

Terapia farmacologica nel paziente critico con arteriopatía periferica e concomitante malattia cardiovascolare: evidenze da cinque casi clinici

Nicola Troisi¹, Antonio Trani², Pierluigi Antonino Cappiello²

¹UO Chirurgia Vascolare, Azienda Toscana Centro, Ospedale San Giovanni di Dio, Firenze

²UOC Chirurgia Vascolare ed Endovascolare, Azienda Ospedaliera "San Carlo", Potenza

Abstract

L'arteriopatía periferica costituisce una delle piú frequenti manifestazioni cliniche della malattia aterosclerotica e nel quadro clinico dell'ischemia critica degli arti inferiori è gravata da un'elevata mortalità e dal rischio di amputazione dell'arto. I prostanoidi, diretti e indiretti, e in particolare ilprost e cilostazolo, si sono dimostrati efficaci nella terapia medica dell'arteriopatía periferica. Si riportano cinque casi

clinici in cui ilprost e cilostazolo sono stati somministrati con successo in pazienti arteriopatici con diverse concomitanti malattie cardiovascolari, evidenziando un buon profilo di sicurezza in relazione al possibile rischio cardiologico.

Keywords: arteriopatía periferica, cilostazolo, ilprost, rischio cardiovascolare.

Aspetti fisiopatologici e clinici dell'arteriopatía periferica

L'arteriopatía periferica (PAD) rappresenta una delle piú frequenti manifestazioni della malattia aterosclerotica.

La sua prevalenza è del 4-12% nei soggetti di età compresa tra 55 e 70 anni e tende ad aumentare con l'età. I quadri clinici della PAD vanno dalla malattia asintomatica, alla comparsa di dolore muscolare ischemico da sforzo, claudicatio intermittens (CI),

Indirizzo per la corrispondenza:

Nicola Troisi

e-mail: nicola.troisi@uslcentro.toscana.it

Accettato: 29/08/2018 – Pubblicato online: 15/10/2018

© 2018 The Authors. This article is published by HPS Srl and licensed under Creative Commons Attribution-NC-ND 4.0 International (CC BY-NC-ND 4.0). Any commercial use is not permitted and is subject to Publisher's permissions. Full information is available at www.aboutpharma.com/publishing/riviste/aboutopen/

Tabella 1. Classificazione clinica dell'arteriopatia obliterante degli arti inferiori secondo gli stadi di Fontaine e le categorie di Rutherford.

Fontaine		Rutherford		
Stadio	Clinica	Grado	Categoria	Clinica
I	Asintomatico	0	0	Asintomatico
IIa	Claudicatio lieve	I	1	Claudicatio lieve
IIb	Claudicatio moderata-severa	I	2	Claudicatio moderata
III	Dolore ischemico a riposo	I	3	Claudicatio severa
IV	Ulcere e/o gangrena	II	4	Dolore ischemico a riposo
		III	5	Perdita minore di tessuto
		III	6	Perdita maggiore di tessuto

sino all'ischemia critica degli arti inferiori (*critical limb ischemia*, CLI) con presenza di dolore a riposo, necrosi e gangrena. Gli stadi clinici della malattia sono definiti secondo le classificazioni di Fontaine o di Rutherford (**Tabella 1**) [1].

Il primo e il secondo *Consensus* europeo sull'ischemia critica hanno suggerito che tutti i pazienti con CLI dovrebbero essere sottoposti a terapie atte a salvare l'arto, sia per una migliore qualità di vita (QoL) che per vantaggi di tipo meramente economico, rispetto all'amputazione [2-4].

La terapia medica: quali potenzialità nella gestione della PAD?

Nei pazienti con PAD e sintomi di CI cilostazolo, un inibitore della fosfodiesterasi, rappresenta una strategia farmacologica sicura ed efficace per ridurre il dolore, migliorare la funzionalità e la QoL [5]. Oltre a essere un potente inibitore dell'aggregazione piastrinica, cilostazolo esercita anche effetti vasodilatatori [6]. L'efficacia di questo farmaco nel trattamento sintomatico della CI associata alla PAD è stata confermata in una serie di studi randomizzati e controllati [7,8], che hanno indicato come cilostazolo 50 mg 2 volte al giorno (bid) migliori significativamente la distanza relativa percorsa con il cammino rispetto al placebo, e che i benefici su tale parametro con il dosaggio di 100 mg bid sono statisticamente significativi anche rispetto a pentossifillina, altro farmaco comunemente utilizzato per la terapia della CI. I mi-

