

Le arteriopatie obliteranti periferiche: management attuale e prospettive future

G.M. Andreozzi

Introduzione

L'arteriopatia obliterante periferica (AOP) rappresenta la terza localizzazione topografica dell'aterosclerosi (ats) per frequenza e gravità di disabilità. La sua storia naturale è stata, per almeno cinquant'anni, felicemente sintetizzata dalla classificazione di Leriche e Fontaine, che riassume l'evoluzione clinica della malattia in quattro stadi:

- 1° stadio: preclinico o asintomatico;
- 2° stadio claudicazione intermittente, successivamente distinto in stadio 2A, con distanza assoluta di claudicazione (ACD) >150-200 m, e stadio 2B con ACD <150 m;
- 3° stadio: dolori a riposo;
- 4° stadio: lesioni trofiche e gangrena.

Negli ultimi anni del secolo appena concluso, l'aumento della durata media della vita, le nuove frontiere chirurgiche, le nuove conoscenze sulla regolazione del flusso microcircolatorio, l'epidemiologia clinica ed i progressi della terapia farmacologica hanno modificato radicalmente la storia naturale della malattia, profondamente condizionata da una serie di eventi ed interventi che si realizzano nel corso degli anni.

L'aumento della durata media della vita e la profilassi secondaria dell'ats hanno ridotto significativamente la mortalità e le complicanze della cardiopatia ischemica pur non modificandone la morbilità. Il paziente che va incontro ad infarto miocardico muore con molta meno frequenza, lo scompenso cardiaco che ne consegue è trattato in modo più efficace, ed è molto più probabile che il paziente sviluppi nel corso degli anni una AOP sintomatica che in passato non si sarebbe manifestata.

Anche la comorbilità è radicalmente cambiata rispetto a trent'anni fa; allora era oltremodo raro trovare nel medesimo paziente e nella medesima famiglia l'ats e la neoplasia. Il tabagismo era ritenuto causa specifica di neoplasia polmonare in alcune famiglie e di cardiopatia ischemica in altre. Oggi è invece estremamente frequente il riscontro di un tumore polmonare in pazienti con ats polidistrettuale, al di sopra del settimo decennio di vita.

Il progresso delle terapie chirurgiche, i bypass sempre più distali e le procedure endovascolari salvano un numero sempre maggiore di arti, o ne ritardano l'amputazione che prima si manifestava molto più precocemente, concludendo la storia naturale dell'ischemia periferica. Oggi i ripetuti interventi di rivascolarizzazione, eseguiti in tempi differenti sul medesimo arto, pongono alla nostra osservazione modelli clinici del tutto differenti da quelli tramandatici dai Maestri.

La terapia farmacologica, infine, consente oggi una maggiore aggressività terapeutica contribuendo a mantenere più a lungo il compenso clinico della malattia.

Tutto ciò ha comportato un profondo cambiamento del management clinico del paziente con AOP; questo capitolo, in linea con gli obiettivi dell'editor del volume, cercherà di offrire una sintesi della visione attuale e delle prospettive future, affrontando gli aspetti clinici peculiari con cui si presenta oggi il paziente con AOP, la claudicazione stabile, la claudicazione invalidante, l'ischemia critica, l'AOP rivascolarizzata, preceduta da un breve paragrafo sulla visione fisiopatologica attuale.

Fisiopatologia delle arteriopatie obliteranti periferiche

La regolazione del flusso arterioso negli arti inferiori è affidata ad un raffinato sistema di controllo locale e sistemico che modifica le resistenze arteriolari in funzione delle necessità funzionali.

In condizioni di riposo il flusso è relativamente basso (3-4 ml per 100 ml di volume di arto) a causa delle elevate resistenze arteriolari. Durante l'attività muscolare, la maggiore perfusione tissutale richiesta dall'aumentato fabbisogno energetico viene realizzata mediante una riduzione delle resistenze arteriolari (vasodilatazione), cui si accompagna un aumento della gittata cardiaca e dell'*arterial inflow* dell'arto.

La regolazione arteriolare è affidata a due sistemi molecolari di controllo, il *microvascular flow regulating system* (MFRS) ed il *microvascular defence system* (MDS) (Figura 7.1). Del primo fanno parte molecole di produzione endoteliale come l'ossido nitrico (NO), la prostaciclina (PGI₂), l'endotelina (ET-1), l'attivatore tissutale del plasminogeno (t-PA) ed il suo inibitore (PAI), le sostanze simil-epariniche, il cofattore eparinico 2 e la proteina S.

NO, PGI₂ e ET-1 sono i principali regolatori del flusso; i primi due hanno effetto vasodilatante. NO interviene con meccanismo rapido per soddisfare esigenze immediate di aumento di flusso, PGI₂ vasodilata le arteriole con meccanismo più lento contribuendo al mantenimento del tono vascolare¹.

<i>Vasodilatazione fibrinolisi</i>	<i>Vasocostrizione</i>	<i>Aggregazione</i>	<i>Coagulazione</i>	
MFRS	M	D	S	
Endotelio	Endotelio	Piastrine	<i>Leucociti</i>	
NO		TXA-2	<i>rec</i>	<i>rec</i>
PGI ₂	ET-1	β-TG	<i>membrana</i>	<i>solubili</i>
AT-III			<i>citok</i>	<i>integrine</i>
Pr-C Pr-S		PDGF	<i>leukotr</i>	<i>selettine</i>
t-PA	PAI-1	PAI-1	<i>MDGF</i>	<i>immunogl</i>
Trombo modulina	PGH-2	PGH-2	<i>PAF</i>	<i>ICAM</i>
			<i>c3 c4 c5</i>	<i>VCAM</i>

Figura 7.1 Principali molecole di MFRS e MDS e relative cellule secernenti.

ET-1 ha invece effetto vasocostrittore che può realizzarsi in modo rapido, attraverso la mobilitazione degli ioni calcio (Ca^{++}) dai depositi mitocondriali, o in modo lento, attivando i canali del calcio voltaggio-dipendenti. Il rilascio dell'ET-1 da parte dell'endotelio, inoltre, aumenta dopo stimolazione da angiotensina II, adrenalina, trombina, anione superossido. L'effetto vasocostrittore di quest'ultimo, però, sembra essere correlato ad un'inibizione diretta di PGI_2 e NO, piuttosto che ad una stimolazione del rilascio di ET-1. Altre sostanze ad azione vasocostrittrice sono gli endoperossidi ciclici PGH₂, il trombossano A₂ e gli isoprostani derivati dalla ciclossigenazione e dalla lipoperossidazione^{2,3}.

Tutte queste sostanze sono continuamente prodotte e rimosse secondo le esigenze tessutali e, con il loro bilanciamento o sbilanciamento, rappresentano la base dell'autoregolazione locale della microemodinamica.

Dall'equilibrio dinamico di queste molecole dipende il ritmico alternarsi di contrazione e rilassamento (*vasomotion*) della cellula muscolare liscia arteriolare, con periodi di perfusione e non perfusione (*flowmotion*) del distretto capillare.

Il MDS è costituito dalle molecole di produzione piastrinica e leucocitaria e dall'ET-1 e PAI di produzione endoteliale. Il ruolo delle piastrine dipende sia dalla produzione di alcuni ormoni cellulari (*platelet derived growth factor* [PDGF], l'ADP, il trombossano A₂, la serotonina) sia dalla stimolazione che ricevono dal *platelet activating factor* (PAF) liberato dai leucociti. L'effetto di questi ormoni è sinergico in senso iperaggregante e vasocostrittore, e rappresenta dunque un fattore peggiorativo della microcircolazione.

