

CİDDİ PERİFERİK ARTER HASTALIĞINDA İNTRAVENÖZ İLOPROST TEDAVİSİ SONUÇLARI

INTRAVENOUS ILOPROST TREATMENT FOR THE PERIPHERAL ARTERIAL OCCLUSIVE DISEASE

Özalp KARABAY*, Erdem SİLİSTREL*, Cenk ERDAL*, Hakan ÖNOL**, İbrahim ALGIN*, Mehmet GÜZELOĞLU*,
Smail YÜREKLİ*, Göksel KILCI*, Ünal AÇIKEL*

*Dokuz Eylül Üniversite Hastanesi ve **Alsancak Devlet Hastanesi Kalp ve Damar Cerrahisi Klinikleri, İzmir

Özet

Amaç: Prostaglandin (PGI₂)'in mikrovasküler kan akımını, trombosit agregasyonunun inhibisyonu ve vazodilatasyon üzerinde önemli rolü vardır. İloprost benzer farmakokinetik özelliklere sahip bir PGI₂ analogudur. Bu çalışmamızda iloprost tedavisinin; Fontaine III ve IV arteriyel rekonstrüksiyona uygun olmayan iskemik periferik arter hastalarındaki iyileşme, ağrının giderilmesi, nekroz sınırlandırılması ve amputasyon ile mortalite oranları üzerine etkilerini araştırdık.

Yöntem: Bu prospektif çalışmada; Fontaine stage III ve IV olan ve arteriyel rekonstrüksiyona uygun olmayan 44 erişkin (35 erkek, 9 kadın; ortalama yaşı 67.2 ± 6.9 yıl) iskemik periferik arter hastalarında yapıldı. Çalışma Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Bölümü ve Alsancak Devlet Hastanesi Kalp Damar Cerrahisi Bölümünde gerçekleştirildi. Önce arteriyel hastalığın seviyesi ve yaygınlık derecesi, alt ekstremitelerin Doppler USG ve anjiyografisi ile değerlendirildi. Daha sonra intravenöz (iV) iloprost 2 µg/kg/dk dozunda günlük 6 saat uygulandı. Ortalama tedavi süresi 14.8 gün sürdü. İloprost tedavisi; yaygın kızamıklık, baş ağrısı, diyare ve hipotansiyon olan 4 olguda yarıda bırakıldı.

Bulgular: Ortalama 6.2 aylık takip periyodu sonrasında iloprost tedavisi anlamlı olarak analjezik ihtiyacı azaltmış, ağrı süresini uzatmış, ülser iyileşmesi ve nekrotik alanın sınırlandırılmasını, yürüme mesafesinde ve ankle-brakial indekste (ABİ) düzelme sağlanmış (p<0.001).

Sonuçlar: İloprost tedavisi ağır iskemik periferik arter hastalığı olan inoperabl ve klasik tedaviye cevap vermeyen hastalarda etkilidir. İloprost mikrosirkülasyonu düzenleyerek ülser iyileşmesine yardımcı olmakta, istirahat ağrısının gidermekte ve genel mortalite ile amputasyon insidansını azaltmaktadır. (Damar Cer Der 2005;14(3):21-26).

Anahtar Kelimeler: iloprost, periferik arteriyel oklüziv hastalık, iskemik ülserasyon, amputasyon.

Abstract

Purpose: Prostacyclin (PGI₂) plays a major role in regulating microvascular blood flow, and in inhibition of thrombocyte aggregation and vasodilatation. Iloprost is a stable PGI₂ analog with similar pharmacokinetic qualities. We investigated the role of iloprost treatment on healing, pain relief, ulcer healing, limitation of necrosis, and rates of amputation and mortality in Fontaine's stage III and IV ischaemic peripheral artery disease patients who were not suitable for arterial reconstruction.

