilostazol (-) control group (**red line**) (79.5% vs. 48.7%, $p = 0.006$).

L-PROPIONIL CARNITINA

**Somministrazione endovena in
associazione ai prostanoidi con
miglioramento dei risultati a breve e
medio termine sul dolore e sulle lesioni
cutanee**

L-PROPIONIL CARNITINA

**Meccanismo d'azione «metabolico»
favorente la clearance dell'anomalo
accumulo di acil-carnitina che si
verifica nel muscolo scheletrico degli
arteriopatici.**

TABELLA III — *Classificazioni dell'AOP secondo Fontaine e Rutherford.*

Fontaine				Rutherford		
Stadio	Clinica	Segni esintomi	Fisiopatologia	Clinica	Grado	Categoria
1*	Asintomatico	Scoperta casuale di calcificazioni aorto-iliache	Placca ATS Placca a rischio Infiammazione della placca ATS Aterotrombosi	Asintomatico	0	0
2* A	Claudicazione lieve	ACID > 200 m t. recupero < 2 min	Discrepanza tra richiesta muscolare e apporto arterioso di ossigeno	Claudicazione lieve	I	1
2* B	Claudicazione moderata o severa	ACID < 200 m t. recupero > 2 min	Elevata discrepanza tra richiesta muscolare e apporto arterioso di ossigeno	Claudicazione moderata	I	2
		ACID < 100-80 m t. recupero > 2 min	Molto elevata discrepanza tra richiesta muscolare e apporto arterioso di ossigeno + acidosi	Claudicazione severa	I	3
3*	Dolore ischemico a riposo	Dolore ischemico a riposo	Severa ipossia cutanea e acidosi	Dolore ischemico a riposo	II	4
4*	Ulcere ischemiche o gangrena	Necrosi	Severa ipossia cutanea e acidosi Infezione	Piccola perdita di tessuto	III	5
		Gangrena	Severa ipossia cutanea e acidosi Infezione	Grande perdita di tessuto	III	6

ACID: distanza assoluta di claudicazione; ATS: aterosclerotica; min: minuti; t recupero: tempo di recupero.

TERAPIA

Rivascolarizzazione



Endovascolare



Open

TABELLA III — *Classificazioni dell'AOP secondo Fontaine e Rutherford.*

Fontaine				Rutherford		
Stadio	Clinica	Segni esintomi	Fisiopatologia	Clinica	Grado	Categoria
1°	Asintomatico	Scoperta casuale di calcificazioni aorto-iliache	Placca ATS Placca a rischio Infiammazione della placca ATS Aterotrombosi	Asintomatico	0	0
2° A	Claudicazione lieve	ACID > 200 m t. recupero < 2 min	Discrepanza tra richiesta muscolare e apporto arterioso di ossigeno	Claudicazione lieve	I	1
		ACID < 200 m t. recupero > 2 min	Elevata discrepanza tra richiesta muscolare e apporto arterioso di ossigeno	Claudicazione moderata	I	2
2° B	Claudicazione moderata o severa	ACID < 100-80 m t. recupero > 2 min	Molto elevata discrepanza tra richiesta muscolare e apporto arterioso di ossigeno + acidosi	Claudicazione severa	I	3
		Dolore ischemico a riposo	Severa ipossia cutanea e acidosi	Dolore ischemico a riposo	II	4
4°	Ulcere ischemiche o gangrena	Necrosi	Severa ipossia cutanea e acidosi Infezione	Piccola perdita di tessuto	III	5
		Gangrena	Severa ipossia cutanea e acidosi Infezione	Grande perdita di tessuto	III	6

ACID: distanza assoluta di claudicazione; ATS: aterosclerotica; min: minuti; t recupero: tempo di recupero.

ISCHEMIA CRITICA (CLI)

- **Arteriopatia degli arti inferiori ad esordio non acuto, che corrisponde al III + IV STADIO di Fontaine e al grado II-III di Rutherford.**
- **L ' Ischemia critica, minaccia la sopravvivenza dell'arto o di parte di esso e produce una disabilità permanente a causa della persistenza del dolore ischemico .**

Al solo sospetto...