L'importanza dei *leucociti* è considerevole sia per la massa cellulare intrinseca sia per le peculiari interazioni leucocito-endotelio. Queste interazioni sono regolate da due meccanismi: un sistema recettoriale ed un sistema di sostanze solubili.

Il sistema recettoriale^a regola il contatto, lo scorrimento, il rotolamento e l'adesione dei leucociti al tessuto. Il sistema delle sostanze solubili^b è responsabile del reclutamento e della migrazione dei globuli bianchi e modula tutta la risposta leucocitaria, dalla chemiotassi, alla fagocitosi, alla citolisi, passando dalla fase di riposo (*resting leukocyte*) a quella di allarme (*primed leukocyte*) a quella dell'attivazione (*activated leukocyte*) vera e propria. Al MDS vanno ricondotti anche le molecole che di recente vengono indicati come fattori di rischio emergenti (fibrinogeno, PRC, riduzione del potenziale ossido-riduttivo, iperomocisteinemia) che svolgono piuttosto un importante ruolo come fattori peggiorativi della sindrome ischemica.

La definizione di sistema microcircolatorio di difesa è giustificato dal fatto che esso è attivato fisiologicamente ad ogni necessità (traumi, flogosi, risposta immunitaria, neoplasie). Il MDS, però, interviene anche in altre condizioni come l'ats, l'ischemia, lo shock, la sindrome da riperfusione, la microangiopatia diabetica, nelle quali il suo ruolo non è esattamente di difesa, bensì di autoaggressione. Il sistema molecolare, infatti, "legge" la riduzione di perfusione distrettuale o la brusca riperfusione o le alterazioni cellulari vascolari come agenti lesivi che, nell'economia generale dell'organismo, devono essere circoscritti e neutralizzati. Questo tentativo però si accompagna ad un ulteriore peggioramento della perfusione microcircolatoria, innescando un meccanismo di automantenimento che condurrà più o meno rapidamente alla necrosi cellulare⁴.

^a Integrine, selettine, immunoglobuline.

^b Interleukine, citokine, leukotrieni, VCAM, ICAM, frazioni del complemento.

In sintesi, la regolazione microcircolatoria del flusso può essere definita come un equilibrio dinamico tra MFRS e MDS, con continua produzione e rimozione di attivatori ed inibitori, che garantiscono una pronta risposta alle esigenze fisiologiche e patologiche.

Nel paziente claudicante il flusso a riposo è assolutamente normale e soltanto durante lo sforzo si realizza la discrepanza tra le richieste metaboliche muscolari ed il mancato aumento dell'*arterial inflow* a causa della steno-ostruzione. L'equilibrio dinamico MFRS-MDS si sposta a favore di quest'ultimo, ed il primo potrà recuperare soltanto alla fine dell'attività fisica. Si realizza così un quadro di ischemia intermittente seguita da una fase di ristoro e riperfusione.

Nella CLI la portata distrettuale è severamente compromessa anche in condizioni di riposo, con comparsa di ischemia cutanea, neurite ischemica e dolori a riposo. Il MDS è costantemente prevalente e il MFRS non riesce più a compensare l'ischemia. L'ulteriore aggravamento conduce alle alterazioni del trofismo cutaneo con comparsa di gangrena.

La fase di claudicazione viene pertanto definita come *ischemia relativa* (allo sforzo), quella di CLI come *ischemia assoluta*.

La fisiopatologia della claudicazione invalidante non è ancora definitivamente codificata; si tratta di un'ischemia relativa allo sforzo che si manifesta ad una soglia ergonomica inferiore o rappresenta una condizione fisiopatologica di transizione dall'ischemia relativa all'ischemia assoluta?

Osservazioni personali hanno correlato la performance deambulatoria misurata al *treadmill test* (ACD)^c con la perfusione tissutale, valutata misurando la pressione transcutanea di ossigeno (TcPO₂) e con lo stato metabolico tissutale valutato misurando, sempre per via transcutanea, il grado di acidosi tissutale⁵ (TcPCO₂).

Passando da quadri clinici meno compromessi a quadri clinici più gravi si assiste ad una significativa riduzione della performance deambulatoria e della perfusione tissutale, con contemporaneo significativo aumento dell'acidosi tissutale.

Nella fase di claudicazione esiste una stretta correlazione diretta ($r\ 0,78$) tra ACD e TcPO₂, con significativa correlazione inversa ($r\ -0,71$) tra ACD e TcPCO₂. Nell'ischemia critica nessuna correlazione è stata trovata tra i parametri considerati. Nella claudicazione invalidante la correlazione ACD e TcPO₂ scompare del tutto ($r\ 0,05$) mentre la correlazione inversa tra ACD e TcPCO₂, aumenta ($r\ -0,81$)⁶.

Analizzando in un unico grafico tutta la popolazione esaminata si evince che la claudicazione stabile è caratterizzata da una TcPO₂ intorno a 60 mmHg, valore di poco inferiore rispetto ai riferimenti normali^{5,7}, con valori di TcPCO₂ ampiamente nella norma. La fase di claudicazione invalidante, al contrario, mostra un'aggregazione di punti per la TcPO₂ tra zero e 40 mmHg, alla quale corrisponde un aumento della TcPCO₂ al di sopra di 60 mmHg con casi di franca acidosi al di sopra di 80 mmHg. La CLI, infine, è caratterizzata da TcPO₂ molto bassa con TcPCO₂ media di 120 mmHg (Figura 7.2).

Da questa analisi risulta evidente come il valore di ACD compreso tra 80 e 140 m può rappresentare una sorta di cut-off tra la condizione fisiopatologica di ischemia relativa allo sforzo e quella di ischemia assoluta, nella quale l'ACD correla maggiormente con il grado di acidosi metabolica anziché con l'ossigenazione. In altre parole, a parità di ossigeno basso, il paziente ha una ACD maggiore se l'acidosi tissutale è minore⁶.

^c ACD, *absolute claudication distance*, distanza assoluta di claudicazione.

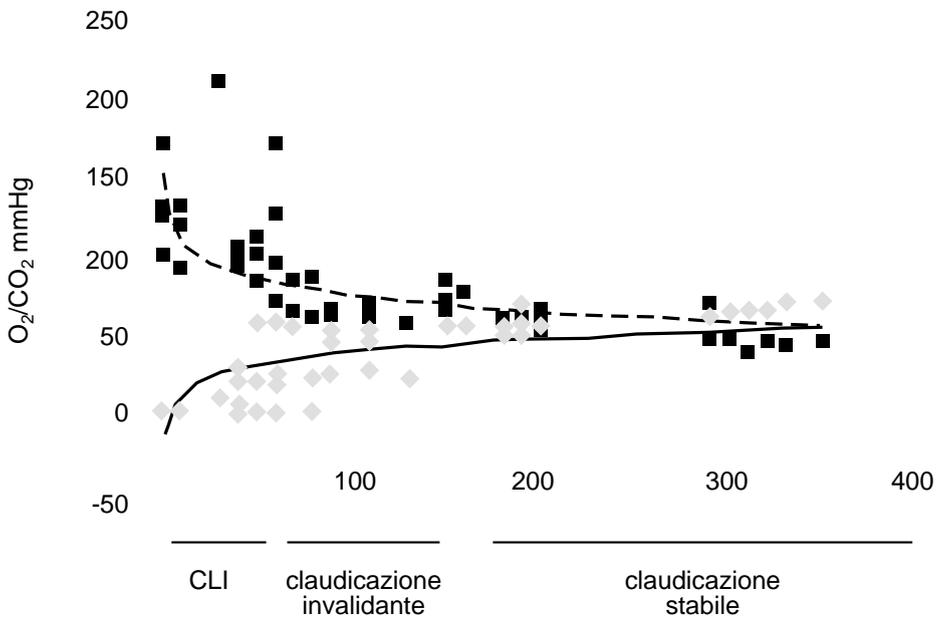


Figura 7.2 Fisiopatologia dell'AOP. Visualizzazione contemporanea delle tre fasi della malattia. Claudicazione: TcPO₂ intorno a 60 mmHg, valore di poco inferiore rispetto ai riferimenti normali, TcPO₂ ampiamente nella norma. Claudicazione invalidante: TcPO₂ con aggregazione di punti tra 0 e 40 mmHg, TcPO₂ al di sopra di 60 mmHg con casi di franca acidosi al di sopra di 80 mmHg. CLI: TcPO₂ molto bassa con TcPO₂ molto elevata (media di 120 mmHg).