glioramenti indotti da cilostazolo nella capacità di esercizio si accompagnano inoltre a un incremento significativo del funzionamento corporeo in generale e quindi della QoL correlata allo stato di salute [5]. Con l'approvazione di cilostazolo in terapia di I linea per la CI, è stata sollevata la questione relativa alla sicurezza di questo farmaco quando associato a regimi antiplastrinici in corso nei pazienti con PAD che necessitano di interventi rivolti sia alla sintomatologia che alla gestione del rischio cardiovascolare, soprattutto riguardo al rischio di sanguinamento e all'aumento della mortalità. Negli studi clinici tuttavia, la somministrazione di cilostazolo, sia da solo che in aggiunta ad acido acetilsalicilico o clopidogrel, non ha influenzato né prolungato il tempo di sanguinamento, a dimostrazione che i timori relativi a effetti additivi del farmaco sull'antiaggregazione piastrinica non sono supportati dalle attuali evidenze [5].

Anche lo studio CASTLE, un trial di ampie dimensioni pubblicato nel 2008 e condotto su 1899 pazienti con PAD e sintomi di *claudicatio* seguiti nel lungo termine, ha dimostrato che la mortalità da tutte le cause (1,89 vs 2,22 persone/anno) e il tasso di eventi emorragici gravi (2,5% vs 3,1%) sono risultati simili tra cilostazolo e placebo, sia durante il trattamento che nel corso del follow-up prolungato fino a 42 mesi. Ciò ha confermato quindi la buona tollerabilità di cilostazolo, che non risulta associato a un aumentato rischio di mortalità o sanguinamento [9]. La sicurezza di cilostazolo è stata ulteriormente dimostrata anche in confronto a pentossifillina. Un recentissimo studio retrospettivo-osservazionale, in

cui è stato valutato il rischio di eventi avversi cardiovascolari o emorragici in una coorte di oltre 9000 pazienti con PAD trattati per due anni con cilostazolo o pentossifillina, non ha infatti riscontrato differenze tra i due trattamenti nell'incidenza di sanguinamento o di eventi cardio- e cerebrovascolari, suggerendo soltanto cautela nell'utilizzo di cilostazolo in pazienti anziani politrattati [6].

Per gli stadi più avanzati della patologia, sebbene la rivascularizzazione chirurgica costituisca l'opzione ottimale, non si può rinunciare a un trattamento medico intensivo che preceda, accompagni e segua la rivascularizzazione stessa per garantire risultati migliori in termini di guarigione delle ulcere, di amputazioni e di sopravvivenza. I farmaci riconosciuti e validati per il trattamento dell'ischemia critica sono i prostanoidei, in particolare ilprost [analogo stabile della prostaglandina PGI₂ (prostaciclina)] [10]. I prostanoidei rappresentano attualmente i farmaci di prima scelta nella CLI inoperabile e ad alto rischio di perdita di arto. Iprost esplica molteplici azioni (Figura 1 [11]), il cui risultato finale è la riduzione dello stato pro-infiammatorio e pro-coagulativo e

un miglioramento dimostrato delle unità funzionali del microcircolo periferico coronarico e cerebrale: impedendo a leucociti e piastrine di aderire alle pareti dei vasi sanguigni, ne limita il danno causato sui tessuti vasali. Iprost ha anche un'azione più diretta e immediata inducendo dilatazione dei vasi sanguigni. La sua interazione con l'ossido nitrico (NO), invece, impedisce che i leucociti si accumulino nella sede dell'ischemia e che i fagociti danneggino l'endotelio. Iprost, infine, ha dimostrato di ridurre i livelli dei linfociti T, delle citochine e dell'ICAM-1, una importante molecola di adesione cellulare, nonché la viscosità del sangue, e partecipa ai processi responsabili della nuova formazione di vasi sanguigni da strutture già esistenti, grazie all'incremento dei livelli sierici di alcuni fattori di crescita pro-angiogenetici fondamentali per l'induzione della neo-angiogenesi, e in particolare dei livelli di VEGF (*vascular endothelial growth factor*) [10]. Una metanalisi di trial randomizzati e controllati con placebo, in pazienti al III e IV stadio di Fontaine trattati con diversa terapia farmacologica (ancrod, naftidrofuryl, PGI₂, PGE₁, ilprost), ha documentato

