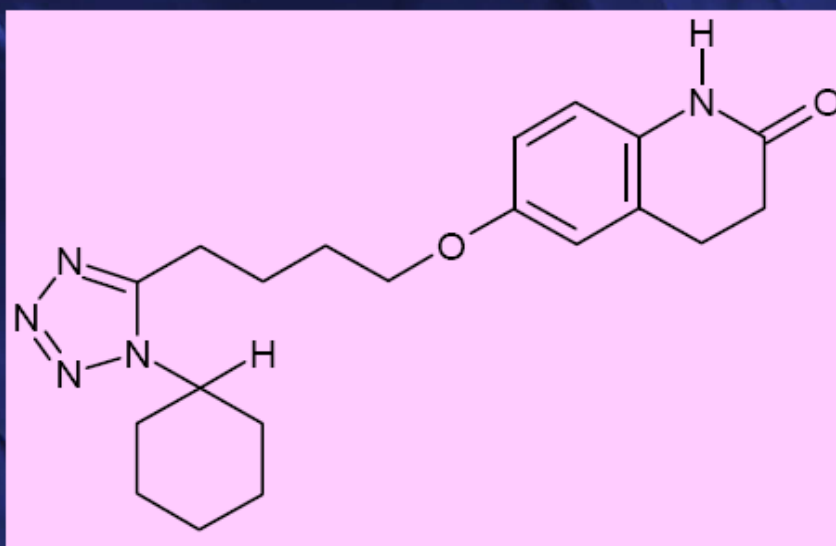


# Farmaci con evidenza di utilità clinica

## CILOSTAZOLO - Pletal®

### Formula di struttura





### Posologia


- Una compressa da 100 mg due volte al giorno


Trattamento per 16-24 settimane

# CILOSTAZOLO - Pletal®

## Attività farmacologiche

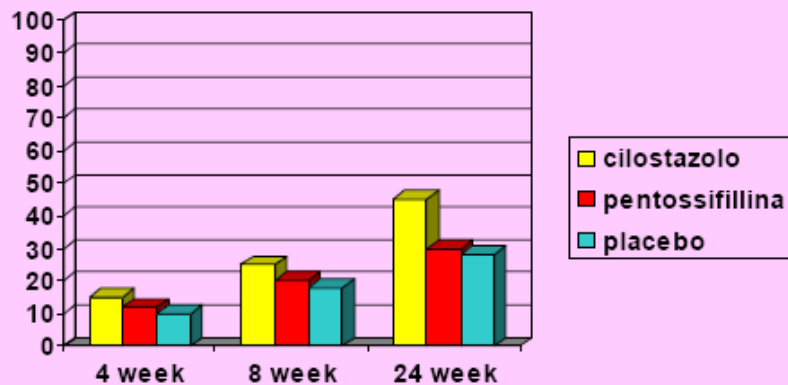
- 
- 
- **Aggregazione piastrinica**
  - **Produzione, da parte delle cellule endoteliali attivate, di “monocyte chemoattractant protein-1” (MCP-1)**

- 
- **Attività antitrombotica per azione diretta sulle piastrine e per riduzione dell'attivazione piastrinica (ridotta espressione di adesine da parte delle cellule endoteliali)**

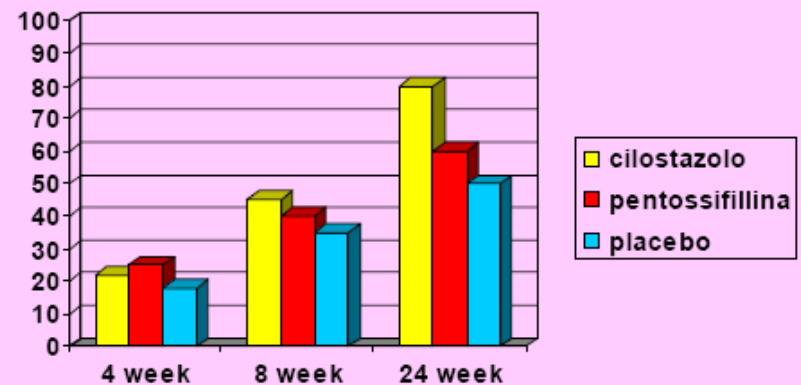
- 
- **Azione vasodilatatoria circolo periferico per rilascio delle cellule della muscolatura liscia**
  - **Inibisce la crescita di cellule della muscolatura liscia indotta dal PDGF**