Questo concetto di acidosi metabolica sganciata dal grado di ossigenazione e dunque dall'inflow arterioso è ulteriormente suffragato dai risultati della CLI nella quale un basso valore di TcPO₂ può accompagnarsi ad un grado variabile di acidosi⁸.

In conclusione, la visione attuale della fisiopatologia delle AOP può riassumersi indicando un quadro di ischemia relativa per la claudicazione, con autonomia di marcia dipendente dalla riduzione della perfusione. Nell'ischemia critica l'ischemia è assoluta, muscolare e cutanea, con intensa acidosi metabolica. La claudicazione invalidante rappresenta una condizione di transizione nella quale la ridotta performance deambulatoria dipende più dalla resistenza tissutale all'ischemia che dalla riduzione della portata. Questa visione, tra l'altro, giustifica pienamente l'impiego, nella claudicazione invalidante, di terapie farmacologiche sino ad oggi considerate indicazione esclusiva dell'ischemia critica.

Claudicazione stabile

Su 1000 pazienti con lesioni ats asintomatiche dell'asse aorto-iliaco-femorale, 700 sono destinati a manifestare una claudicazione stabile con ACD >150-200 m (Figura 7.3). Nonostante il destino dell'arto claudicante sia di per sé relativamente benigno⁹, il paziente claudicante presenta una aspettativa di vita minore di dieci anni¹⁰ rispetto alla popolazione

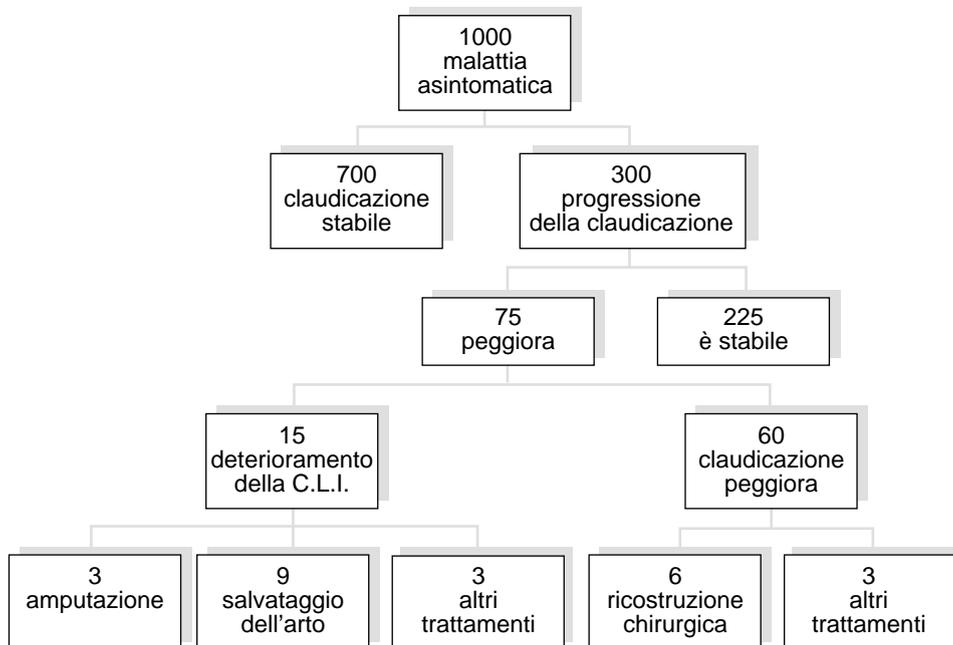


Figura 7.3 Flow chart della storia naturale dell'AOP. (Fonte: Fowkes FGR⁹.)

non claudicante di pari età, al pari del paziente diabetico, nel quale la causa più importante della riduzione dell'aspettativa di vita è rappresentata non dall'iperglicemia bensì dall'arteriopatia periferica.

La fisiopatologia della claudicazione stabile è caratterizzata, come abbiamo visto, dall'*ischemia relativa* allo sforzo fisico, con autonomia di marcia strettamente dipendente dalla riduzione della perfusione tissutale⁶.

L'anamnesi e l'esame obiettivo orientano correttamente in oltre il 90% dei casi. La diagnosi deve però essere completata da alcuni rilievi strumentali, dei quali il principale è la misura dell'indice pressorio caviglia/braccio^d. I valori normali sono compresi tra 1,2 e 0,95; la gran parte dei pazienti claudicanti presenta un ABI tra 0,9 e 0,65; valori inferiori a 0,55 indicano la presenza di una AOP severa. Al di sotto di 0,5 l'indice caviglia/braccio è meno affidabile, e si preferisce valutare il paziente sulla base del valore assoluto della pressione sistolica alla caviglia.

Se il valore della pressione alla caviglia supera di 25-50 mmHg quello omerale, va considerato inattendibile, e deve essere sospettata la presenza di calcificazioni arteriose (*mediocalcinosi di Monckeberg*, come si riscontra frequentemente nel paziente diabetico). In questi casi la pressione arteriosa dovrà essere misurata all'alluce, con metodo pletismografico. Utile complemento può essere la misura delle pressioni segmentarie a vari livelli dell'arto inferiore, come la coscia (a. femorale superficiale all'uscita dal canale

^d Indice di Winsor, ABI (ankle-brachial index).

degli adduttori), il polpaccio (a. poplitea), la caviglia (a. tibiale posteriore). Con questa procedura è possibile localizzare con buona attendibilità la sede delle stenosi arteriose nel 78% degli arteriopatici. Il Doppler ad onda continua aggiunge poco a quanto indicato dall'ABI e dalle pressioni segmentarie, esso rimane tuttavia da raccomandare perché la registrazione analogica, integrata dalla misura della pressione alla caviglia, consente una valida "fotografia" emodinamica dell'arto¹¹. Nei casi in cui la diagnosi di claudicazione è dubbia, sia per modesta tipicità del sintomo claudicazione riferito sia per la presenza di valori pressori alla caviglia pressoché normali, è indicata la misura della capacità o performance deambulatoria. La modalità più semplice è il *six minutes test*¹², che misura la distanza percorsa dal paziente in sei minuti di marcia spontanea in piano. È un test molto semplice e oggettivo, realizzabile in ogni corridoio.

Più attendibile, poiché sollecita in modo massimale il sistema arterioso degli arti, è il *treadmill test*, che prevede l'uso del tappeto ruotante, col quale il paziente deve familiarizzare prima di eseguire il test vero e proprio. Esistono due differenti protocolli, il primo a carico costante e il secondo a carico crescente. La sensibilità diagnostica è equivalente.

Quando non è possibile eseguire un treadmill, una valutazione alternativa della capacità deambulatoria può essere affidata all'impiego di questionari specifici sulla capacità di marcia, come il *walking impairment questionnaire*¹³.

La valutazione strumentale del paziente claudicante deve essere completata da una valutazione cardiologica e dal bilancio angiologico polidistrettuale.