**Avvio presso centro di
angiologia o chirurgia
vascolare**

TERAPIA

Rivascolarizzazione



Endovascolare



Open

TABELLA V. — *Management della CLI.*

Emodinamica	Clinica	Trattamento
Lesioni singole o doppie sequenziali, aorto-iliache, iliaco-femorali, femoro-poplitee, con buon run-off (emodinamica favorevole)	Dolori a riposo Piccole ulcere cutanee Necrosi digitali Necrosi dell'avampiede	Rivascolarizzazione primaria
Lesioni multiple ed estese, aortiche, iliache, femorali, poplitee e delle arterie di gamba, con arco plantare visibile e soddisfacente run-off (emodinamica favorevole)	Dolori a riposo Ulcere cutanee ischemiche poco estese o interessanti solo le dita	Trattamento farmacologico intensivo Rivascolarizzazione in caso di insuccesso del trattamento conservativo
Lesioni multiple ed estese, aortiche, iliache, femorali, poplitee e delle arterie di gamba, con arco plantare visibile e soddisfacente run-off (emodinamica favorevole)	Necrosi avampiede	Rivascolarizzazione primaria Amputazione avampiede Trattamento farmacologico intensivo
Lesioni multiple ed estese, aortiche, iliache, femorali, poplitee e delle arterie di gamba, con arco plantare non visibile e scarso run-off (emodinamica sfavorevole)	Dolori a riposo Necrosi digitali Necrosi avampiede	Trattamento farmacologico intensivo Tentativo di rivascolarizzazione in caso di insuccesso del trattamento conservativo Eventuale amputazione maggiore

TRATTAMENTO CONSERVATIVO

Obiettivi:

- 1. Sedazione del dolore**
- 2. Prevenzione dell'amputazione**
- 3. Significativo miglioramento delle lesioni cutanee**
- 4. Prolungamento della sopravvivenza con riduzione del rischio di MACE**
- 5. Guarigione**

TRATTAMENTO CONSERVATIVO (2)

Adeguata idratazione

Trattamento ottimale delle comorbidità

Prostanoidi (in regime di DH, RO o Day Service)

Anticoagulanti

Analgesici

Antibiotici

Ossigenoterapia iperbarica

Elettrostimolazione midollare (trattamento farmacologico intensivo)

PROSTANOIDI

Un trattamento farmacologico con prostanoidi è indicato:

- **Nei pazienti che hanno ancora un arto vitale**
- **Quando l'intervento non è possibile o non è indicato**
- **Elevato rischio di fallimento della rivascolarizzazione**
- **Prima di procedere all'amputazione**