**Randomized, double-blind, placebo-controlled 12- to 24-week trials in >2000 patients with intermittent claudication demonstrated that cilostazol generally significantly increased walking distances compared with placebo**

**a large comparative 24-week trial showed that cilostazol 100mg twice daily was significantly more effective than pentoxifylline 400mg three times daily (pentoxifylline was not significantly different from placebo)**



**Maximum walking distance**



**Pain-free walking distance**

**Am J Cardiovasc Drugs 2003; 3 (2): 117-138 Cilostazol; A Review of its Use in Intermittent Claudication *Therese M. Chapman and Karen L. Goa* Adis International Inc., Langhorne, Pennsylvania, USA**



# CILOSTAZOLO - Pletal®

Meta-analisi di 8 studi clinici di 2.702 pazienti con claudicatio intermittens  
trattamento tra 12 - 24 settimane



67%

Pain-free walking distance

50%

Maximum walking distance

Thompson PD et al, Am J Cardiol 2002; 90: 1314-1319

Frequenza di ristenosi della lesione  
dopo PTA femoro-poplitea  
(nuove evidenze angiografiche)

141 pazienti



32%

Nei pazienti non trattati

12%

Nei pazienti trattati con Cilostazolo

Circ J 2005; 69: 1256-1259



# CILOSTAZOLO - Pletal®

## Effetti collaterali

Farmaco in fascia C  
costo mensile 80€

Palpitation

15 (5)

122 (10)

137 (9)

17 (1)

12 (2)

European Heart Journal Advance Access published August 26, 2011



European Heart Journal  
doi:10.1093/eurheartj/ehr211

ESC GUIDELINES

ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of  
peripheral artery diseases

# Naftidrofurile - Praxilene

Antagonista della 5-idrossitriptamina di tipo 2

- Migliora il metabolismo del muscolo
- Riduce aggregazione piastrinica ed eritrociti

**Farmaco in fascia C  
costo mensile 55€**

TLM De Backer et al. Naftidrofuryl for intermittent claudication.  
Cochrane Database of Systematic Reviews 2008, Issue 2.

European Heart Journal Advance Access published August 26, 2011



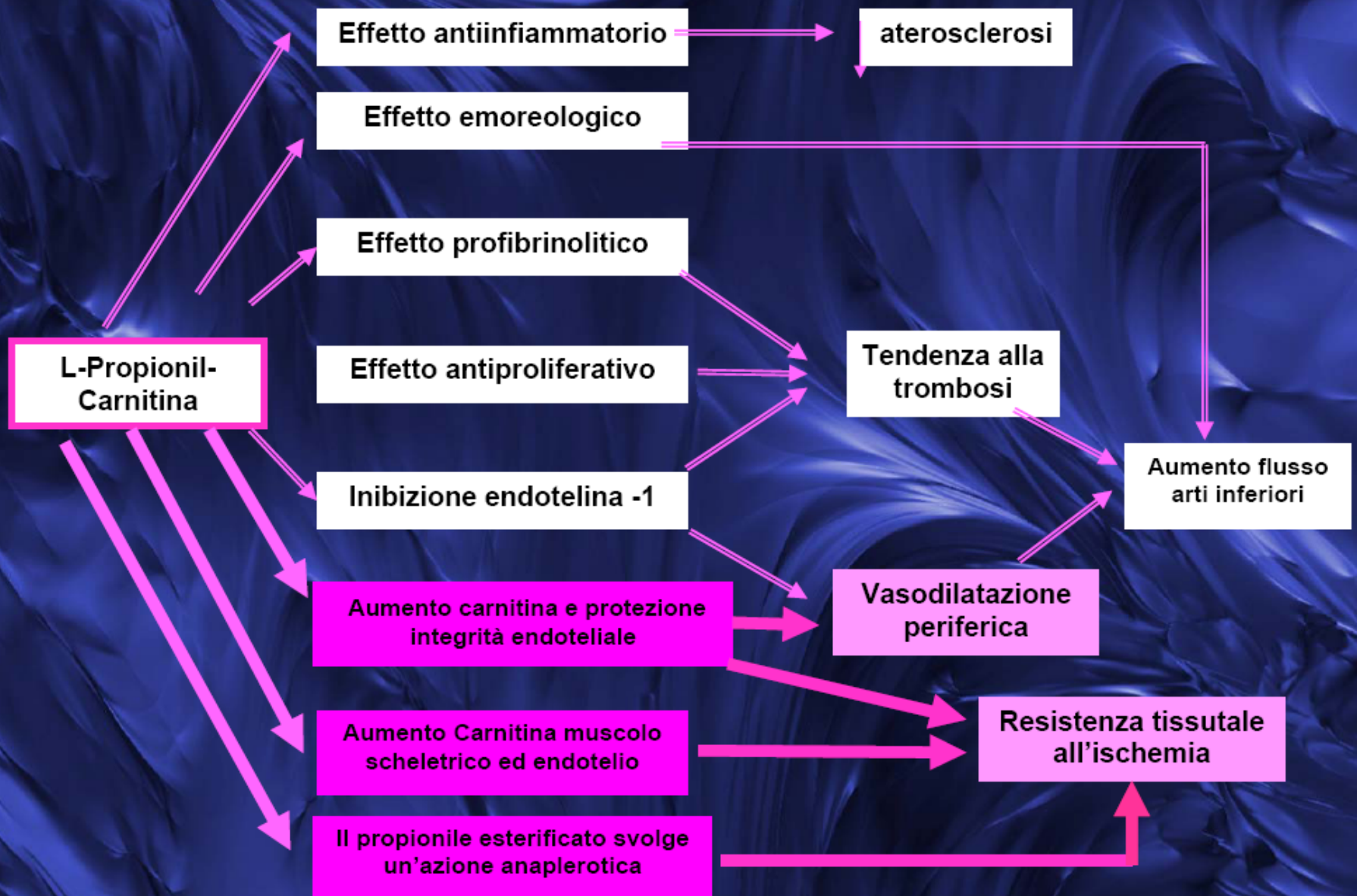
European Heart Journal  
doi:10.1093/eurheartj/ehr211