La prima è indicata in quanto l'AOP è un marker importante di cardiopatia ischemica; gli esami da eseguire sono l'ECG, l'ecocardiogramma transtoracico e l'eco-stress^e, integrati dall'ecocardiogramma transesofageo se si sospetta la presenza di trombi atriali embolizzanti o di patologia dell'aorta toracica. Il bilancio angiologico polidistrettuale (eco-color-Doppler dei tronchi sopra-aortici e dei vasi addominali) è da raccomandare in tutti i pazienti con AOP, anche silente; la sua esecuzione diviene categorica se coesiste una storia di ipertensione arteriosa, di TIA, di stenocardia e nei pazienti nei quali non è possibile escludere clinicamente la presenza di aneurisma, presente nel 10% dei pazienti con AOP.

Il trattamento del paziente claudicante è conservativo nella maggior parte dei casi, e il follow-up deve prevedere un controllo annuale o semestrale di tutte le valutazioni, comprese quelle cardiologiche, dei tronchi sopraortici e delle arterie addominali. In casi selezionati, come soggetti con claudicazione non invalidante ma che svolgono attività lavorative o ludiche che richiedono un particolare impegno degli arti inferiori, nei pazienti giovani, nelle steno-ostruzioni prossimali a causa della scarsa collateralità che minimizza le possibilità di compenso può essere utile prendere in considerazione l'esecuzione di procedure interventistiche minimali come l'angioplastica percutanea con applicazione di stent (Figura 7.4).

Gli obiettivi terapeutici del trattamento del paziente con claudicazione stabile possono essere così sintetizzati:

1. Rallentare la progressione distrettuale e sistemica dell'ats
2. Prevenire la morbilità e la mortalità da eventi cardiovascolari maggiori
3. Migliorare la performance deambulatoria.

^e Non indicata la prova da sforzo per la presenza della claudicazione.

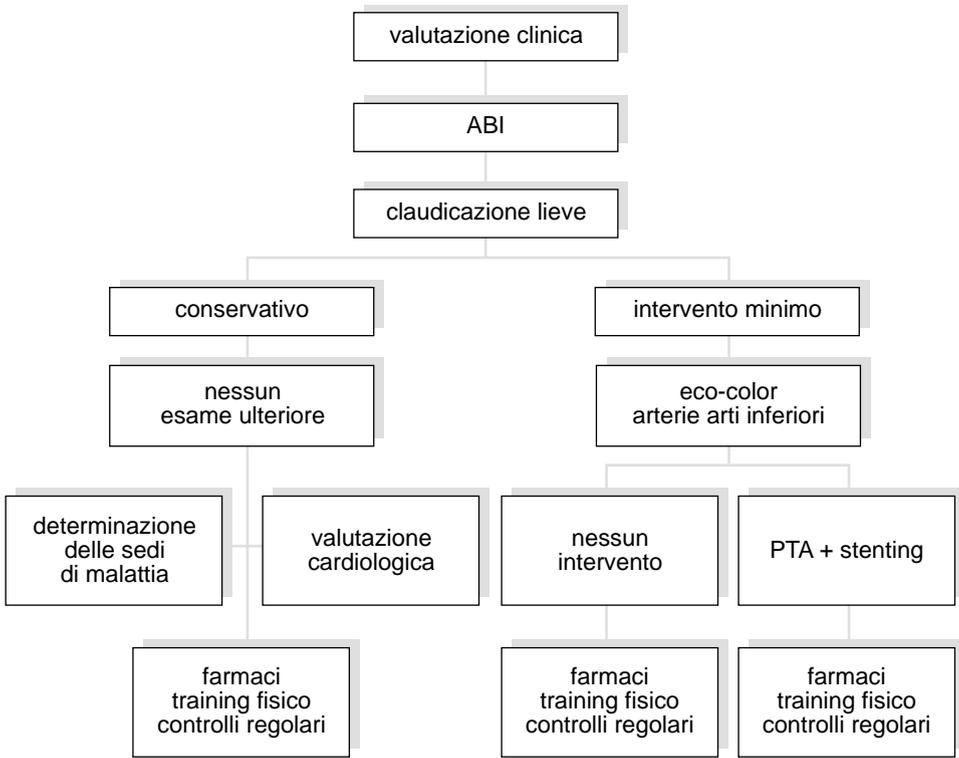


Figura 7.4 Flow chart del management clinico della claudicazione stabile. (Fonte: Andreozzi GM¹¹.)

È ormai universalmente riconosciuto che gli anti atero-trombotici^f sono in grado di ritardare la progressione distrettuale dell’ats e la comparsa di eventi cardiovascolari maggiori (infarto miocardico, ictus, morte improvvisa)¹⁴. Nonostante l’evidenza sugli eventi cardiovascolari maggiori sia di grado A per l’ats coronarica e carotidea, mentre per l’arteriopatia periferica essa emerge soltanto da metanalisi (grado B) è opinione corrente che un trattamento antiplastrinico debba essere sempre prescritto nell’arteriopatia periferica¹⁵ con claudicazione stabilizzata. Personalmente riteniamo che essa trovi indicazione anche quando lesioni ats asintomatiche vengano rilevate in corso di esami diagnostici eseguiti occasionalmente (arteriopatia silente).

Alla medicazione antiplastrinica è opportuno associare un trattamento con farmaci attivi sulla regolazione microcircolatoria del flusso. L’associazione può essere continua o articolata in cicli terapeutici intermittenti (20 giorni sì e 20 giorni no) a seconda della com-

^f Anti atero-trombotico è la moderna definizione degli antiaggreganti; l’attività antiaggregante piastrinica è sempre il principale meccanismo d’azione, tuttavia la gran parte dei farmaci di questa categoria sono efficaci anche sui meccanismi di proliferazione cellulare alla base della lesione ats e della sua progressione; essi, inoltre, interferiscono sull’equilibrio dinamico tra MFRS e MDS (cfr. paragrafi seguenti) deprimendo la funzione aggregazione-vasocostrizione e quindi potenziando indirettamente la funzione vasodilatante ed antiaggregante.

pliance del paziente e di altre eventuali necessità terapeutiche¹⁶. Sempre per brevi cicli terapeutici è utile associare anche farmaci attivi sulla funzione endoteliale come i GAG o il defibrotide. Questa associazione si è rivelata particolarmente utile nelle arteriopatie diabetiche, verosimilmente per il maggiore impegno della funzione endoteliale rispetto all'attivazione piastrinica, ottenendo anche una riduzione dei livelli di microalbuminuria⁸. È molto importante prescrivere un regolare programma di attività fisica⁹.

In un follow-up di 4 anni, eseguito su 454 pazienti con arteriopatia stabile, seguendo gli schemi terapeutici sopra indicati, abbiamo registrato un miglioramento anatomico-funzionale nel 46% dei pazienti; il 42% è rimasto stabile nelle proprie condizioni e soltanto il 12% è evoluto verso stadi più avanzati.

Claudicazione invalidante

Nel 1986 il *Joint Council of the Society for Vascular Surgery and the North American Chapter of the International Society for Cardiovascular Surgery* propose alcuni nuovi standard per indicare l'ischemia degli arti inferiori, noti anche come classificazione di Rutherford, la cui peculiarità è l'introduzione del concetto di *claudicazione invalidante*, definita dall'incapacità del paziente a completare il treadmill test con un incremento pressorio alla caviglia durante il test <20-50 mmHg, o più semplicemente da una ACD 150-100 m.

Questo valore è indicato come il cut-off al di sotto del quale l'autosufficienza fisica del paziente è significativamente compromessa e pone indicazione assoluta alla rivascolarizzazione. Tuttavia, va considerato che il criterio può non essere applicabile a tutti i pazienti; una ACD di 150 m potrebbe essere invalidante per alcuni pazienti e risultare assolutamente compatibile con la vita di relazione di altri.