METABOLITI DELL'ACIDO ARACHIDONICO

Fosfolipidi di membrana

Fosfolipasi

Acido arachidonico

Lipossigenasi

Ciclo-ossigenasi

5-H PETE

Prostaglandine

Prostaglandine
D2, E2, F2

Lipossine
A4, B4

Leucotriene A4

Prostaciclina
PGI₂

Trombossano A2

5-HETE

Leucotriene
B4

Leucotriene
C4, D4, E4

Chemiotassi
Adesione leucocitaria










Vasocostrizione
Broncospasmo
Aumento permeabilità

Vasodilatazione
Inibizione aggregazione
piastrinica

Vasocostrizione
Aggregazione piastrina

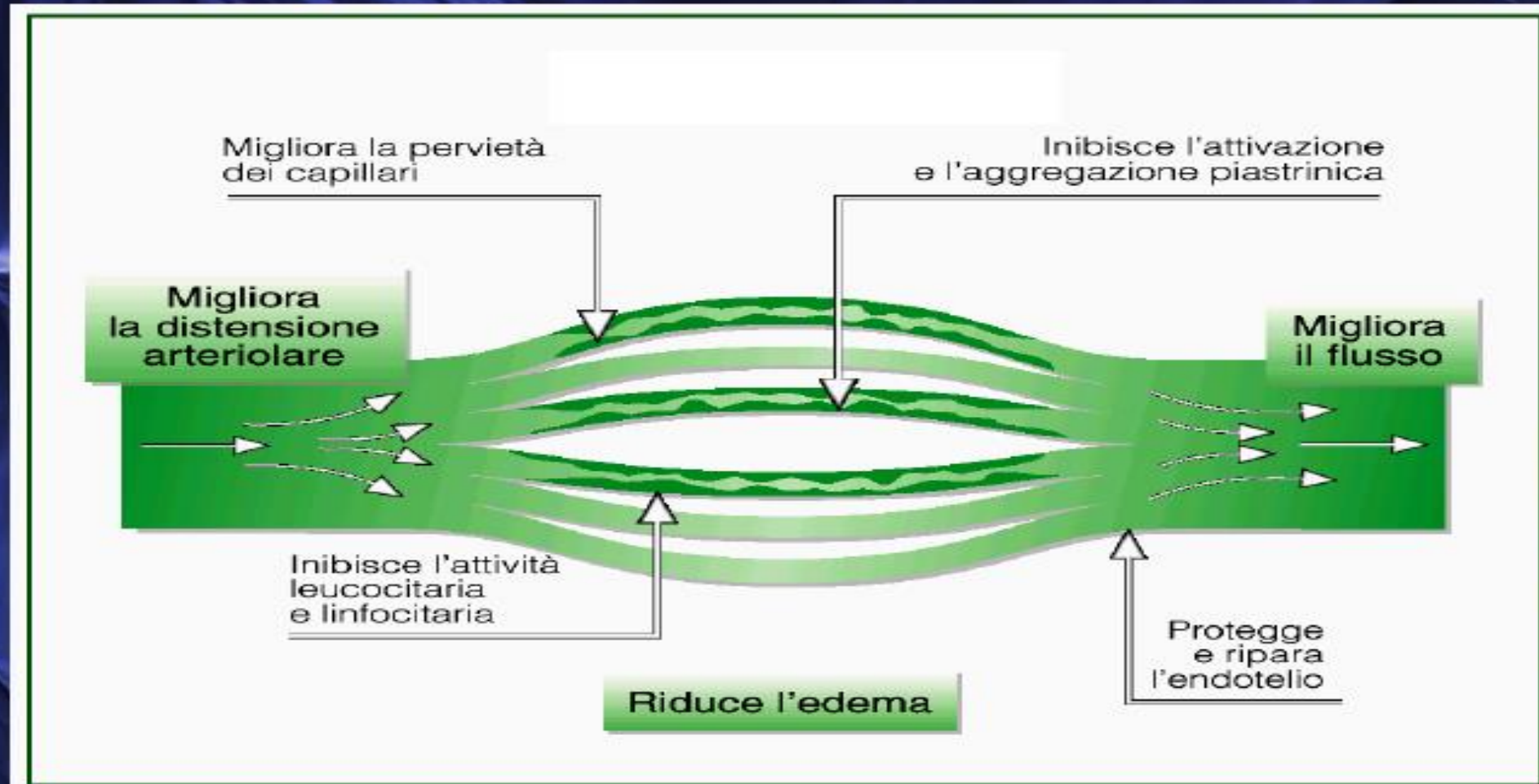
PROSTANOIDI - Prostaglandina (PGE₁) - Alprostadil

Meccanismo d'azione

-  **azione vasodilatatoria**
-   **aggregazione piastrinica**
-   **attivazione dei leucociti neutrofili e monociti**
-  **blocca il rilascio di enzimi litici e radicali liberi**
-  **azione anti-infiammatoria, antagonista della bradichinina**
-  **stimola la crescita delle cellule epidermiali**
-  **incremento di T_cPO₂**

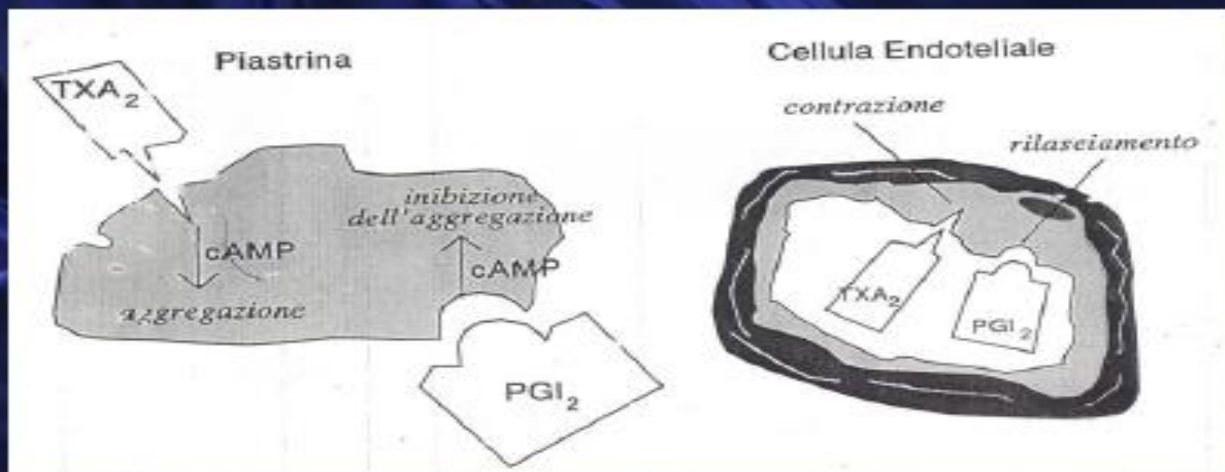
PROSTANOIDI – Prostaciclina - (PGI₂) - Iloprost