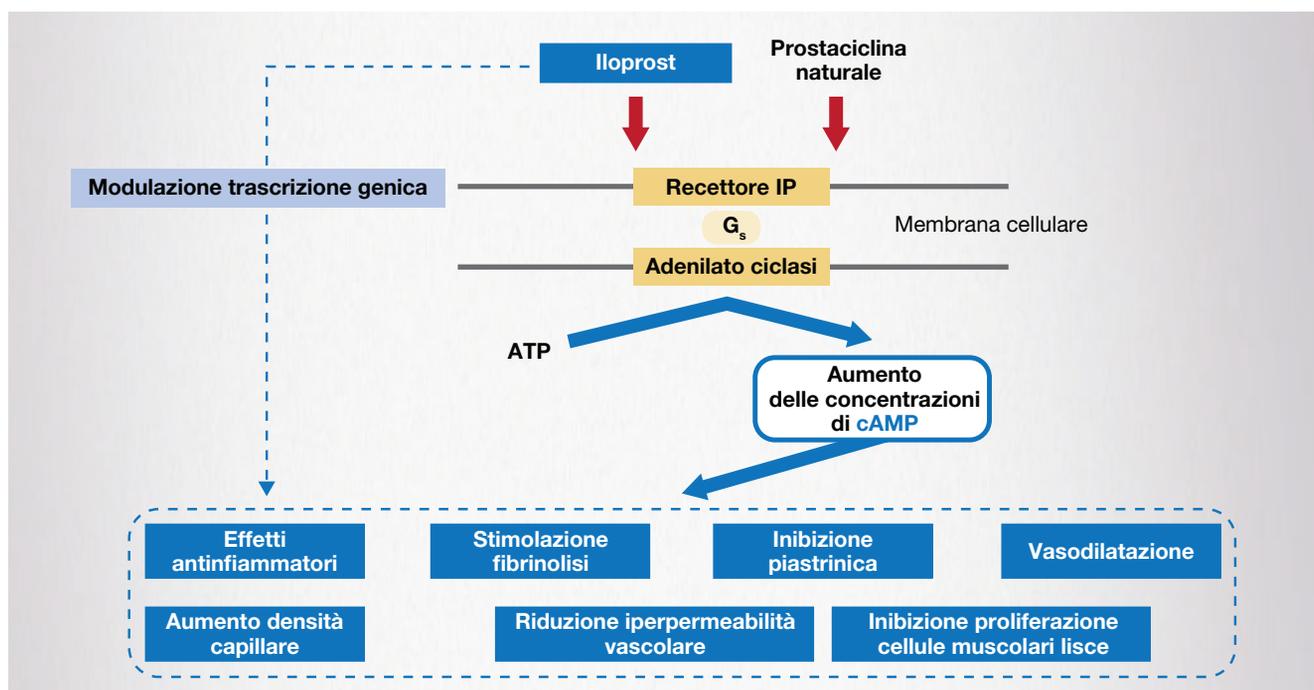


Figura 1. Effetti farmacologici di ilprost (modificata da [11]).

to un beneficio clinico caratterizzato dalla riduzione di dolore a riposo e guarigione di ulcere trofiche, ma nell'analisi degli endpoint finali, costituiti dai tassi di amputazione maggiore e di mortalità nel lungo periodo, soltanto ilprost ha evidenziato una superiorità statisticamente significativa di effetti favorevoli [12].

Iprost inoltre, somministrato durante le ricostruzioni femoro-distali e dopo i trattamenti endovascolari di ricanalizzazione dell'arteria femorale superficiale, consente una marcata riduzione delle resistenze periferiche e una diminuzione del tasso globale di restenosi significativamente superiori ad alprostadil [10].

Lo schema di somministrazione di ilprost prevede un dosaggio compreso tra 0,5 e 2 ng/kg/min in infusione giornaliera di 6 ore. Dopo aver stabilito la dose individuale nei primi 2-3 giorni, essa sarà mantenuta per tutta la durata del ciclo terapeutico (solitamente per 4 settimane) [13].

Nell'esperienza degli Autori si sono ottenuti risultati importanti in termini di salvataggio dell'arto anche con l'infusione continua a dosaggi che prevedono la diluizione di una fiala da 50 mcg di ilprost, in 50 ml di soluzione fisiologica, in pompa siringa, iniziando con velocità infusionali di 3 ml/ora fino a raggiungere il dosaggio massimo di 8 ml/ora anche in combinazione con la terapia anticoagulante [eparina ev, EBPM, nuovi anticoagulanti orali (NAO) o antagonisti della vitamina K (AVK)] e in casi selezionati con terapia trombolitica loco-regionale.