Ciononostante, il criterio di Rutherford rimane valido perché l'outcome del paziente con claudicazione invalidante è significativamente peggiore rispetto a quella del paziente con claudicazione lieve. Come abbiamo visto, al di là della pura riduzione numerica di ACD, la claudicazione invalidante rappresenta un momento di viraggio fisiopatologico dalla condizione di ischemia relativa a quella di ischemia assoluta, una fase prodromica dell'ischemia critica, ed in quanto tale pone un'indicazione assoluta all'intervento⁶.

Poiché è una fase molto instabile dell'evoluzione dell'AOP, la claudicazione invalidante necessita di appropriati interventi diagnostici e terapeutici, finalizzati ad evitare il viraggio verso quadri clinici più gravi (Figura 7.5).

Oltre la misura dell'ABI e della pressione assoluta alla caviglia, l'esame di scelta è l'ecolor-Doppler. Per le modalità di esecuzione e bontà di refertazione si rimanda alle linee guida italiane^{17,18,19}, sottolineando che lo studio deve fornire una valutazione sia morfologica sia emodinamica. La prima è affidata all'analisi qualitativa dell'ecogenicità della lesione parietale (placca) che, utilizzata routinariamente nello studio dei tronchi sopraortici, sta trovando graduale applicazione anche nel distretto periferico. La seconda non deve essere eseguita valutando il rapporto diametrico durante l'acquisizione morfologica (come purtroppo

⁸ Per una trattazione più dettagliata sui farmaci utilizzabili nelle arteriopatie periferiche si rimanda al capitolo Terapia Medica delle Ischemie Croniche degli Arti Inferiori del testo di Chirurgia Vascolare edito dalla SICVE.

⁹ Per maggiori dettagli cfr. l'ultimo paragrafo.

avviene molto spesso) ma basata su un'accurata valutazione emodinamica fondata sulla misura dei gradienti di velocità del Doppler pulsato in vari punti dell'asse arterioso.

La valutazione dei tronchi sopraortici è particolarmente necessaria, oltre che per la valutazione della polidistrettualità ats, soprattutto per la scelta del timing chirurgico in caso di indicazione alla rivascolarizzazione chirurgica agli arti. La presenza di lesioni carotidee significative impone prioritariamente la correzione carotidea e successivamente quella periferica.

Parimenti importante uno studio dell'aorta addominale, alla ricerca di dilatazioni aneurismatiche non apprezzabili clinicamente, di lesioni parietali importanti (rischio di ate-

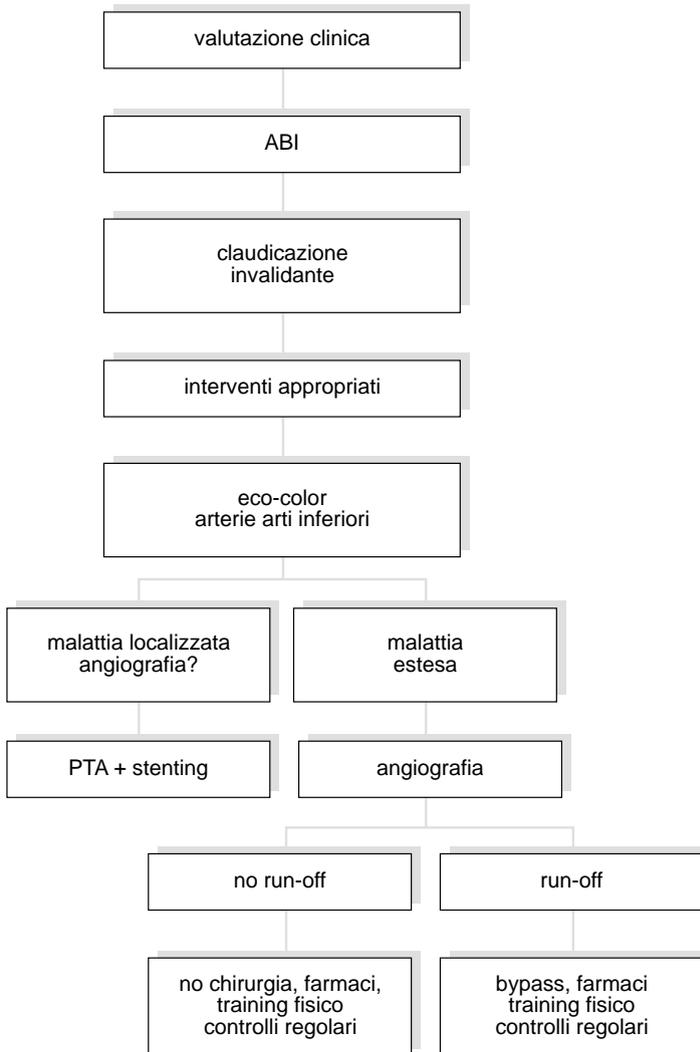


Figura 7.5 Flow chart del management clinico della claudicazione invalidante. (Fonte: Andreozzi GM¹¹.)

roembolia aortica) e di stenosi emodinamicamente significative con rischio di trombosi aortica ascendente, e delle arterie renali che dovrebbe essere eseguito sistematicamente durante le valutazioni aortiche, poiché il 30-40% dei pazienti con AOP è portatore di stenosi delle arterie renali, indipendentemente dalla presenza di ipertensione renovascolare.

Gli obiettivi terapeutici nella claudicazione invalidante, oltre al rallentamento della progressione dell'aterosclerosi, sono:

1. Arrestare l'evoluzione verso l'ischemia critica
2. Riportare l'arteriopatia ad una condizione di stabilità
3. Sottoporre il paziente ad un bilancio emodinamico al fine di realizzare al più presto una rivascularizzazione chirurgica o endovascolare in elezione.

Il punto 3 deve essere tenuto sempre ben presente; la presenza di un'arteriopatia severa, con un ABI tra 0,6 e 0,5, rappresenta sempre un'indicazione alla rivascularizzazione chirurgica.

Se le lesioni arteriose sono localizzate, va presa in considerazione l'indicazione a procedure endovascolari (PTA+stenting), secondo i seguenti criteri:

- ACD >200-300 m
- ABI >0,6
- Lunghezza della stenosi non superiore a 2-3,5 cm (eco-color-Doppler)
- Doppler c.w. con vistosa accelerazione molto localizzata e riduzione di velocità post-stenotica limitata ad un tratto molto prossimale dell'arteria.

Nel caso di lesioni arteriose più estese, è obbligatorio eseguire una valutazione angiografica in funzione di un intervento di rivascularizzazione in elezione. L'intervento sarà eseguito se l'angiografia dimostrerà un buon accoglimento a valle della lesione stenostrotiva. Le non indicazioni alla rivascularizzazione sono rare e generalmente dovute a severe condizioni cliniche di comorbilità che suggeriscono tattiche attendistiche. In questi casi si opterà per un trattamento conservativo.

Gli aneurismi vanno inviati alla correzione chirurgica in elezione quando il diametro trasverso supera i 4 cm. In caso di patologie associate (neoplasie) il diametro soglia di indicazione chirurgica si eleva a 5 cm, nei pazienti con aspettanza di vita superiore a due anni.

Il trattamento farmacologico deve essere aggressivo, utilizzando l'eparina, i GAG ed il defibratoide (questi ultimi ad alte dosi e per via parenterale), che si sono rivelati molto utili nel perseguire il punto 1.

Il razionale del loro impiego è rappresentato dall'esaltazione trombofilica che caratterizza questo stadio evolutivo, sia sotto il profilo macrocircolatorio (trombosi su placca, arteriopatia evolutiva) sia sotto quello microcircolatorio (trombosi microvasale). Contrastare l'esplosione trombinica e stimolare il potenziale fibrinolitico endoteliale, si traduce molto spesso nel compenso della fase di instabilità.