Methods: This prospective study was carried out on 44 consecutive adult patients (35 males, 9 females; mean age 67.2 ± 6.9 years) who had Fontaine's stage III and IV ischaemic peripheral artery disease and who were not suitable for arterial reconstruction. The study was performed at Dokuz Eylül University Department of Cardiovascular Surgery and Alsancak State Hospital Department of Cardiovascular Surgery. First, arterial disease level and its spread level were established through Doppler ultrasonography and angiography of the lower extremities. Then, intravenous (iV) iloprost at a dose of 2 µg/kg/min was administered over 6 hours. Mean therapy duration was 14.8 days. The iloprost treatment was discontinued on four subjects who had flushing, diarrhea, headache, and hypotension during the treatment.

Results: After a mean 6.2 months follow-up period, it was established that iloprost treatment significantly decreased the need for analgesics, increased the resting pain-free time, ulcer healing, and limitation of the necrotic area, improved walking distance and ankle-brachial index (ABI) (p < 0.001).

Conclusion: Iloprost therapy is effective in patients with severe ischaemic peripheral artery disease who were inoperable and non-responsive to classical therapy. Iloprost contributes to healing of trophic lesion by regulating microcirculation, relieves the resting pain, and decreases the incidence of amputation and general mortality. (Turkish J Vasc Surg 2005;14(3):21-26).

Keywords: Iloprost, peripheral arterial occlusive disease, ischemic ulceration, amputation.

Dr. Özalp KARABAY

Dokuz Eylül Üniversitesi
Kalp ve Damar Cerrahisi Bölümü
Balçova-ZMİR 35340 TÜRKİYE, TR
Tel: +90 232 4123210
Fax: +90 232 4123210
e-mail: ozalp.karabay@deu.edu.tr

GİRİŞ

Oklüziv arteriyel hastalıklar profilaksi ve tedavi gerektiren, iyi tedavi edilmemiş olgularda deifik seviyelerde alt ekstremité amputasyonuna kadar giden ciddi bir saık problemidir. Yapılan çalışmalar trombosit fonksiyonların regülasyonu ateroskleroz gelişimi ve tedavisinde kritik öneme sahip olduğunu göstermiştir. PGI₂ aır iskemide, inflammatuar doku lezyonlarında, vazospazm ve souk stres intoleransında bozulan mikrosirkülasyonu regüle ederek etkisini göstermektedir. PGI₂'nin bu olumlu etkileri sonucunda ; prekapiller damarlar genişler, akım rezistansı azalır ve dijital kan akımını artar, lökositlerin küçük kapiller kanallara adhezyonunun azalmasına baı olarak mikrotrombüs oluşumunu önlenir. İloprost; bahsedilen bu etkileri oluşturan, benzer farmakokinetik karakteristikleri olan stabil PGI₂ analogudur⁽¹⁾. Fontain stage III ve IV iskemik periferik arter hastalarında ve arteriyel rekonstrüksiyon mümkün olmayan olgularda (istirahat aırsı ve/veya iyileşmeyen ülser, nekroz lezyonları olan hastalar) iloprost tedavisi klinik olarak ülser iyileşmesinde, aırının giderilmesinde, amputasyon ve mortalite oranlarında önemli ölçüde düzelme sağlar⁽²⁾. Çalışmamızın amacı PGI₂ analogu olan iloprostun; arteriyel rekonstrüksiyona uygun olmayan Fontain III ve

IV iskemik periferik arter hastaları olan ve klasik tedaviye yanıt vermeyen olgularda aır giderilmesinde, ülser iyileşmesinde, nekrozun sınırlandırılması ve amputasyon oranlarının azaltılmasında teropatik etkisini incelemektir.