PAD e rischio cardiovascolare

La PAD è comune nei pazienti con malattia coronarica (CAD) in cui raggiunge una prevalenza del 22-42%. La presenza di PAD peggiora la prognosi cardiovascolare rispetto alla sola CAD, esponendo a un rischio maggiore di eventi cardiovascolari secondari [14]. Alcuni studi di follow-up, inoltre, hanno riportato che soggetti di entrambi i sessi affetti da PAD, sintomatici o meno, spesso hanno una malattia vascolare diffusa e un tasso di mor-

talità da cause cardiovascolari da 3 a 6 volte maggiore rispetto a una popolazione simile per età e sesso senza PAD; da questo punto di vista la PAD deve essere considerata un indicatore di prognosi infausta [1,15].

Sono state avanzate diverse ipotesi per spiegare l'associazione tra PAD ed eventi cardiovascolari, tra cui l'aggravamento del carico aterosclerotico e infiammatorio, il peggioramento della funzione endoteliale (l'aumentata rigidità della parete arteriosa può causare un incremento dello stress a livello cardiaco e la riduzione della frazione di eiezione) e il mancato beneficio dell'attività fisica dovuto alla ridotta deambulazione [14].

Molti pazienti arteriopatici con altre comorbilità cardiovascolari, tuttavia, non ricevono una diagnosi precoce di PAD, poiché giungono all'osservazione solo quando le manifestazioni dell'aterosclerosi diventano clinicamente evidenti e spesso quando sono già in condizioni di ischemia critica, sottostimando considerevolmente il rischio più elevato di eventi e mortalità cardiovascolari in questa tipologia di pazienti [16].

Nella pratica clinica è frequente la necessità di trattare in emergenza pazienti con manifestazioni clinicamente rilevanti di PAD e concomitanti patologie cardiache e/o vascolari, già in terapia con antiaggreganti piastrinici o anticoagulanti orali (nella maggior parte dei casi NAO) per la prevenzione degli eventi cardiovascolari maggiori. Questo tipo di paziente critico rappresenta una vera e propria sfida per il chirurgo vascolare e il cardiologo, poiché è opinione diffusa che l'utilizzo concomitante di prostanoidi e cilostazolo sia in I linea che come terapia adiuvante, e in particolare di ilprost, possa aumentare il rischio di potenziare gli effetti collaterali dell'antiaggregazione piastrinica e dell'anticoagulazione.

Di seguito vengono riportati 5 interessanti casi clinici in cui ilprost e cilostazolo sono stati utilizzati con successo in pazienti critici ad alto rischio cardiovascolare, già trattati in prevenzione secondaria, seguiti con adeguato follow-up per la valutazione delle eventuali complicanze post-trattamento.

CASO CLINICO 1

Donna di 77 anni, giungeva in Pronto Soccorso per dolore a entrambi i piedi, che presentavano alterazioni della sensibilità e della motilità (di maggiore entità a destra). In anamnesi si rilevava ex esposizione tabagica, ipertensione arteriosa essenziale e fibrillazione atriale cronica in terapia con dabigatran 110 mg × 2/die, ridotto recentemente dal dosaggio di 150 mg a causa di ripetuti sanguinamenti retinici bilaterali. Alla tomografia computerizzata (TC) si riscontrava occlusione trombotica dell'aorta sottorenale e delle iliache comuni. La paziente veniva sottoposta in urgenza a trombectomia radioguidata dell'aorta e degli assi iliaci con successivo *kissing stenting* iliaco e tromboendoarteriectomia femorale bilaterale con sutura mediante patch in pericardio bovino. L'aspetto macroscopico del trombo era di un embolo di probabile origine cardiaca. Durante il decorso postoperatorio è stata osservata una lenta ripresa della perfusione distale con persistenza di quadro ischemico a livello degli arti inferiori.

Nonostante l'anamnesi cardiologica positiva, veniva iniziata terapia con iloprost (1 fiala in 250 ml di soluzione fisiologica a 10 ml/ora) per 5 giorni, cui seguiva lenta e progressiva ripresa della motilità e della sensibilità dei piedi. L'esecuzione di ecocardiografia transesofagea aveva riscontrato la presenza di trombi in atrio sinistro. Durante la degenza la paziente non mostrava complicanze legate al trattamento con iloprost ed era quindi regolarmente dimessa in buone condizioni generali in 8ª giornata postoperatoria in terapia con warfarin sodico.