L'eparina calcica, somministrata per 3 mesi in pazienti con arteriopatia instabile alla dose di 12.500 u/die, in due studi controllati verso ticlopidina²⁰ e verso aspirina²¹ ha mostrato di modificare significativamente la distanza di claudicazione, migliorando anche la pO₂ transcutanea e facendo scomparire la cianosi ed i saltuari dolori a riposo eventualmente presenti, migliorando significativamente anche la risposta microcircolatoria al treadmill test. Anche gli anticoagulanti orali possono avere indicazione in questa fase di

arteriopatia instabile; non di rado il loro impiego è coronato da successo, tuttavia non esistono studi che ne abbiano controllato l'efficacia¹⁵. Essi hanno invece largo impiego nel paziente operato¹⁶. I risultati preliminari di uno studio multicentrico sulla claudicazione invalidante indicano che il defibrotide, analogamente a precedenti studi pilota, recupera oltre l'80% dei pazienti ad una condizione di arteriopatia stabilizzata, con performance deambulatoria intorno a 200 m.

Anche il mesoglicansolfato, in uno studio prospettico recente, ha mostrato di aumentare l'autonomia di marcia dei pazienti allo stadio 2B recuperando una condizione clinica di stabilità e spostando in avanti il momento della rivascularizzazione chirurgica¹⁶.

Quando lo schema suggerito non induce gli effetti desiderati, è giustificato l'impiego dei prostanoidi anche in questa fase; schemi e posologia sono riportati nel paragrafo seguente. Nel trattamento della claudicazione invalidante il training fisico ha un'importanza fondamentale nel potenziare e mantenere l'efficacia del trattamento farmacologico.

Ischemia Cronica Critica

Il termine di ischemia cronica critica (*chronic leg ischaemia, CLI*) fu introdotto per la prima volta in letteratura nel 1989²² per sottolineare il quadro clinico della AOP ad elevato rischio di amputazione, equivalente agli stadi 3 e 4 di Fontaine. I criteri diagnostici allora proposti erano:

- dolore persistente e/o ricorrente, che richiede una regolare somministrazione di analgesici da almeno due settimane
- ulcerazioni o gangrena delle dita del piede
- pressione sistolica alla caviglia <50 mmHg
- pressione sistolica all'alluce <30 mmHg nei casi con pressione alla caviglia indeterminabile a causa di calcificazioni arteriose (diabete).

La definizione è stata successivamente perfezionata²³, introducendo altri parametri:

- pressione parziale transcutanea dell'ossigeno nell'area ischemica 10 mmHg, che dopo inalazione di ossigeno 100% aumenta meno di 10 mmHg
- assenza di pulsazioni arteriose all'alluce (pletismografia) dopo stimoli vasodilatanti
- marcata alterazione strutturale o funzionale dei capillari cutanei nella zona malata.

Da queste due definizioni, tuttavia, rimanevano esclusi i pazienti con arteriopatia instabile e/o claudicazione invalidante, nei quali, come abbiamo visto, fisiopatologia e management sono più vicini a quelli della CLI che non a quelli della claudicazione stabile⁴.

Nel 1999 la consensus transatlantica intersocietaria¹⁶ ha colmato questa importante lacuna clinica stendendo il concetto di CLI come condizione fisiopatologica a rischio anche ai casi con pressione arteriosa alla caviglia <70 mmHg.

Il management diagnostico del paziente in ischemia critica deve essere preciso e tempestivo, al fine di valutare le possibilità di salvataggio d'arto (Figura 7.6).

La diagnosi clinica si basa sulla presenza di persistenti dolori a riposo ed alterazioni trofiche cutanee. Una pressione alla caviglia <50 mmHg è fortemente indicativa di questo stadio della AOP, con elevato rischio di amputazione. L'indicazione chirurgica è asso-

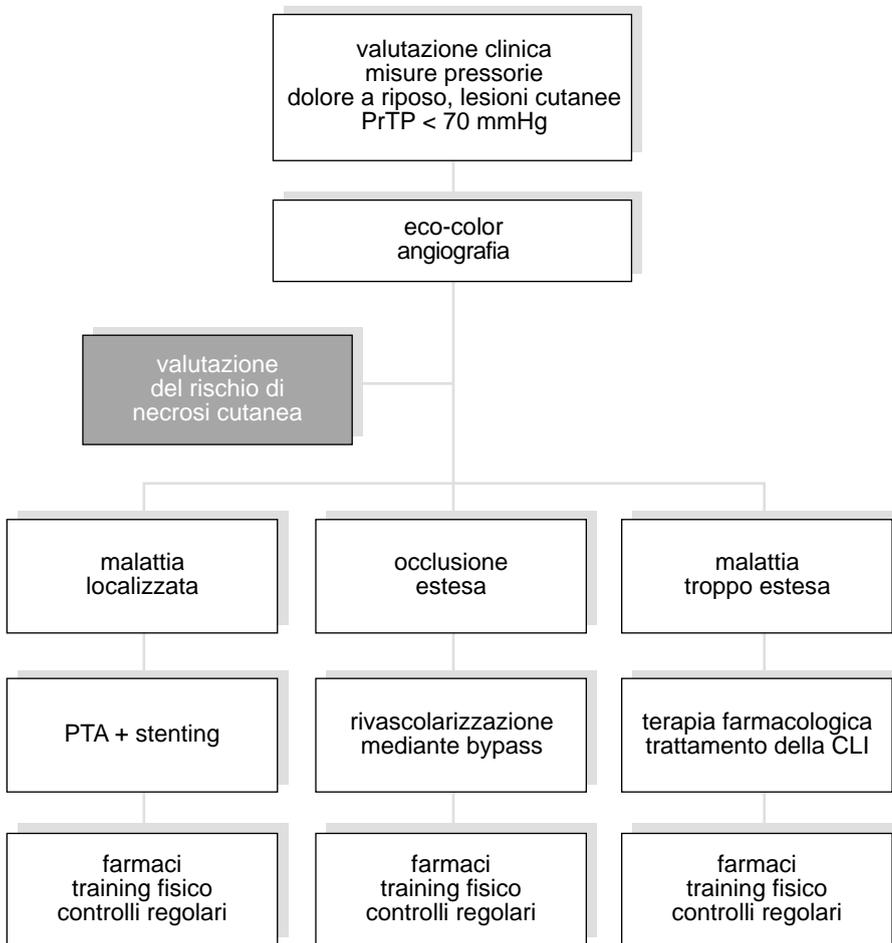


Figura 7.6 Flow chart del management clinico dell'ischemia critica. La valutazione del rischio cutaneo di necrosi è evidenziata su fondo grigio in quanto raccomandazione di grado C. (Fonte: Andreozzi GM¹¹.)

luta, ed i criteri guida per la sua formulazione sono rappresentati dal riscontro, all'eco-color-Doppler ed all'angiografia di

- lesioni ostruttive localizzate, nelle quali sono indicate le procedure endovascolari
- ostruzioni estese, indicazione assoluta alla rivascolarizzazione chirurgica mediante bypass
- ostruzioni multiple, di difficile e rischio approccio globale, nelle quali può risultare utile correggere una o due lesioni prossimali per aumentare il *run in* distale e garantire un salvataggio d'arto
- ostruzioni molto estese, nelle quali l'indicazione chirurgica è gravata da un elevato rischio di fallimento, che suggerisce di avviare il paziente ad un trattamento conservativo alternativo.

Il Doppler c.w. può aiutare nella ricerca di un valido segnale nelle arterie distali su cui anastomizzare il bypass, che talvolta eco-color ed angiografia non riescono ad esplorare adeguatamente.