HASTALAR ve YÖNTEM

Bu çalışma Dokuz Eylül Kalp Damar Cerrahisi Bölümü ve Alsancak Devlet Hastanesi Kalp Damar Cerrahisi Bölümü tarafından Ocak 2003 ve fiubat 2004 tarihleri arasında gerçekleştirildi. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylanmış çalışmamız, 35 erkek, 9 kadın ve ortalama yaşı 67.2 ± 6.9 yıl (55-82 yaşı) olan 44 olguda yapılmıştır (Etik kurul protokol no: 263). Bu olguların 33'ü Fontain stage III ve 11'i Fontain stage IV iskemik periferik arter hastalarına sahip ve arteriyel rekonstrüksiyona uygun olmayan olgu grubunu içermektedir. Stage IV olguların 7'de iskemik ülser görülürken 4'ünün ise ayak parmaklarında nekroz mevcuttu. Stage IV olguların 6'da minör amputasyon hikayesi mevcut olup olguların tedavi öncesi özellikleri tablo 1'de belirtilmiştir. İncoperabiliteyi, hastalık seviyesi ve yayılımını belirlemek için tüm hastalara tedavi öncesi alt ekstremitéye yönelik anjiyografi yapılmıştır. Anjiyografik görüntüleme ile bütün olgularda alt ekstremité distal damar yataının cerrahi açıdan uygun

Tablo 1: Çalışmaya aldığımız aır periferik iskemili olguların demografik özellikleri.

Değişkenler		Sayı (toplam n: 44)	%
Ortalama yaşı		67.2 ± 6.9 (55-82 yaşı)	
Cinsiyet	Kadın	35	(80%)
	Erkek	9	(20%)
Stage IV		11	(25%)
Stage III		33	(75%)
Diyabetik		16	(36%)
Nondiyabetik		28	(64%)
Semptomlar	Sadece istirahat aırsı	33	(75%)
	İstirahat aırsı ve ülser	7	(16%)
	İstirahat aırsı ve nekroz	4	(9%)
Ortalama ankle-brachial indeks		0.55 ± 0.20	

Tablo 2: İloprostin tedavisi verilecek olgularda tedavi öncesi ve tedavi sırasında çalışmaya dâhil bırakma kriterleri.

Çalışmadan çıkarma kriterleri	Alt ekstremitenin periferik by pass cerrahisine, PTCA veya stent uygulanmasına müsait damar yapısı olması.
	Kanama diyatezi
	Selülit
	Sepsis
	Gebelik
	Emzirme
	Ciddi kardiyak, renal veya hepatik yetmezlik
	Tip I diabetes mellitus
	Son 6 hafta içinde MI veya inme
Çalışmayı bırakma kriterleri	Yaygın kızamıklık
	Diyare
	Bağışıklık
	Hipotansiyon

olmadığı gösterildi. Çalışmadan çıkarma veya çalışmaya sonlandırma kriterleri tablo 2’de gösterilmiştir. Herhangi bir çalışmadan çıkarma kriterini taşıyan olgular çalışmaya alınmamış ve tedaviyi bırakma kriterlerinden biri gelişen olgularda tedavi kesilerek çalışmaya dâhil bırakılmışlardır. Çalışmaya aldığımız inoperabl periferik arter hastaları olan olgularımızdaki risk faktörleri tablo 3’te belirtilmiştir.

Tablo 3: Olgularımızda saptanan risk faktörleri.

Risk Faktörü	Sayı
Sigara	39 (% 89)
Hiperkolesterolemi	29 (% 66)
Diyabet	16 (% 36)
Hipertansiyon	12 (% 27)
Geçirilmiş miyokard enfarktüsü	7 (% 16)
Geçici iskemik atak	2 (% 0.5)

Hospitalize edilen olgularda; periferik arter hastalarına yönelik aldıkları medikal tedavi (antiagreganlar, antibiyotikler, analjezikler, Ca kanal blokörleri vd) ve yoğun yara bakımına ile birlikte iloprost tedavisi verilmiştir. İntravenöz iloprost tedavisi 0.5ng/kg/dk dozu ile başlanıp doz 2ng/kg/dk doza kadar 30 dakikada bir 0.5 ng/kg/dk artırıldı. 2 saat sonunda optimal doza ulaşılan hastalarda ön kol veninden günlük