CASO CLINICO 2

Uomo di 53 anni, con lesioni parcellari ischemiche fortemente dolenti alle dita di entrambi i piedi. In anamnesi si registrava ex esposizione tabagica, cardiopatia ischemica cronica già sottoposta a bypass aortocoronarico, scompenso cardiaco cronico (classe NYHA II-III) e pregresso trapianto renale con residua

insufficienza renale cronica di grado lieve. L'esame ecocolorDoppler riscontrava severa ateromasia degli assi femoro-poplitei con flussi diretti trifasici a livello delle poplitee sottogenicolari e polistenosi calcifiche multiple dei vasi tibiali con flussi ancora diretti bifasici a livello dei vasi al malleolo, bilateralmente. Il valore della ossimetria transcutanea (TcPO₂) in entrambi i piedi (dorso) era di 18 mmHg.

Nonostante l'anamnesi cardiologica positiva, il paziente iniziava un ciclo di iloprost in regime di *Day Service* per un totale di 10 sedute (2 settimane da lunedì a venerdì). Nel corso di ogni seduta al paziente era somministrata 1 fiala di iloprost in 250 ml di soluzione fisiologica, a una velocità variabile da 10 a 40 ml/ora. Durante le sedute il paziente non mostrava complicanze correlate all'infusione con iloprost. Al termine delle 10 sedute si riscontrava la completa scomparsa della sintomatologia dolorosa a entrambi i piedi. I valori della TcPO₂ post-trattamento con iloprost, pari a 41 mmHg a destra e 39 mmHg a sinistra, evidenziavano un netto miglioramento rispetto al valore pre-trattamento.

CASO CLINICO 3

Uomo di 67 anni, seguito presso l'Ambulatorio del Piede diabetico per ulcera calcaneare destra. In anamnesi si segnalava esposizione tabagica, ipertensione arteriosa essenziale, diabete mellito tipo 2 insulino-dipendente, cardiopatia ischemica cronica già sottoposta a bypass aorto-coronarico con attuale frazione di eiezione del 40%. L'esame ecocolorDoppler riscontrava sul lato destro severa ateromasia dell'asse femoro-popliteo con flusso diretto trifasico a livello della poplitea sottogenicolare, polistenosi della tibiale anteriore e dell'interossea con flussi post-stenotici al malleolo, e occlusione della tibiale posteriore. Il valore della TcPO₂ perilesionale era 19 mmHg. Il paziente veniva sottoposto a lunga ricanalizzazione per via subintimale della tibiale posteriore destra con successiva angioplastica. Il risultato angiografico mostrava una buona perfusione della regione perilesionale.

