



# Question time in wound care

Pozzuoli, 31 Marzo - 2 Aprile 2016

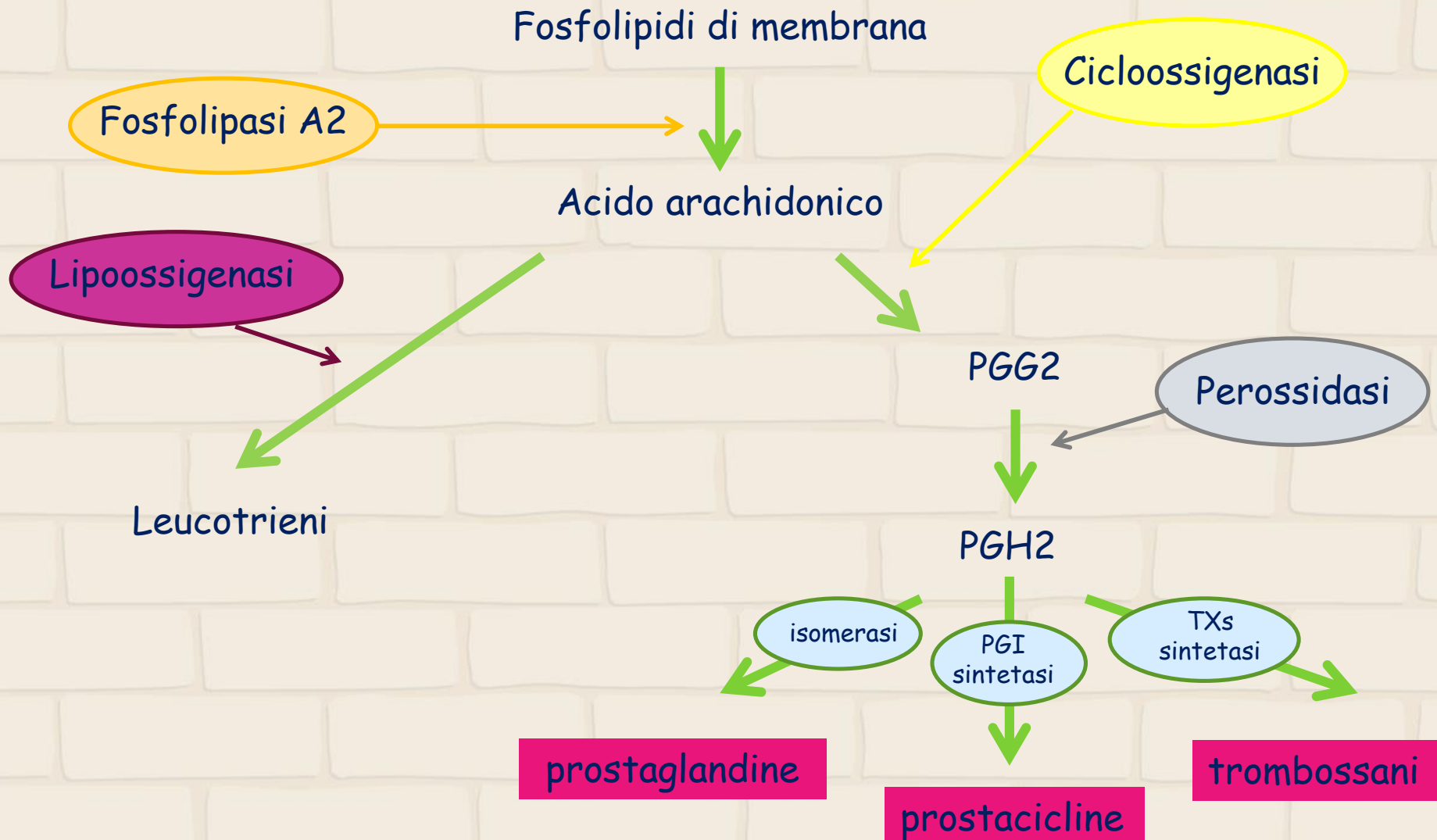
## I prostanoidi

Francesca Mosella



Università degli Studi di Napoli "Federico II"  
DAI di Endocrinologia, Gastroenterologia e Chirurgia  
Direttore: Prof. P. Forestieri