**ESC GUIDELINES**

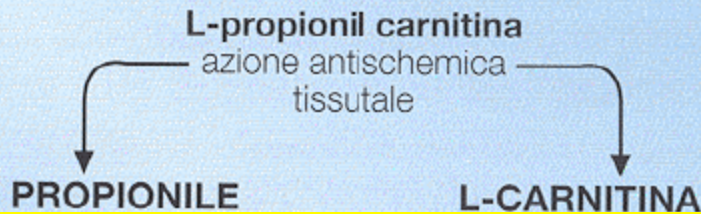
**ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of  
peripheral artery diseases**



# Farmaci con evidenza in supporto dell' utilità clinica: L-propionil-carnitina



# L-propionil-Carnitina Dromos 1500 mg/die



Nella ischemia a basso flusso, in condizioni di ridotta disponibilità di acetil-CoA, nelle cellule muscolari, scissa in propionil-CoA (utilizzato nel ciclo di Krebs

Farmaco in fascia C  
costo mensile 52€

efficace nell'incrementare la autonomia di marcia e nella riduzione dei tempi di guarigione delle lesioni trofiche nei pazienti arteriopatici

- Hiatt J, Nawaz D, Brass EP: Carnitine metabolism during exercise in patients with peripheral vascular disease. J Appl Physiol, 1987; 62: 2383-2387.
- Hulsmann WC, Dubelaar ML: Carnitine requirement of vascular endothelial and smooth muscle cells in imminent ischaemia. Mol Cell Biochem 1992; 116: 125-12



## Farmaci con insufficiente evidenza di utilità clinica

**Buflomedil** Non in commercio

- Incrementa la deformabilità eritrocitaria
- Inibisce l'aggregazione piastrinica
- Azione  $Ca^{++}$ -antagonista a livello delle fibrocellule muscolari lisce

**Pentossifillina** Trental 1200 mg/die

**Farmaco in fascia C**  
**costo mensile 33€**

efficacia controversa, in numerosi studi clinici, per migliorare la deambulazione rispetto al placebo

Raccomandazione grado B, livello IIb

## ASA

Meta-analisi di 174 studi randomizzati trattamento con ASA (75-325 mg al giorno), riduce l'IMA e l'ictus non fatali di un terzo, e la mortalità per ogni causa vascolare di circa un sesto

Antiplatelet Trialist' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy – I: prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ* 1994;308:81-106

## TICLOPIDINA

250 mg due cpr/die, viene considerata di seconda scelta, in alternativa all'ASA a basse dosi, nel caso di effetti indesiderati da ASA o se hanno avuto eventi cerebrovascolari, nonostante il trattamento con ASA