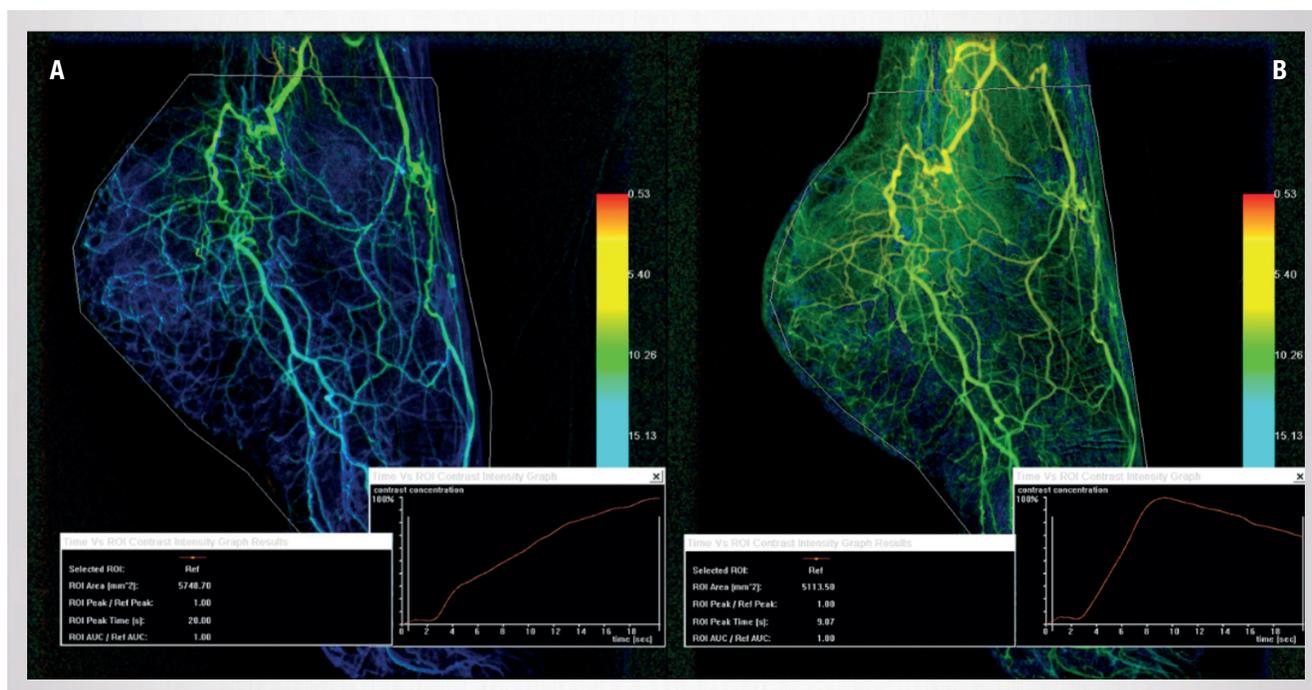


Figura 2. *Perfusion angiography* dopo rivascolarizzazione: prima (A) e dopo (B) somministrazione di iloprost. L'angiografia perfusionale bidimensionale è utilizzata per la valutazione della perfusione a livello del piede nei pazienti con ischemia critica degli arti inferiori (CLI). La somministrazione intraoperatoria di iloprost avviene attraverso un bolo intra-arterioso di 3000 ng per 1-3 minuti immediatamente dopo rivascolarizzazione. Durante la somministrazione di iloprost deve essere effettuato un attento controllo dei livelli pressori. La procedura di 2D *perfusion angiography* è effettuata grazie al macchinario Artis ZEE (Siemens Medical Solution, Forchheim, Germany) e tutte le immagini sono ricostruite grazie a un software dedicato (i-Flow software, Siemens Medical Solution, Forchheim, Germany).

Dopo aver diluito una fiala di iloprost in 250 ml di soluzione fisiologica, ne venivano prelevati 10 ml e somministrati al paziente per via intra-arteriosa. I valori di pressione arteriosa sistolica subivano un delta negativo di circa 25 mmHg (da 170 mmHg a 145 mmHg circa). L'esame con la *perfusion angiography* mostrava un incremento di circa il 78% della perfusione nel piede dopo la somministrazione di iloprost (Figura 2). Il valore della TcPO₂ perilesionale postoperatoria aumentava a 37 mmHg. Si dimetteva il paziente in 1^a giornata postoperatoria e successivamente era indirizzato in *Day Service* per un ulteriore ciclo di terapia con iloprost (per un totale di 10 sedute in 2 settimane da lunedì a venerdì). Nel corso di ogni seduta al paziente era somministrata 1 fiala di iloprost in 250 ml di soluzione fisiologica, a una velocità variabile da 10 a 40 ml/ora. Durante le sedute il paziente non mo-

strava complicanze correlate al trattamento con iloprost. Dopo 4 mesi di follow-up si riscontrava la completa guarigione della lesione ulcerativa.

CASO CLINICO 4

Paziente di sesso maschile, di 65 anni, con storia clinica di diverse patologie correlate ad alto rischio cardiovascolare [vasculopatia cerebrale, CLI, fibrillazione atriale non valvolare, diabete mellito insulino-dipendente, stato iperuricemico, dislipidemia mista e broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO)], forte fumatore. Nonostante vari interventi chirurgici eseguiti tra il 2008 e il 2013, nel maggio 2014 il paziente presentava una progressione della PAD (considerato anche lo scarso controllo del diabete e l'abitudine tabagica) con comparsa di severa

claudicatio all'arto inferiore sinistro e distanza percorsa ridotta a 30-40 metri.

L'esame ecoDoppler evidenziava due criticità anatomiche: un'occlusione dell'arteria femorale superficiale e un'occlusione all'origine dell'arteria femorale superficiale destra. La circolazione arteriosa era inoltre compromessa bilateralmente da stenosi e calcificazioni multiple (tipico dell'arteriopatia diabetica). Il paziente era in trattamento con acido acetilsalicilico più clopidogrel, associati a cilostazolo, ma non mostrava risultati soddisfacenti in termini di miglioramento della perfusione e distanza percorsa. L'introduzione di rivaroxaban nel regime terapeutico, al dosaggio di 20 mg/die per i primi tre mesi poi ridotto a 15 mg/die, ha consentito un miglioramento iniziale della distanza percorsa fino a 150-200 metri e > 500 metri dopo l'esecuzione di angioplastica dell'arteria femorale superficiale sinistra e dell'arteria poplitea. L'esame obiettivo mostrava uno stato perfusionale buono.