6 saat süreyle iloprost infüzyonuna devam edildi ve iloprost tedavisi ortalama 14.8 gün⁽¹³⁻¹⁵⁾ süreyle verildi. Tedavi başlamadan önce, tedavi sırasında ve sonrasında olguların kalp hızları ve kan basıncı ölçümleri yakından takip edildi. Kan basıncı sistolik 150mmHg’nin üzerinde olan olgularda iloprost tedavisinin başlanması için, kan basıncı tıbbi tedavi ile bu değerin altına düşene kadar beklenildi. Ayrıca tedavi sırasında kan basıncı 150mmHg’nin üzerine çıktığında tedaviye ara verildi. İloprost tedavisi süresince 4 olguda yaygın kızamıklık, bağışıklık, diyare ve hipotansiyon görüldü. Bu olguların şikayetleri doz azaltılmasına rağmen devam etti. Bunun üzerine 4 olgunun iloprost tedavisi kesilerek olgular çalışmaya dâhil bırakıldı. Tedavi süresince; ekstremitelerdeki istirahat ağrıları derecelikleri her gün 6 saatlik intravenöz iloprost infüzyonu sonrasında değerlendirilirken ülser iyileşmesi ve nekrozun sınırlandırılması günlük takip edildi. Tedavi periyodunda olgular düzenli olarak yürütüldü. Kanda hemogram, rutin biyokimyasal değerler tedavi öncesi ve tedavi sırasında ölçüldü.

Tedavinin etkinliği aşağıda belirtilen parametrelerle değerlendirildi:

- İstirahat ağrısının giderilmesi
- Ağrıdan bağımsız yürümenin temini,
- Analjezik ihtiyacının olmaması veya azalması,

- Ülser ve nekroz alan›nda en az %50 iyileşme,
- Artmış flAB.

Ortalama hasta takip periyodu 6.2 ay (2-13 ay) yapıldı ve çalışmamızda istatistiksel analiz için Wilcoxon testi kullanıldı.

BULGULAR

Körkdört erifkin olguda yapılan çalışmamız, yan etkilerden dolayı çalışmay› bırakan 4 (%8.3) olguyu kapsamamaktadır. Bunlardan 2 olgu ilk gün, diğer ikisi 3. ve 4. günlerde tolere edilemeyen yan etkilerinden dolayı çalışmadan çekildi. Çalışmamıza alınan olguların 16'sı (%36) diyabetikti. Diyabetik olgularda diğerleri ile aynı süre ve miktarda iloprost tedavisi verildi.

Ortalama 14.8 gün (13-15 gün) 20 µg iv iloprost alan 44 olgunun 41'inde (%93.2) klinik iyileşme görüldü. Stage III olan 33 olgunun 18'inde tedaviye tam yanıt alınırken 14 olguda parsiyel yanıt alındı, bir olguda ise yanıt alınmadı. Stage IV olan 11 olgunun 7'sinde tam yanıt, 2'sinde parsiyel yanıt alınırken 2'sinde tedaviye yanıt alınmadı. Tüm olgulara bakıldığında 25'de (%56.8) tam yanıt, 16'de (%36.4) parsiyel yanıt alınırken, 3 (%6.8) olguda tedaviye yanıt alınmadı (Tablo 4). Demarkasyon hatt› oturan 4(%8.8) olguda minör

amputasyon yapıldı. Bunların 2'si tedaviye yanıt alınamayan grupta, 2'si ise stage IV olup parsiyel yanıt alınan gruptaydı. Ampute olan olguların 2'si diyabetik, 2'si non-diyabetik olgulardı. Amputasyonlar tedavi veya takip periyodunda yapıldı.