La presenza di un buon accoglimento periferico è predittivo di alta possibilità di riuscita dell'intervento, anche in caso di obliterazioni molto estese dell'asse arterioso.

La strategia e la tattica da seguire vanno stabilite collegialmente dall'angiologo internista, dall'angioradiologo e dal chirurgo vascolare, in base all'esperienza clinica ed operativa dei singoli *team*. In caso di ostruzioni multiple a differenti livelli, è indicato intervenire sulle ostruzioni prossimali, tralasciando le distali, soprattutto se sono gravate da rischio di fallimento. Aumentare il gradiente di pressione e di velocità sull'ostruzione distale si traduce molto spesso nella scomparsa dei dolori a riposo con ripristino di una claudicazione poco invalidante, che può essere ulteriormente migliorata con un contemporaneo e prolungato trattamento conservativo.

Non esistono, al momento, criteri diagnostici certi che consentano di identificare i pazienti che si avvantaggeranno o meno degli interventi di salvataggio d'arto, chirurgici o farmacologici. L'epidemiologia clinica indica che un valore di pressione alla caviglia <30 mmHg correla in modo significativo con la presenza di cardiopatia ischemica e con un elevato rischio di amputazione, mentre valori superiori sono indicativi di un buon esito della rivascolarizzazione.

Anche se indicativa, la misura della pressione alla caviglia non ha un elevato coefficiente di predittività, e gli sforzi dei ricercatori sono tutti orientati nella ricerca di altri parametri con cui testare l'outcome del paziente con ischemia critica.

L'attenzione maggiore in atto è rivolta ai meccanismi di compenso della microcircolazione cutanea²⁴.

La procedura attualmente più accreditata, ma che tuttavia necessita ancora di validazione su ampia casistica, è la valutazione poliparametrica della emodinamica arteriolare (laser-Doppler – LD), della perfusione tissutale (TcPO₂) e dell'acidosi tissutale (TcPCO₂).

L'informazione principale fornita dal LD riguarda la presenza o meno di un'efficiente autoregolazione della microcircolazione cutanea (*flowmotion* e *vasomotion*) valutata in base alla prevalenza delle onde a bassa frequenza (*low frequency waves, LFW*). La prevalenza delle onde ad alta frequenza (*high frequency waves, HFW*) è indice di perdita dell'autoregolazione e segno prognostico negativo di un momento fisiopatologico molto critico e a rischio di amputazione²⁵.

Un valore assoluto di TcPO₂ a riposo <15 mmHg indica un *run-in* molto ridotto ed un elevato rischio di necrosi. Tuttavia va ricordato che una TcPO₂ bassa può dipendere sia da un *run-in* realmente ridotto sia da un *run-in* ancora valido, ma con completa utilizzazione dell'ossigeno da parte del tessuto. Un valore TcPO₂ 20 mmHg è il minimo indispensabile per ottenere una buona guarigione del moncone. Tuttavia, ciò non vuol dire che valori <20 mmHg rappresentino una indicazione all'amputazione⁵.

Un indice di basso rischio di necrosi cutanea, e dunque di indicazione alla rivascolarizzazione, è l'aumento >10 mmHg della TcPO₂ dopo inalazione di ossigeno al 100% per 5 minuti. Incrementi inferiori di solito si accompagnano con un'elevata incidenza di amputazione²⁶.

Nel paziente in ischemia critica l'acidosi tissutale, espressa dalla TcPCO₂, è molto elevata ed aumenta durante il test di ischemia-ipossia-riperfusione. Un aumento di TcPCO₂ durante la fase di riperfusione superiore a 70-90 mmHg, è indice di scarsa resistenza tissutale all'ischemia e può avere valore prognostico negativo⁵.

Al momento attuale la possibilità di recupero di un arto in ischemia critica è tuttavia affidata alle variazioni di $TcPO_2$ e $TcPCO_2$ dopo test posturale. Il test si realizza misurando le variazioni di $TcPO_2$ e $TcPCO_2$ in clinostatismo e con la gamba in posizione declive. Quando l'emodinamica lo consente, la posizione declive aumenta l'*arterial inflow* che viene utilizzato dal tessuto, se la vitalità è ancora conservata. La risposta al test è prognosticamente favorevole quando la $TcPO_2$ aumenta e la $TcPCO_2$ si riduce; è sfavorevole se il comportamento è di segno opposto. Ovviamente, è possibile registrare anche un'assenza di modificazioni.

Un recente studio personale ha valutato, in pazienti con CLI non suscettibili di rivascolarizzazione al momento dell'osservazione, l'outcome clinico a 3 mesi correlandolo con la risposta al test microcircolatorio posturale e alla risposta al trattamento con prostanoïdi. I pazienti con outcome favorevole hanno sempre presentato al test posturale un aumento della $TcPO_2$ ed una riduzione della $TcPCO_2$. Non così agevole è la predittività negativa; se è evidente che i pazienti con evoluzione infausta hanno sempre presentato una risposta peggiorativa al test posturale, è anche vera la possibilità di una risposta negativa al test seguita da una risposta positiva al trattamento terapeutico e da outcome favorevole²⁷. Oggi è dunque possibile identificare agevolmente i pazienti recuperabili, sui quali tentare ogni presidio terapeutico possibile con l'obiettivo di salvare l'arto. Meno agevole rimane ancora l'identificazione dei pazienti sicuramente no-responder, nei quali indicare in scienza e coscienza l'amputazione. Probabilmente l'aumento del numero di osservazioni, implementandole magari con altri elementi valutativi, potrà aiutarci ad ottenere un più chiaro trend negativo; al momento attuale, si può soltanto affermare che i pazienti non recuperabili hanno una risposta peggiorativa sia al test posturale che al trattamento farmacologico.

Gli obiettivi prioritari del trattamento della CLI sono: 1. la sedazione del dolore; 2. il salvataggio dell'arto.

Per la sedazione del dolore va privilegiato l'impiego di farmaci analgesici evitando la somministrazione di FANS che potrebbero interferire con altre terapie necessarie (eparina, anticoagulanti orale, antiipiastrinici).

Il tramadolo (100-200 mg/die) riesce in genere a sedare il dolore, ma, se necessario, non bisogna avere timore a ricorrere agli oppiacei (20-60-100 mg/die di morfina solfatoⁱ per os), magari discontinuamente, ricordando che la sedazione del dolore interrompe il circolo vizioso di meccanismi simpatici riflessi che accentuano la vasocostrizione arteriolare e peggiorano l'ischemia.

Un presidio molto utile può essere la somministrazione, mediante catetere peridurale, di anestetici (marcaina, lidocaina) eventualmente associati a morfina.

La stimolazione elettrica midollare è efficace nel controllo del dolore. Il suo impiego, soprattutto nella forma di impianto definitivo dello stimolatore, va riservato ai pazienti non rivascolarizzabili, con dolori persistenti e ribelli, in aggiunta ai trattamenti farmacologici prima ricordati. Nella nostra esperienza riserviamo il suo impiego ai pazienti che, ricompensati farmacologicamente in modo non stabile, è difficile svezzare dai trattamenti infusivi. I miglioramenti della microcircolazione cutanea dopo stimolazione midollare, ipotizzati negli ultimi 15 anni, non sono stati confermati.