Meccanismo d'azione

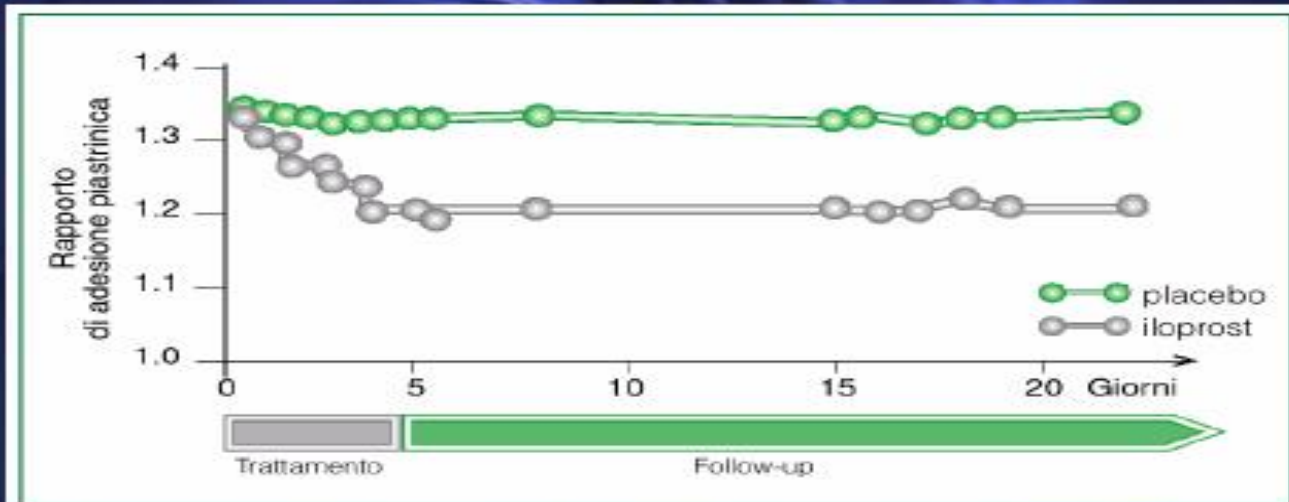


PROSTANOIDI – Prostaciclina - (PGI_2) - Iloprost

Meccanismo d'azione



Inibizione aggregazione piastrinica mediata dalla stimolazione dell'adenilatociclastasi con aumento di cAMP e riduzione di Ca^{++} citosolico



ILOPROST: modalità di somministrazione

Ischemia critica

- ➔ **Infusione con pompa peristaltica:**
0,5- 2 ng/Kg/m' x 6h/die per 28gg
0,5- 2 ng/Kg/m' x 12h/die per 12-14gg
- ➔ **Somministrazione con deflussore low dose e short-term**
1,5 ng/Kg/m' x 16h/die per 7gg
- ➔ **Infusione con pompa siringa**

Fenomeno di Raynaud da sclerodermia

- ➔ 0,5- 2 ng/Kg/m' x 6h/die per 3-5gg
- ➔ 0,5- 2 ng/Kg/m' x 8h/die per 5gg
+ 1 fl ogni 4-6 settimane
- ➔ 0,5- 2 ng/Kg/m' x 6h/die per 5gg ogni
3 mesi

Controindicazioni

- **Scompenso cardiaco congestizio acuto o cronico**
- **Infarto miocardico negli ultimi sei mesi**
- **Coronaropatie ed aritmie cardiache rare, valvulopatie (stenosi aortica e mitralica)**
- **Ipotensione severa**
- **Ipertensione arteriosa grave**
- **BPCO grave**
- **Emorragie in atto o condizioni di aumentato rischio emorragico (Ulcera gastrica, traumi)**
- **Epatopatie acute o croniche scompensate**
- **Particolare precauzione in pazienti con insufficienza renale (creatinina >1.5ml/dl)**