# Prostanoidi: derivati dell'acido arachidonico



Meccanismo di azione ormono-simile - AUTACOIDI



PGE1  
PGI2  
Analoghi PGI2

Ischemia critica arti inferiori

Morbo di Buerger

F. Di Raynaud II a sclerodermia...

### Class IIb

1. Parenteral administration of prostaglandin E-1 (PGE-1) or iloprost for 7 to 28 days may be considered to reduce ischemic pain and facilitate ulcer healing in patients with CLI, but its efficacy is likely to be limited to a small percentage of patients. (*Level of Evidence: A*)

### Class III

1. Oral iloprost is not an effective therapy to reduce the risk of amputation or death in patients with CLI. (*Level of Evidence: B*)

...ed ancora

Ipertensione polmonare

Impotenza

Glaucoma

Effetto reologico con riduzione della viscosità ematica

Attivazione della fibrinolisi



Riduzione della permeabilità capillare



Dilatazione delle arteriole e delle venule



Aggregazione, adesione, rilascio piastrinico

riduzione del rilascio dei radicali liberi dell'ossigeno



Reclutamento delle cellule infiammatorie

riduzione della lipoperossidazione e dei livelli ematici di catepsina D



aumento della densità dei capillare



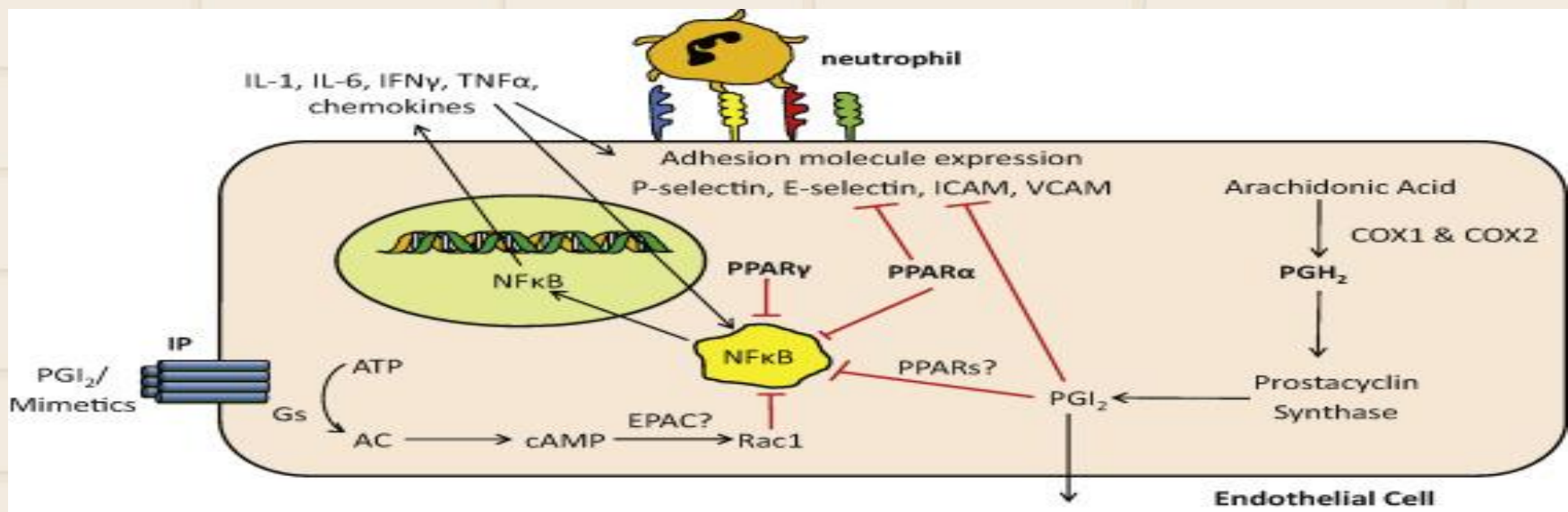
prostanoidi

# Azione antinfiammatoria

Riduce le molecole di adesione VCAM ed ICAM e quindi il reclutamento dei leucociti

Inibisce la produzione di cAMP e di diverse vie di trasduzione del segnale

Inibisce la produzione di citochine proinfiammatorie IL 1, IL6, TNF  $\alpha$  da parte delle cellule endoteliali



# Prostanoidi: effetti collaterali

flushing, sensazione di calore, cefalea, nausea e vomito

ipotensione arteriosa, tachicardia

arrossamento e dolore lungo il decorso della vena sede di infusione

ipertermie, febbre, senso di freddo, stato confusionale, agitazione, apatia

dolori addominali crampiformi, diarrea, sudorazione, astenia

dolori crampiformi ai polpacci, artralgie, parestesie, senso di stanchezza

ipertensione arteriosa, aritmia

sensibilizzazione allergica



# Controindicazioni:

Scompenso cardiaco congestizio acuto o cronico

Infarto miocardico negli ultimi sei mesi

Coronaropatie ed aritmie cardiache non stabili

Valvulopatie (stenosi aortica e mitralica severe)