İloprost tedavisi alan 44 olgunun istirahat sonrası; 4 olguda ilk 6 saatte, 38 olguda ilk 24 saatte, stage IV iki olguda ise 48 saatte düzeldi (Tablo 5). Belirtilen ağrıların düzelme süreleri sonrasında olguların analjezik ihtiyacı olmadı. Tolere edilemeyen yan etkiler nedeniyle tedavinin kesildiği 4 olgu dışında hastaların izleminde majör komplikasyon görülmedi. Optimal iloprost dozunda kan basınc›nda önemli değişiklikler görülmedi. Tolere edilebilir minör yan etkiler; 8 olguda baş ağrısı, 6 olguda yüzde kızarıklık, ve 2 olguda bulantı olarak görüldü. Tedaviye tam yanıt alınan hastaların hepsinde sonrası yürüme mesafesi 100m'nin üzerine çıktı. Parsiyel yanıt alınan 16 hastanın 3'ü 30-50m yürüme mesafesine ulaşırken diğer 13'ü 50-100m yürüme mesafesine ulaftı. Tedaviye tam yanıt alınan olgularda lomodini tedavi sonrası yürüme mesafelerindeki artış istatistiksel olarak anlamlı bulunurken ($p<0.01$), parsiyel yanıt alanlarda klinik olarak yürüme mesafesi artışı istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Tablo 4: İntravenöz iloprost uygulanan olgularda klinik düzelmeye ait sonuçlar.

Klinik düzelme	Stage III	Stage IV	Toplam
Tam yanıt (%)	18 (40.9)	7 (15.9)	25 (56.8)
Parsiyel yanıt (%)	14(31.9)	2(4.5)	16 (36.4)
Yanıt alınamayanlar (%)	1(2.3)	2 (4.5)	3 (6.8)

Tablo 5 : İloprost tedavisinin etkileri (* $p<0.05$, tedavi öncesi değerlerle kıyaslandı).

Yan etkilere bağlı çalışmayı bırakma (%)		4 (8.3)
İstirahat ağrısının giderilmesi (%)	0-6 saat	4 (9.1)
	6-24 saat	38 (86.4)
	24-48 saat	2 (4.5)
Ağrısız yürüme mesafesi (%)	100 m	25 (56.8)
	50-100 m	13 (29.5)
	30-50 m	3 (6.8)
Ankle-brachial indeks (ortalama ± SD)	Iloprost öncesi	0.55 ± 0.20
	Iloprost sonrası	0.73 ± 0.22 *

Stage IV iskemik ülserli 7 olgunun; iloprost , diğer medikal tedaviler ve yoğun yara bakımı sonrasında iskemik ülserlerinde küçülme görüldü, 2 aylık takip süresi sonunda ülserlerin tamamı iyileşti. Kırkdört olgunun tedavi öncesi ABİ indeks değeri 0.55 ± 0.2 , tedavi sonrasındaki değer 0.73 ± 0.22 olarak ölçüldü ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.01$).

İstirahat ağırsı ve iskemik ülseri olan stage IV olguların 2'si izlemde exitus oldu. Bunlardan biri myokardiyal enfarktüsle 2.ayda; diğeri ise renal yetmezlikle 5. ayda exitus oldu. Ortalama takip süresi 6.2 ay (2-13 ay) sürerken tedavi süresince hastaların hematolojik ve biyokimya değerleri, preoperatif dönemde ölçülen değerlere göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

TARTIŞMA

İstirahat ağırsı ağır iskemisi olan periferik arter hastalarında en sık görülen semptomdur. Vasküler rekonstrüktif cerrahi açısından inoperabl olan hastalarda amputasyon cerrahisine gereksinim daha fazla olmaktadır⁽³⁾. Literatürde V iloprost tedavisinin, trofik lezyon iyileşmesinde, istirahat ağırsının giderilmesinde, amputasyon oranlarının düşmesinde ve genel mortalitenin azalmasıyla olumlu etki gösterdiği bildirilmektedir. Bu olumlu etkiler, iloprost'un mikrosirkülasyonda artışıyla elde edilmektedir⁽⁴⁾. Ayrıca, iloprostun adhezyon moleküllerinin ve koagülasyon son ürünlerinin üretimini azaltarak endotel hücreleri üzerinde koruyucu etkisi de vardır⁽⁵⁾.