TASC II

Documento di Consenso InterSocietario TransAtlantico per il trattamento dell'arteriopatia periferica

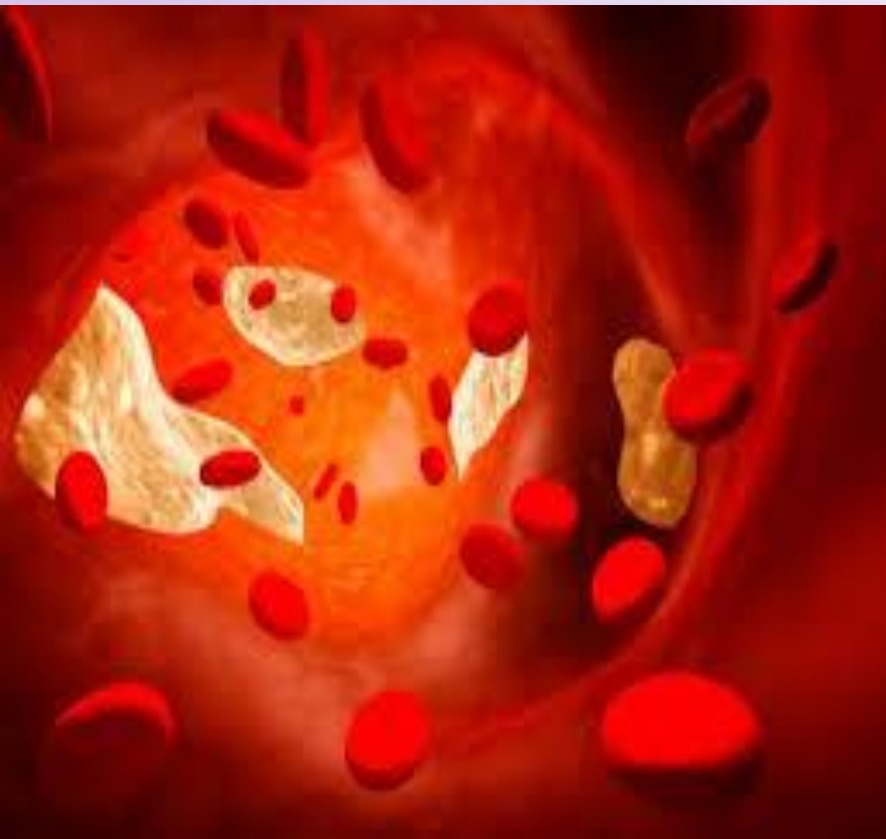
Raccomandazione 28. L'uso di prostanoidi nell'ischemia critica degli arti (CLI)

- Studi precedenti con prostanoidi hanno suggerito un miglioramento della guarigione delle ulcere ischemiche e una riduzione delle amputazioni nella CLI [A].
- Tuttavia, i recenti trial non sostengono il beneficio dei prostanoidi nel promuovere la sopravvivenza libera da amputazione [A].
- Non ci sono altre farmacoterapie che possono essere raccomandate per il trattamento della CLI [B].



ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases

Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries



Recommendations for the management of critical limb ischaemia

Recommendations	Class ^a	Level ^b	Ref ^c
For limb salvage, revascularization is indicated whenever technically feasible.	I	A	302, 331, 336
When technically feasible, endovascular therapy may be considered as the first-line option.	IIb	B	302, 331
If revascularization is impossible, prostanoids may be considered.	IIb	B	338, 339

^aClass of recommendation.

^bLevel of evidence.

^cReferences.