Ipotensione severa

Ipertensione arteriosa grave non stabile

BPCO grave

Emorragie in atto o condizioni di aumentato rischio

Epatopatie acute o croniche scompensate

Precauzione in pazienti con insufficienza renale (creatinina > 1.5 ml/dl)

# Iloprost: profilo farmacologico

Emivita più lunga

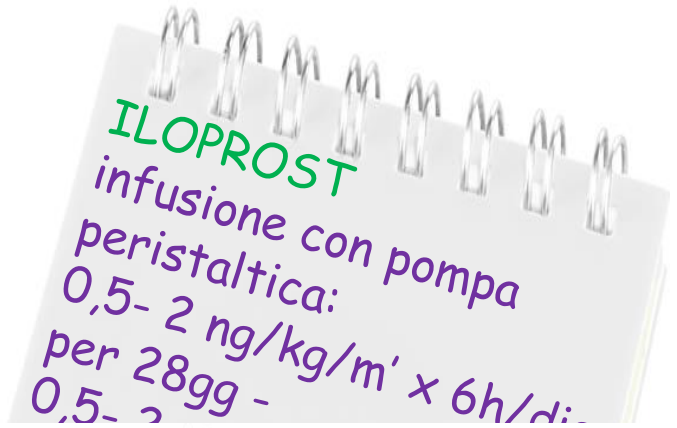
Maggiore biodisponibilità

Assenza di effetti metabolici  
nel passaggio polmonare

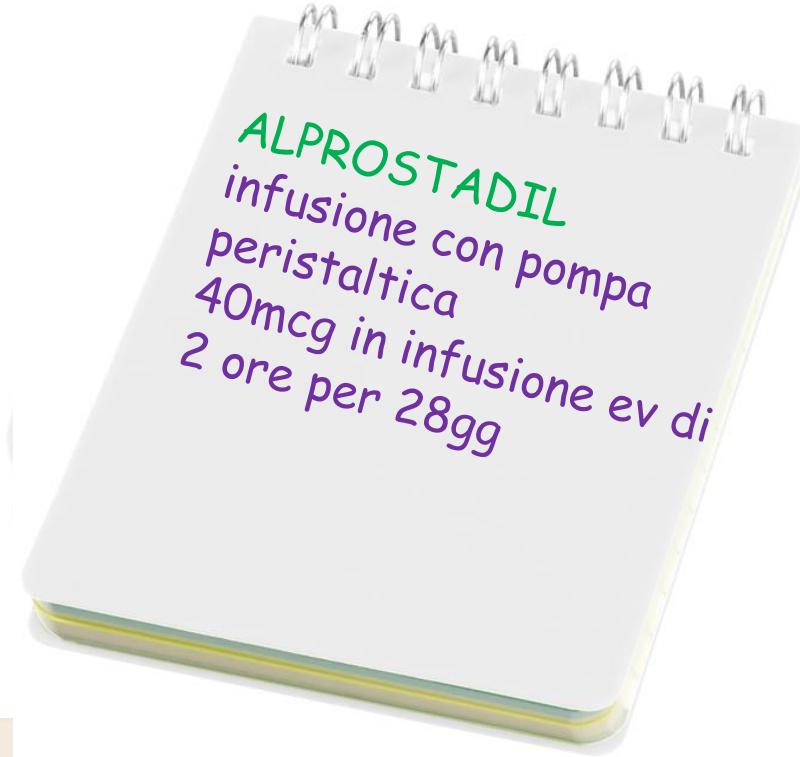
Maggiore costanza di risposta

Riduzione della clearance solo  
in caso di grave insufficienza  
epatica e/o renale

Infusione ev equivalente ad ia



**ILOPROST**  
infusione con pompa  
peristaltica:  
0,5- 2 ng/kg/m' x 6h/di  
per 28gg -  
0,5- 2



**ALPROSTADIL**  
infusione con pompa  
peristaltica  
40mcg in infusione ev di  
2 ore per 28gg



# Cilostazolo

Giappone 1988 → Approvazione e commercializzazione in Italia 2009.