CASO CLINICO 5

Paziente di sesso maschile, 78 anni, con anamnesi positiva di varie patologie e complicanze cardiovascolari (vasculopatia cerebrale, severa disabilità neurologica e deambulatoria secondaria a recente ictus, ICC, fibrillazione atriale non valvolare, diabete mellito, dislipidemia, BPCO in forte ex-fumatore).

L'esame ecoDoppler evidenziava due criticità anatomiche: l'occlusione dell'arteria femorale superficiale all'inizio del canale di Hunter con riabilitazione dell'arteria poplitea al di sopra e al di sotto della rima articolare del ginocchio, e l'occlusione completa dell'arteria tibiale anteriore e peroniera (angio-TC). Alla prima visita il paziente presentava dolore a riposo (stadio III secondo Fontaine) e cianosi distale della gamba e del piede, accompagnata da neuropatia periferica parziale (sensoriale e motoria). In considerazione dello stato severo della CLI, nonché delle contestuali condizioni neurologiche critiche con rapido sviluppo di demenza su base cerebrovascolare, veniva iniziata la terapia medica.

Nella prima settimana, il trattamento con nadroparina 11.700 UI sc/die più cilostazolo 100 mg bid determinava un lieve miglioramento dei segni e sintomi, con moderata riduzione della cianosi e discreto miglioramento della perfusione.

Nella seconda e terza settimana, la sostituzione di nadroparina con edoxaban 60 mg/die, sempre in associazione a cilostazolo, migliorava ulteriormente la perfusione e la neuropatia periferica ischemica.

Durante la quarta settimana si aggiungeva ilprost in infusione continua con pompa, al dosaggio di 50 mcg in 50 ml di soluzione fisiologica, alla velocità infusoria di 4 ml/ora.

Alla fine di questo ciclo di terapie la condizione clinica era incredibilmente migliorata, con una buona perfusione della gamba e del piede. Il paziente continua la terapia con edoxaban più cilostazolo (nessuna interazione delle due molecole a livello dei citocromi) allo stesso dosaggio ed è idoneo a una terapia di II linea con ilprost. Permane l'assenza di dolore, cammina al domicilio con sufficiente autonomia e riesce a svolgere le attività quotidiane essenziali.

Conclusioni

Il principale fattore condizionante la prognosi della PAD non è tanto l'evoluzione locale della malattia, quanto la diffusione multivasale dell'aterosclerosi. La dimostrazione che la presenza di una concomitante arteriopatia periferica rappresenti un fattore predittivo significativo e indipendente di mortalità nei pazienti critici con concomitanti malattie cardiovascolari, ha spostato l'attenzione sulla sicurezza dei prostanoidi nei pazienti arteriopatici con concomitanti patologie cardiovascolari, già in trattamento con altri farmaci.

Le esperienze cliniche qui presentate dimostrano l'efficacia di ilprost e cilostazolo, evidenziandone un buon profilo di sicurezza, in particolare per quanto riguarda le complicanze di tipo cardiologico. Ilprost si è dimostrato un farmaco versatile, caratterizzato da buona maneggevolezza in diverse situazioni cliniche di frequente riscontro, dall'ischemia acuta (in urgenza, caso 1) alla malattia del mi-

crocircolo (caso 2), al piede diabetico (caso 3).
 Riguardo a cilostazolo, l'unica molecola con evidenza IA nel trattamento della PAD allo stadio IIB secondo Fontaine, la sua aggiunta alla terapia anticoagulante, in particolare ai NAO, ha ottenuto i migliori risultati nel trattamento della *claudicatio* associata alla PAD, consentendo di raggiungere l'obiettivo della *walking distance*, del salvataggio degli arti e del conseguente miglioramento globale e neuropsicologico (caso 4). Inoltre, anche in un caso clinico "estremo", caratterizzato da una doppia ischemia e localizzazioni severe in un paziente "fragile", l'aggiunta di cilostazolo e ilprost a una terapia anticoagulante efficace ha consentito di ottenere risultati eccellenti, con il ripristino relativamente rapido dell'autonomia funzionale e il miglioramen-

to della perfusione degli organi target (circolazione arteriosa periferica, cerebrovascolare e coronarica) (caso 5). L'utilizzo di una simile "combinazione farmacologica vascolare" può essere d'ausilio anche nei casi non operabili allo scopo di salvare gli arti e la vita dei pazienti.