Antithrombotic Therapy in Peripheral Artery Disease

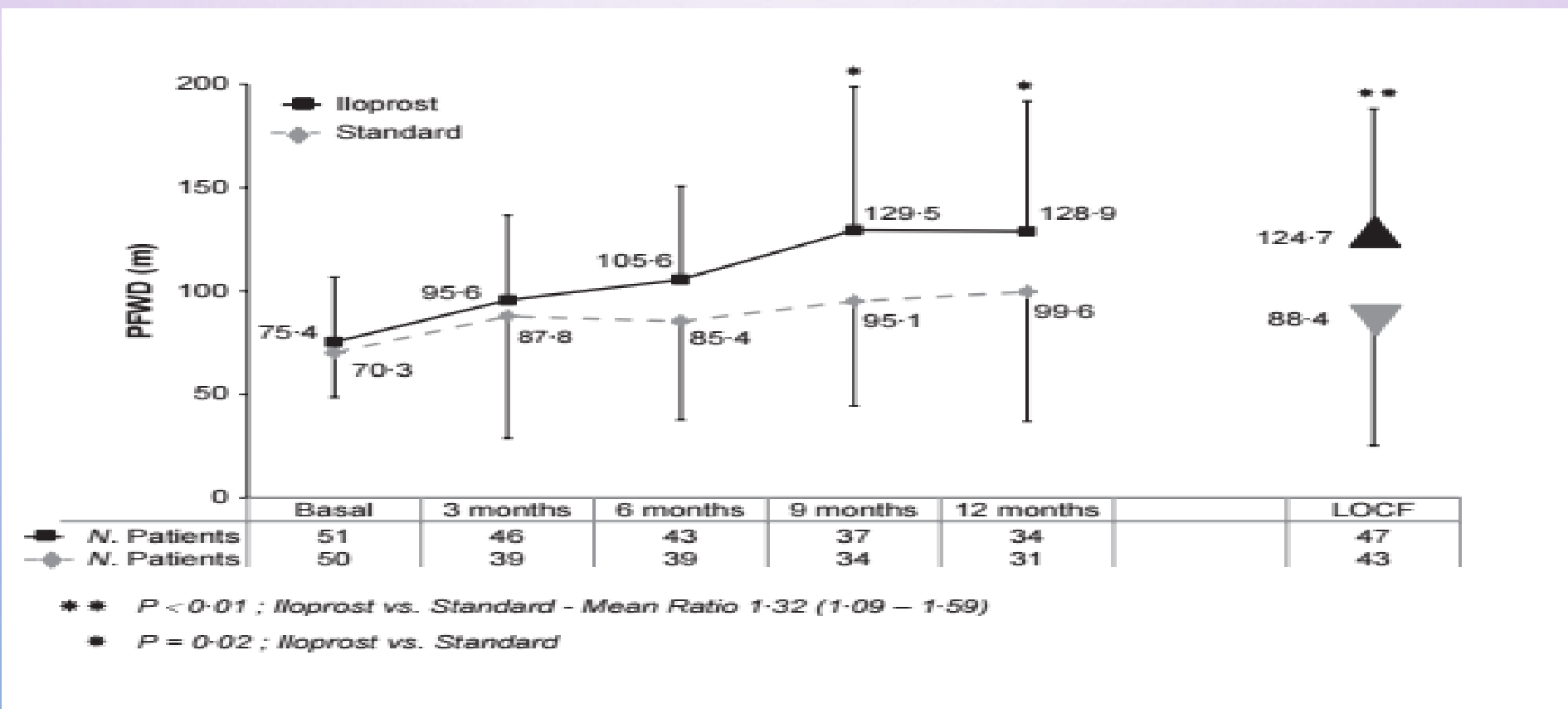
Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines

Pablo Alonso-Coello, MD, PhD; Sergi Bellmunt, MD; Catherine McGorrian, MBBCh, BAO; Sonia S. Anand, MD, PhD; Randolph Guzman, MD, RVT; Michael H. Criqui, MD, MPH; Elie A. Akl, MD, MPH, PhD; Per Olav Vandvik, MD, PhD; Maarten G. Lansberg, MD, PhD; Gordon H. Guyatt, MD, FCCP; and Frederick A. Spencer, MD

4.1-4.4. For patients with intermittent claudication refractory to exercise therapy (and smoking cessation), we suggest the use of cilostazol in addition to previously recommended antithrombotic therapies (aspirin 75-100 mg daily or clopidogrel 75 mg daily) (Grade 2C); we suggest against the use of pentoxifylline, heparinoids, or prostanooids (Grade 2C).