Bafı ağırsı, yaygın alerjik reaksiyon (kızamıklık), bulantı ve kusma sık görülen yan etkilerdir. Bu etkiler özellikle tedavinin ilk saatlerinde görülür. İloprost tedavisi için ideal doz, kan basıncını etkilemeyen ve yan etkinin minimum görüldüğü doz olmalıdır⁽⁶⁾. Belirtilen klinik yan etkiler ve hemodinamik değişiklikler dozla ve çoğu zaman vazodilatasyon ile ilişkili olduğu bildirilmektedir. Yan etki olarak sık gözlemlenen hipotansiyon genel olarak yüksek doz iloprost verilmesine bağlı gelişmektedir⁽⁴⁾. Yüksek iloprost dozlarında; artmış vazodilatasyon kan akımının deriden kasa yönelmesiyle çalma fenomeni ile sonuçlanır, iloprost'un anti-platelet etkisi ve diğer olumlu etkileri azalır. Ayrıca yüksek iloprost dozları , koroner arter

hastalarında koroner akımdan çalma etkisine neden olmaktadır⁽⁷⁾. Optimal günlük doz, tolere edilebilen ve yan etkilerin en az olduğu doz olmalıdır. Bu optimal günlük doz maximum 20µg önerilmekte, daha fazlasının olumlu etkisini arttırmadan yan etkileri arttırdığı bildirilmektedir⁽¹⁾. Ondört gün uygulanan V iloprost infüzyonu günlük 0.5-2 ng/kg/dk dozunda 6 saatin üzerinde verildiğinde istenen optimum sonuçları güvenli ve ciddi yan etki olmaksızın sağlamaktadır⁽³⁾. Bizim çalışmamızda iloprost olgularımıza ortalama 14.8 gün ve 0.5-2 ng/kg/dk dozda 6 saat süreli infüzyon şeklinde verildi. Sadece 4 olguda (%8.3) tedaviyi kesmeyi gerektirecek yan etkiler görüldü. Bu 4 hasta çalışmaya dâhil bırakıldı. Tolere edilebilir minör yan etkiler; örneğin hipotansiyonun geliştiği 8 hastada bafı ağırsı, 6 hastada yüzde kızamıklık, ve 2 hastada bulantı şeklinde görüldü.

İloprost'un asıl etkisi mikrosirkülasyon üzerinedir. Bu yüzden distal küçük arteriyel hastalar olan hastalarda daha etkilidir. Banyai ve arkadaşları çalışmalarında; iloprost tedavisi ile %96 iyileşme oranı bildirmiş ve bu yüksek oranı gruptaki hastaların küçük arteriyel hastalar olmasıyla açıklamıştır⁽¹⁾. Bizim çalışmamızda literatürle uyumlu olarak klinik düzelme %93.2 olarak bulunmuştur. Bu yüksek oranda klinik düzelme sağlanmasında; iloprost tedavisine ek olarak diğer tedavilere (anti-agregan, anti-trombotik, antibiyotik, vb.) devam edilmesi ve düzenli yoğun yara bakımı verilmesi etkili olmuştur. Yapılan çalışmalarda; doz etkisi, yan etkiler, tedavinin etkinliği açısından diyabetik ve non-diyabetik hastalar arasında farklılık görülmediği bildirilmifitir⁽⁹⁾. Literatürde iloprost tedavisinin periferik vasküler hastalar olan inoperable hastalarda 6 aylık periyotta istirahat ağırsı giderilmesinde, ülser iyileşmesinde, amputasyon ve mortalite oranlarında azalma sağlanmasında anlamlı etkisi olduğu gösterilmifitir⁽¹⁰⁻¹²⁾. İloprost tedavisine yanıt almayan ve alınamayan hastaların kayaslandı bir çalışmada 6 aylık takip sonunda amputasyon ve ölüm oranları tedaviye yanıt alınamayan grupta 5.6 ve 2.6 kat daha yüksek bulunmuştur⁽⁴⁾. Çalışmamızda; 42 olguda 24 saatten sonra ve 2 olguda 48 saatten sonra analjezik ihtiyacı ortadan kalkarken, tedavi periyodu sonunda iskemik