La gestione del paziente arteriopatico con concomitanti patologie cardiovascolari rappresenta un momento critico per il chirurgo vascolare e il cardiologo, che devono assumere decisioni terapeutiche in tempi rapidi tenendo conto anche di eventuali politerapie spesso basate su antiaggregazione piastrinica e anticoagulazione. La possibilità di modulare la terapia senza sacrificarne l'efficacia, mediante farmaci quali ilprost e cilostazolo, può risultare decisiva per ottenere il migliore risultato per il paziente.

Disclosure

Il dott. A. Trani dichiara di aver ricevuto negli ultimi 2 anni un grant da Bayer, Daiichi Sankyo, Italfarmaco. Il dott. N. Troisi dichiara di aver ricevuto un grant da Alvimedica, Biotronik, Eurocor, Italfarmaco. Il dott. P.A. Cappiello dichiara di non avere conflitti di interesse in relazione all'articolo pubblicato.

Bibliografia

1. Fiscaro M. Perché il cardiologo deve occuparsi dell'arteriopatia obliterante degli arti inferiori? *Ital Heart J Suppl* 2003; 4(4):306-18.
2. European consensus on critical limb ischemia. *Lancet* 1989;333(8640):737-8. DOI: 10.1016/S0140-6736(89)92265-4 [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(89\)92265-4/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(89)92265-4/abstract)
3. Dormandy JA, Stock G (eds): *Critical Leg Ischaemia: Its Pathophysiology and Management*. Springer, Berlin, 1990.
4. Naschitz JE, Ambrosio DA, Chang JB. Intermittent claudication: predictors and outcome. *Angiology* 1988;39:16-22.
5. Comerota AJ. Effect on platelet function of cilostazol, clopidogrel, and aspirin, each alone or in combination. *Atheroscler Suppl* 2005;6(4):13-9.
6. Real J, Serna MC, Giner-Soriano M et al. Safety of cilostazol in peripheral artery disease: a cohort from a primary healthcare electronic database. *BMC Cardiovasc Disord* 2018;18(1):85.
7. Tsigkou V, Siasos G, Rovos K et al. Peripheral artery disease and antiplatelet treatment. *Curr Opin Pharmacol* 2018 Apr;39:43-52. Epub 2018 Feb 19.
8. Gerhard-Herman MD et al. 2016 AHA/ACC guideline on the management of patients with lower extremity peripheral artery disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2017;135:e726-e779.
9. Hiatt WR, Money SR, Brass EP. Long-term safety of cilostazol in patients with peripheral artery disease: the CASTLE study (Cilostazol: A Study in Long-term Effects). *J Vasc Surg* 2008;47(2):330-6.
10. Mollo PE, Di Salvo MM, Failla G et al. Documento di Posizionamento Associazione Italiana Ulcere Cutanee – AIUC. Ulcera ischemica e ischemia critica. *Acta Vulnologica* 2012;10:206-39.
11. Visalli E, Amato G, Di Gangi M et al. Treatment with intravenous ilprost in patients with systemic sclerosis: A short review. *J Rare Dis Res Treat* 2017;2(4):6-13.
12. Melillo E, Nuti M, Buttitta F, Balbarini A. La terapia medica dell'ischemia critica degli arti inferiori non immediatamente rivascolarizzabile. *G Ital Cardiol* 2006;7:317-35.
13. Ilprost. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.
14. Grenon SM, Vittinghoff E, Owens CD et al. Peripheral artery disease and risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease: insights from the Heart and Soul Study. *Vasc Med* 2013;18(4):176-84.
15. McDermott MM, Mandapat AL, Moates A et al. Knowledge and attitudes regarding cardiovascular disease risk and prevention in patients with coronary or peripheral arterial disease. *Arch Intern Med* 2003;163(18):2157-62.
16. Mourad JJ, Cacoub P, Collet JP et al. Screening of unrecognized peripheral arterial disease (PAD) using ankle-brachial index in high cardiovascular risk patients free from symptomatic PAD. *J Vasc Surg* 2009;50(3):572-80.