Effects of iloprost on pain-free walking distance and clinical outcome in patients with severe stage IIb peripheral arterial disease: the FADOI 2bPILOT Study

Antonino Mazzone[†], Michelangelo Di Salvo[†], Salvatore Mazzuca[‡], Antonella Valerio[§], Gualberto Gussoni[§], Erminio Bonizzoni[¶], Mauro Campanini^{**}, Giorgio Vescovo^{§,††}, Carlo Nozzoli^{††} and on behalf of the FADOI 2bPILOT Study Group[†]



Effects of iloprost on pain-free walking distance and clinical outcome in patients with severe stage IIb peripheral arterial disease: the FADOI 2bPILOT Study

Antonino Mazzone[†], Michelangelo Di Salvo[†], Salvatore Mazzuca[‡], Antonella Valerio[§], Gualberto Gussoni[§], Erminio Bonizzoni[¶], Mauro Campanini^{**}, Giorgio Vescovo^{§,††}, Carlo Nozzoli^{††} and on behalf of the FADOI 2bPILOT Study Group[†]

	Standard therapy	Standard therapy + iloprost
Ischaemic cardiopathy	7 (14.0)	1 (1.9)
Ischaemic cardiopathy + critical limb ischaemia	2 (4.0)	–
Ischaemic cardiopathy + cerebrovascular event	1 (2.0)	–
Cerebrovascular event	1 (2.0)	–
Critical limb ischaemia	5 (10.0)	1 (1.9)
Total	16 (32.0)	2 (3.9)

half of the patients will be alive without a major amputation [1].

And....what else?

Ticagrelor for the treatment of peripheral arterial disease

December 2014, Vol. 23, No. 12 , Pages 1737-1743 (doi:10.1517/13543784.2014.974803)

Aun-Yeong Chong, and Derek Y So

[HTML](#)

A Study Comparing Cardiovascular Effects of Ticagrelor and Clopidogrel in Patients With Peripheral Artery Disease (EUCLID)

Eligibility

Inclusion Criteria:

- Male and Female patients 50 years old or older with Symptomatic peripheral artery disease

Exclusion Criteria:

- Patients needing dual anti-platelet drug treatment before start of study Planned revascularisation or amputation
- Patients with known bleeding disorders
- Patients with a history of intracranial bleed
- Patients considered to be at risk of bradycardic events unless already treated with a permanent pacemaker




Peripheral Arterial Disease Detection, Awareness, and Treatment in Primary Care

CONCLUSIONS PREVALENCE OF PAD IN PRIMARY CARE PRACTICES IS HIGH, YET PHYSICIAN AWARENESS OF THE PAD DIAGNOSIS IS RELATIVELY LOW. [...] ATHEROSCLEROSIS RISK FACTORS WERE VERY PREVALENT IN PAD PATIENTS, BUT THESE PATIENTS RECEIVED LESS INTENSIVE TREATMENT FOR LIPID DISORDERS AND HYPERTENSION AND WERE PRESCRIBED ANTIPLATELET THERAPY LESS FREQUENTLY THAN WERE PATIENTS WITH CVD.

Adherence to Guideline-Recommended Therapy Is Associated With Decreased Major Adverse Cardiovascular Events and Major Adverse Limb Events Among Patients With Peripheral Arterial Disease

Ehrin J. Armstrong, MD, MSc, MAS;* Debbie C. Chen, BA;* Gregory G. Westin, AB; Satinder Singh, MD; Caroline E. McCoach, MD, PhD; Heejung Bang, PhD; Khung-Keong Yeo, MBBS; David Anderson, BA; Ezra A. Amsterdam, MD; John R. Laird, MD

“CONCLUSIONS-IN PATIENTS WITH CLAUDICATION OR CLI, COMBINATION TREATMENT WITH FOUR GUIDELINE-RECOMMENDED THERAPIES IS ASSOCIATED WITH SIGNIFICANT REDUCTIONS IN MACE, MALE, AND MORTALITY”



Am J Cardiol. 2014 Apr 15;113(8):1320-5. doi: 10.1016/j.amjcard.2014.01.405. Epub 2014 Jan 31.

Comparison of lipid management in patients with coronary versus peripheral arterial disease.

Sharma S¹, Thapa R¹, Jeevanantham V¹, Myers T¹, Hu C¹, Brimacombe M², Vacek JL¹, Dawn B¹, Gupta K³.