ülseri olan 7 hastanın ülserlerinde küçülme ve 2'nci ay sonunda olguların tamamında ülserlerin iyileftiği görüldü. Ortalama 6.2 aylık takip periyodunda minör amputasyon yapılan 4 olgunun 2'si tedaviye yanıt alınamayan hastalardan oluşurken diğer 2'si parsiyel yanıt alan olgulardır. Tedaviye tam yanıt alan 25 (%56.8) olguda takip periyodu süresince amputasyon gereksinimi olmadı.

Sonuç olarak PGI2 analogu olan iloprost tedavisinin optimal dozda uygulanması; klasik tedaviye yanıt vermeyen, cerrahi olarak inoperabl ciddi iskemik periferik arter hastaları olan hastalarda istirahat ağrısının, analjezik ihtiyacının ve iskemik ülser lezyonunu, ayrıca amputasyon ve genel mortalite insidansının azaltılması nedeniyle etkili bir seçenek olduğunu düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Banyai S, Jenelten R, Wagner S, Allmann J, et al. Outpatient treatment of severe peripheral ischemia with intravenous intermittent low-dose iloprost. *Int Angiol* 2002; 21:36-43.
2. Dormandy J. Use of the prostacyclin analogue iloprost in the treatment of patients with critical limb ischaemia. *Therapie* 1991;46:319-22.
3. Balzer K, Bechara G, Bisler H, Clevert HD, et al. Reduction of ischaemic rest pain in advanced peripheral arterial occlusive disease. A double blind placebo controlled trial with iloprost. *Int Angiol*. 1991;10:229-32.
4. Beischer W, Dembski JC, Gruss JD, Hofgartner F, et al. Low-dose iloprost infusions compared to the standard dose in patients with peripheral arterial occlusive disease Fontaine stage IV. *DAWID Study Group Vasa* 1998;27:15-9.
5. Mazzone A, Faggioli P, Cusa C, Stefanin C, et al. Effects of iloprost on adhesion molecules and F1+2 in peripheral ischemia. *Eur J Clin Invest*. 2002;32:882-8.
6. Watson HR, Smith FC, Shearman CP, Hildebrand M. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intra-graft iloprost in femorodistal bypass surgery. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 1997;56:389-93.
7. Bugiardini R, Galvani M, Ferrini D, Gridelli C, et al. Myocardial ischemia during intravenous prostacyclin administration: hemodynamic findings and precautionary measures. *Am Heart J*. 1987;113:234-40.
8. Grant SM, Goa KL. Iloprost. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in peripheral vascular disease, myocardial ischaemia and extracorporeal circulation procedures. *Drugs* 1992;43:889-924.
9. Altstaedt HO, Berzewski B, Breddin HK, Brockhaus W, et al. Treatment of patients with peripheral arterial occlusive disease Fontaine stage IV with intravenous iloprost and PGE1: a randomized open controlled study. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 1993;49:573-8.
10. Brock FE, Abri O, Baitsch G, Bechara G, et al. Iloprost in the treatment of ischaemic tissue lesions in diabetics. Results of a placebo-controlled multicenter study with a stable prostacyclin derivative. *Schweiz Med Wochenschr* 1990;120:1477-82.
11. Loosemore TM, Chalmers TC, Dormandy JA. A meta-analysis of randomized placebo control trials in Fontaine stages III and IV peripheral occlusive arterial disease. *Int Angiol* 1994;13:133-42.
12. Norgren L, Alwmark A, Angqvist KA, Hedberg B, et al. A stable prostacyclin analogue (iloprost) in the treatment of ischaemic ulcers of the lower limb. A Scandinavian-Polish placebo controlled, randomised multicenter study. *Eur J Vasc Surg* 1990;4:463-7.