## METANALISI ANTITHROMBOTIC TRIALISTS' COLLABORATION - 2002

ASA  
Ticlopidina



27%

Nella claudicatio intermittens, eventi (quali ictus, infarto miocardico e morte vascolare)



# CLOPIDOGREL

**blocca l'aggregazione delle piastrine impedendo all'ADP di legarsi a un recettore specifico sulla loro superficie**

**Consensus ADA 2003**

**Indicazione nei diabetici con AOC**

**Consensus ADA 2007 e 2008**

**Indicazione nell'intolleranza all'ASA od in associazione all'ASA in caso di severa malattia CV**

**La 7<sup>a</sup> American College of Chest Physicians Consensus raccomanda ASA nell'AOC in diabetici e non: costo Clopidogrel non compensato dai risultati migliori rispetto all'ASA**

**33%  
DIABETICI**

**clopidogrel (75 mg/die) vs aspirina (325 mg/die)**

**Riduzione annua dell'8.7% del rischio relativo di incidenza di infarto miocardico, ictus o morte vascolare**

**A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. Lancet 1996; 348: 1329-39.**

# TAO

- non migliora la distanza di marcia
- non riduce il tasso complessivo di mortalità né di eventi CV non fatali
- può invece aumentare il rischio di eventi emorragici maggiori

Cosmi B et al. Anticoagulants (heparin, low molecular weight heparin and oral anticoagulants) for intermittent claudication (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 2001. Oxford

## Studio WAVE

2161 vasculopatici, follow up 35 m, **27% DIABETICI**

TAO (INR 2.0 – 3.0) +  
antiaggregante (ASA, Ticlopidina, Clopidogrel)

versus

antiaggregante

- Mancata efficacia
- Aumento emorragie maggiori: RR 3,41

(N Engl J Med, 2007)



# LINEE GUIDA NICE



*National Institute for  
Health and Clinical Excellence*

## Lower limb peripheral arterial disease: diagnosis and management

Issued: August 2012

NICE clinical guideline 147  
[guidance.nice.org.uk/cg147](http://guidance.nice.org.uk/cg147)

# LINEE GUIDA NICE

*This may not be the only possible treatment for intermittent claudication. Your healthcare team should talk to you about whether it is suitable for you and about other treatment options available.*

## What has NICE said?

NICE recommends naftidrofuryl oxalate as a possible treatment for intermittent claudication in people with peripheral arterial disease.

NICE does not recommend cilostazol, pentoxifylline or inositol nicotinate for intermittent claudication in people with peripheral arterial disease.

## Who can have naftidrofuryl oxalate?

You should be able to have naftidrofuryl oxalate if you have peripheral arterial disease and intermittent claudication if vasodilators are considered appropriate for you after taking other treatment options into account.

## Why has NICE said this?

NICE looks at how well treatments work, and also at how well they work in relation to how much they cost the NHS.

NICE recommended naftidrofuryl oxalate because it works better and costs less than other drug treatments available on the NHS.

Cilostazol, pentoxifylline and inositol nicotinate do not work as well as naftidrofuryl oxalate and cost more, so NICE did not recommend them.



# CONCLUSIONI 1

**Farmacoterapia dell'ischemia  
critica degli arti inferiori (CLI)**

European Heart Journal Advance Access published August 26, 2011



European Heart Journal  
doi:10.1093/eurheartj/ehr211

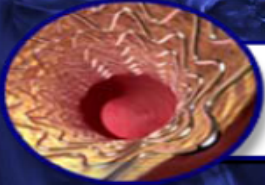
**ESC GUIDELINES**

**ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of  
peripheral artery diseases**

**Trans Atlantic Inter-Society Consensus (TASC) 2007**

**INFUSIONE DI  
PROSTAGLANDINE NEI PAZIENTI  
NON RIVASCOLARIZZABILI**





## Farmacoterapia dello Stadio IIa e IIb

### ➤ **Farmaci con evidenza di utilità clinica:**

- Cilostazolo
- Naftidrofurile

### ➤ **Farmaci con evidenza in supporto dell'utilità clinica:**

- L-propionil-carnitina

### ➤ **Farmaci con insufficiente evidenza di utilità clinica:**

- Pentossifillina
- Buflomedil
- Antitromboici (ASA, Ticlopidina, Clopidogrel, TAO)
- Vasodilatatori (Nifedipina)
- Defibrotide
- PGE<sub>1</sub>

ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases 2011

Linee Guida TASC II 2007



Grazie per l'attenzione