<<IN CONCLUSION, OUR STUDY DEMONSTRATED LOWER USE AND LESS AGGRESSIVE APPLICATION OF STATINS IN PATIENTS WITH PAD COMPARED WITH PATIENTS WITH CAD, ENSUING LOWER MEAN LDL IN THE CAD AND COMBINED PAD AND CAD GROUPS. OUR STUDY SUGGESTS THAT PHYSICIANS ARE MORE AGGRESSIVE WITH LIPID CONTROL IN PATIENTS WITH CAD COMPARED WITH PATIENTS WITH PAD ALONE>>



**“A PROSPECTIVE MULTICENTER STUDY ON THE TREATMENT OF
CARDIOVASCULAR RISK FACTORS AND CLAUDICATION SYMPTOMS
IN PATIENTS WITH PERIPHERAL ARTERY DISEASE.
(THE IDOMENEO STUDY)”**



AUTHORS: SIAPAV (SOCIETÀ ITALIANA DI ANGIOLOGIA E PATOLOGIA VASCOLARE)
INVESTIGATORS*

***WRITING COMMITTEE:** CLAUDIO CIMMINIELLO*, GUIDO ARPAIA*, POLO FRIZ HERNAN*, PATRIZIA BORACCHI†, GIUSEPPE MARANO†, GABRIELLA SPEZZIGU*, ADRIANA VISONÀ ‡

OBIETTIVO:

VERIFICARE IL «**CARE GAP**» , OVVERO LA PERCENTUALE DI PAZIENTI CHE , PUR ESSENDO ELEGGIBILI PER UN TRATTAMENTO, NON LO HANNO RICEVUTO

A TALE SCOPO SONO STATI CONSIDERATI 8 PUNTI:

- 1. CESSAZIONE DELL'ABITUDINE TABAGICA**
- 2. TERAPIA IPOLIPEMIZZANTE**
- 3. TERAPIA ANTIAGGREGANTE/ANTICOAGULANTE**
- 4. EXERCISE THERAPY**
- 5. TERAPIA SINTOMATICA DELLA CLAUDICATIO INTERMITTENS**
- 6. USO DI ACEI/ARBS**
- 7. USO DI BETA BLOCCANTI**
- 8. «PATIENT UNDER GUIDELINE ORIENTED SECONDARY PREVENTION TREATMENT» , UN INDICATORE COMPOSITO DI VALUTAZIONE DI TRATTAMENTO, DEFINITO COME LA TERAPIA CONCOMITANTE CON OGNI METODO VOLTO ALLA CESSAZIONE DEL FUMO, OGNI TERAPIA ANTIAGGREGANTE/ANTICOAGULANTE,OGNI TERAPIA IPOLIPEMIZZANTE E TERAPIA BETABLOCCANTE IN PZ CON CAD O SCOMPENSO CARDIACO CONGESTIZIO.**

		Patients Receiving treatment / Patients Eligible for treatment	Care	Gap
			N (%)	Estimated % (95%CI)
1	Any method to stop smoking*	51/52	1 (1.9%)	(0.05%-10.3%)
2	Any lipid lowering agent (all patients)	156/210	→ 54 (25.7%)	24.5% (16.7%-34.5%)
2	Any lipid lowering agent (subjects with LDL-C ≥ 100 mg/dL)	151/189	38 (20.1%)	17.7% (10.2%-29.0%)
3	Any antiplatelet and/or anticoagulation therapy (all patients)	199/223	24 (10.8%)	10.8% (7.3%-15.6%)
4	Any kind of Exercise program (all patients)	209/222	→ 13 (5.9%)	2.4% (0.6%-9.1%)
4	Any kind of Exercise program (in subjects without Contraindications to Exercise program)	209/215	6 (2.8%)	0.0% (0.0%-13.6%)
4	Supervised Exercise program (all patients)	27/222	→ 195 (87.8%)	99.9% (91.8%-100.0%)
4	Supervised Exercise program (in subjects without Contraindications to Exercise program)	27/215	188 (87.4%)	99.9% (91.6%-100.0%)
5	Any symptomatic pharmacological therapy (all patients)	78/213	135 (63.4%)	51.5% (21.3%-80.7%)
5	Cilostazol	46/213	→ 167 (78.4%)	85.0% (60.1%, 95.6%)
6	Ace-inhibitors or Angiotensin II antagonist therapy (all patients)	132/224	→ 92 (41.1%)	39.3% (27.9%-52.0%)
7	Beta blocker therapy (patients with history of CAD or heart failure)	36/74	→ 38 (51.4%)	51.4% (40.1%-62.5%)
8	Patients under guideline oriented secondary prevention treatment (**)	64/189	→ 125 (66.1%)	66.9% (50.9%-79.7%)



REM TENE
VERBA
SEQUENTUR

...GRAZIE PER L'ATTENZIONE