Attività antiaggregante piastrinica e vasodilatatrice

Indicazione: claudicatio intermittens senza dolore a riposo e senza necrosi dei tessuti periferici

Nell'animale, anche effetto inotropo positivo

In Italia, è l'unico principio attivo autorizzato con tale indicazione

Metabolizzazione epatica (citocromo P450) in 2 metaboliti attivi

Meccanismo d'azione: inibitore selettivo della fosfodiesterasi 3A (degradazione cAMP)

Emivita: 10.5 h

PDE 3A blocca anche il re-uptake della adenosina

Escrezione prevalentemente urinaria

Posologia: 100 mg bis in die

# Cilostazolo: controindicazioni

Insufficienza cardiaca congestizia

Insufficienza renale severa

(ClCr < 25 ml/min )

Insufficienza epatica moderata o grave

Predisposizione alle emorragie

Pz che assumono inibitori CYP3A4 o

CYP2C19

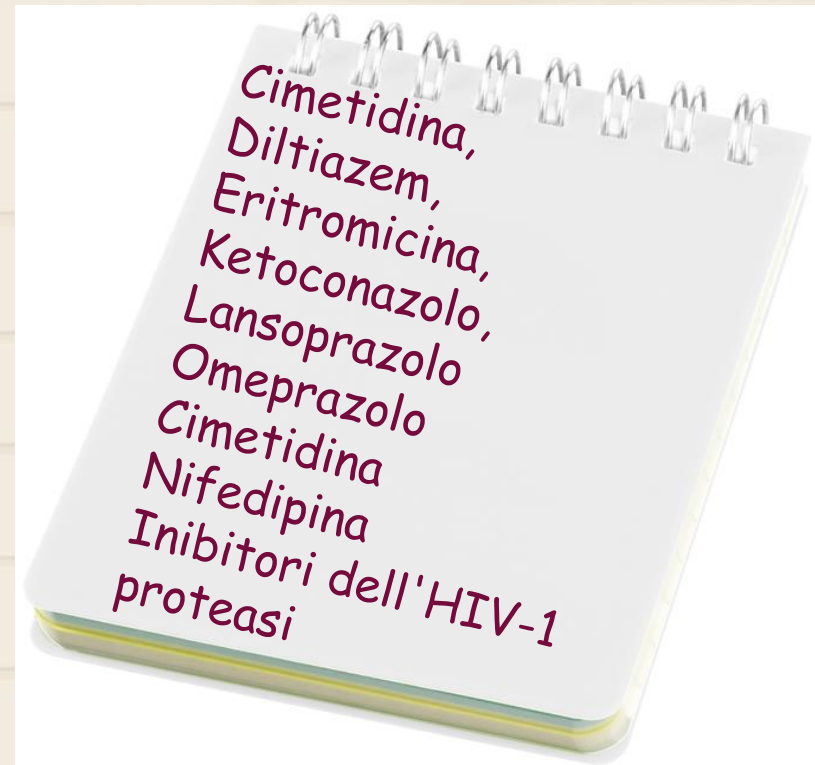
Anamnesi + per tachi-aritmie

ventricolari

Pz con allungamento dell'intervallo QT

Ipersensibilità al cilostazolo o

eccipienti





# Prostanoidi & Cilostazolo

- Controllo dei fattori di rischio
- Terapia antiaggregante
- Esercizio fisico
- Farmaci per la claudicatio
- Rivascolarizzazione
- Prostanoidi +/- cilostazolo

Il trattamento intensivo e la

Università di Catania:  
Il trattamento intensivo farmacologico, associato alla rivascolarizzazione (quando indicata), può determinare:  
61.8% stabilizzazione della patologia  
24.5% miglioramento clinico  
13.6% amputazioni  
3.8% mortalità  
3.4% eventi cardiovascolari >  
77.5% guarigione ulcere

Documento di posizionamento AIUC: Ulcera ischemica ed ischemia critica. Acta Vulnologica (2012);vol10(4)



# Prostanoidi & Cilostazolo

In patients undergoing LER, cilostazol use was associated with improved 1-year freedom from amputation.

Patients with renal impairment also demonstrated a benefit from taking cilostazol. Further studies are needed to evaluate the use of cilostazol after LER.

*J Vasc Surg* 2015;:-:1-5.

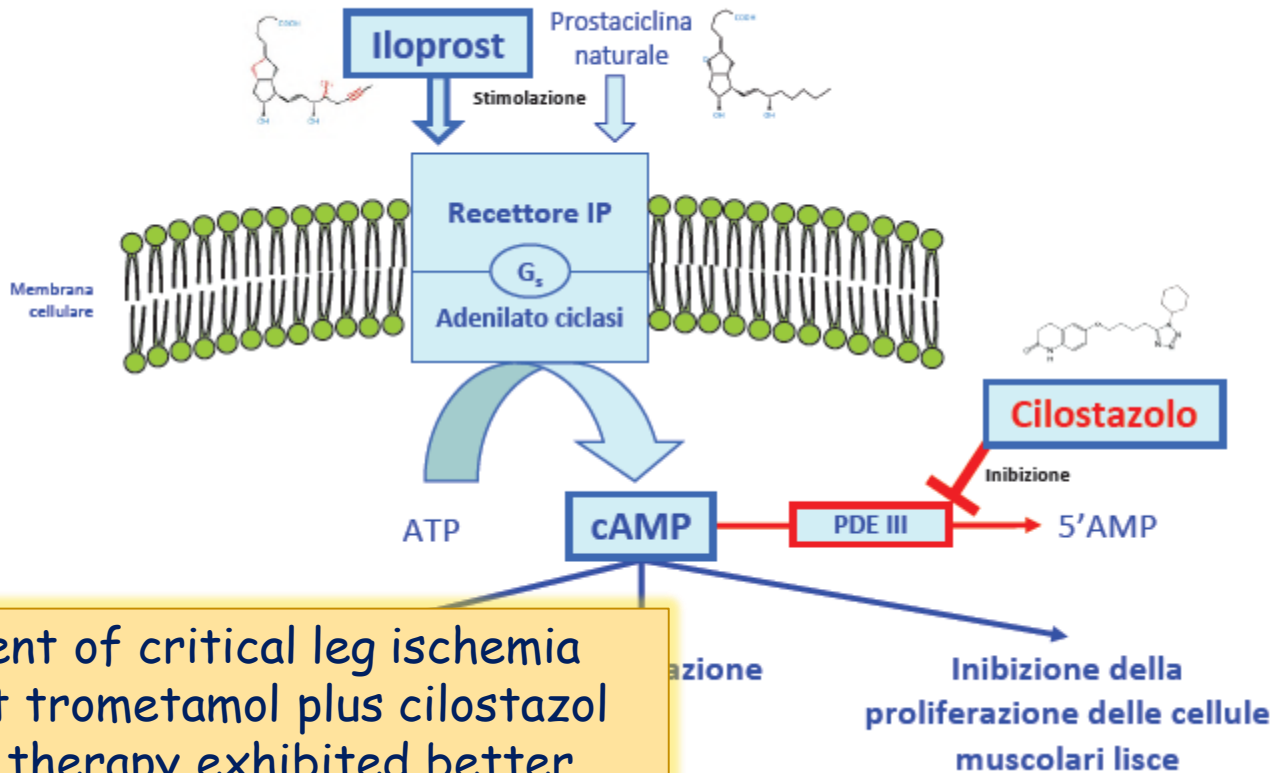
Combination therapy with aspirin and cilostazol for the prevention of stent restenosis is comparable or superior to aspirin and clopidogrel in diabetic patients who undergo DES implantation.

*Circ J* 2008; 72: 35-39

We documented that cilostazol significantly reduced the plasma MMP-9 levels showing that this drug may be able to induce an antinflammatory effects... In conclusion, we postulated a role of cilostazol in the prevention of foot ulcer in diabetic patient. However, a large-scale prospective trial is needed to establish the use of cilostazol for primary prevention of diabetic foot ulcer

*Int Wound J* 2013; doi: 10.1111/iwj.12085

# Prostanoidi & Cilostazolo



The treatment of critical leg ischemia with iloprost trometamol plus cilostazol combination therapy exhibited better results, compared to iloprost trometamol monotherapy. The combination therapy is promising in terms of the symptomatic relief and improved quality of life of the patients





30/03/2016



ecrosi della dita dei piedi  
lateralmente con sovrainfezione da  
*Pseudomonas Aeruginosa* in paziente  
con vasculite crioglobulinemica di I  
grado (gammopatia monoclonale IgG  $\lambda$ ).  
Anemia di grado lieve a genesi  
multifattoriale (flogosi cronica,  
terapia aferetica). Artrite psoriasica  
variante poliarticolare simmetrica).  
Osteoartrosi polidistrettuale ed  
osteoporosi. Sclerosi valvolare mitro-  
cardica ed arteriosa periferica in  
paziente con ipertensione arteriosa  
grado 2 stadio 2. Gozzo multinodulare  
non tossico ed ipotiroidismo  
subclinico".