Per quanto attiene il salvataggio d'arto il trattamento di elezione è l'intervento chirur-

ⁱ MS Contin.

gico di rivascolarizzazione diretta. Un trattamento farmacologico con eparina e prostanoidi, nei giorni che precedono e seguono l'intervento, può aiutare a raggiungere risultati migliori e più stabili. Le schede tecniche dei prostanoidi indicano un periodo di trattamento di quattro settimane; questo concetto è ormai ampiamente superato. Studi recenti suggeriscono, sia per l'alprostadil che per l'iloprost, trattamenti più brevi (2 settimane in media)^{28,29}, in grado di ottenere buoni risultati terapeutici di stabilizzazione, e consentendo, tra l'altro, di non prolungare il trattamento dei no-responders che devono essere avviati rapidamente ad altre procedure.

La posologia dell'alprostadil è di 60 µg (3 fiale) in 250 ml di soluzione salina, per infusione venosa lenta (2-3 ore). È generalmente ben tollerato; tuttavia i pazienti cardiopatici in classe NYHA 2-3, con cardiopatia ischemica grave o aritmie severe devono essere attentamente monitorati, per la possibilità di insorgenza di crisi ipertensive o ipotensive acute e angina pectoris; più rare le aritmie. Queste condizioni non rappresentano delle controindicazioni, indicano soltanto la necessità che il farmaco deve essere impiegato in ambiente protetto e da personale qualificato.

Analoghe raccomandazioni valgono per l'iloprost, il cui dosaggio va calcolato in base al peso corporeo ed in ragione del range posologico che varia da 0,5 e 2,5 ng/kg/min, per 5-6 ore. La scheda tecnica suggerisce di utilizzare il dosaggio massimo tollerato privo di effetti collaterali. Il nostro gruppo preferisce modulare la scelta posologica sui dati del monitoraggio microcircolatorio^j, scegliendo la minima dose in grado di ridurre il dolore ischemico, di incrementare la *vasomotion*, la *flowmotion* e la TcPO₂, riducendo la TcPCO₂. E ciò vale anche per l'alprostadil, col quale abbiamo utilizzato in alcuni casi anche dosaggi 80 mg per infusione, ovviamente sotto attento monitoraggio³⁰.

Un cenno, infine, alla terapia genica. Negli ultimi anni è stato dimostrato che è possibile ottenere un aumento della circolazione collaterale in un arto ischemico, utilizzando formulazioni ricombinanti di fattori di crescita angiogenetici. Le prime esperienze sull'uomo sono state eseguite utilizzando la trasfezione genica del VEGF plasmide DNA³¹. Più recentemente è stato provato, più che proposto, l'impiego intramuscolare della terapia genica, utilizzando sempre il VEGF. I risultati sembrano soddisfacenti, ma è necessario eseguire studi di disegno adeguato al fine di ben comprendere la esatta efficacia del trattamento, la sua collocazione fisiopatologica e la durata.

Management terapeutico del paziente dopo rivascolarizzazione chirurgica

L'intervento di rivascolarizzazione riporta il paziente ad una condizione di arteriopatía stabilizzata; il trattamento farmacologico dovrà dunque essere personalizzato in base alla condizione fisiopatologica recuperata. Unica variazione rispetto alle indicazioni prima espresse è la terapia specifica per mantenere efficiente il bypass confezionato.

Un problema del tutto aperto è quello del run off. La presenza di un buon accoglimento periferico a valle è regolarmente ricercata dal chirurgo in tutte le procedure di rivascolarizzazione, tuttavia non sempre ciò è realizzabile pienamente, soprattutto nei bypass sottogeni-

^j Laser-Doppler, TcPO₂, TcPCO₂.

colari e distali, in cui l'accoglimento a valle riguarda prevalentemente il distretto microcircolatorio. L'impiego di farmaci antivasospastici o regolatori del flusso microcircolatorio non ha dimostrato una sicura efficacia in questa indicazione, mentre interessanti prospettive potrebbero emergere dall'impiego dei prostanoïdi, ma gli studi al riguardo sono ancora in corso.

Maggiori certezze si hanno invece sulle possibilità di ridurre la trombogenicità della protesi e della parete arteriosa endoarteriectomizzata. Questo parametro è stato studiato valutando l'adesione di piastri marcate sulla parete protesica o arteriosa. L'adesione piastrinica ha mostrato due picchi, a 24-48 ore e in 7^a-9^a giornata, per dimezzarsi dopo 15-21 giorni. Il punto di dimezzamento corrisponde istologicamente alla fase di riendotelizzazione. Dei diversi schemi terapeutici testati l'ASA e l'eparina hanno mostrato di ridurre significativamente la radioattività della parete arteriosa o della protesi. Eparina standard e antiaggreganti (ASA+dipiridamolo o ticlopidina) hanno mostrato una significativa efficacia nella prevenzione dell'iperplasia miointimale fibrosa, responsabile degli insuccessi a medio termine.

L'efficacia degli anticoagulanti orali è risultata minore rispetto a quella dell'eparina, e degli antiaggreganti. Gli anticoagulanti orali (INR 2,5-3,5) sono tuttavia largamente impiegati con successo nel trattamento dell'arteriopatico operato. È però indispensabile individuare precisi criteri decisionali, soprattutto per quanto attiene la durata del trattamento, che spesso viene protratto ad oltranza senza un preciso razionale.

Oltre i 18 mesi dall'intervento la strategia terapeutica va personalizzata in base alla condizione fisiopatologica recuperata, secondo quanto indicato nei paragrafi precedenti.

Il training fisico va sempre raccomandato, iniziando uno o due mesi dopo l'intervento mediante sedute controllate, e successivamente con programmi domiciliari e periodici controlli. Il training fisico non ha soltanto funzione riabilitativa ma anche di prevenzione sulla evoluzione delle lesioni ats di altri distretti, soprattutto coronarico.

La strategia terapeutica dopo l'intervento di rivascularizzazione può dunque essere così riassunta:

- fino a 30-50 giorni dall'intervento: eparina calcica sottocute ed antiaggreganti
- dal 2° mese in poi: antiaggreganti, farmaci regolatori del flusso microcircolatorio, farmaci endoteliali e training fisico.

Management terapeutico del paziente “non più operabile”

È oggi abbastanza frequente l'osservazione di pazienti con AOP che hanno già subito diverse procedure di rivascularizzazione e che tuttavia presentano un compenso clinico labile, con periodica comparsa di cianosi e dolori a riposo. In questi casi riteniamo molto utile un trattamento farmacologico ad oltranza con cicli terapeutici intensivi utilizzando tutti gli schemi suggeriti nei paragrafi della claudicazione invalidante e della CLI. È un compito oneroso, per i pazienti, per i familiari e per il medico; dovrebbe essere affidato elettivamente alle unità operative di Angiologia che lo realizzano con ricoveri ripetuti e/o trattamenti in day hospital. Non si tratta di accanimento terapeutico, ma di precisa strategia e tattica di management, i cui risultati, validi sul piano socioeconomico, sono ancora scarsamente valutati. I cicli terapeutici sono più o meno lunghi, a seconda delle necessità del paziente. Intervallati da periodi di terapia di mantenimento, devono essere ripresi ad ogni nuova manifestazione di scompenso, o preventivamente³².

In questa fase può essere di utile supporto la stimolazione midollare.

Altro presidio utilizzabile è l'ossigenoterapia iperbarica. Due sedute giornaliere, di un'ora ciascuna, con una pressione di 2-2,5 atm ha favorito la guarigione di oltre 1/3 di 200 pazienti trattati in uno studio non controllato. Risultati sovrapponibili sono riferiti con una seduta giornaliera di un'ora e mezzo, alla pressione di 2,5 atm, 5 giorni la settimana per 3-4 settimane³³.

Training fisico controllato

L'attività muscolare, attraverso la produzione di cataboliti acidi (lattato e CO₂), è il metodo migliore per ottenere il più elevato incremento possibile della portata ematica distrettuale (iperemia attiva). Un *training* controllato è in grado di aumentare significativamente l'autonomia di marcia. La standardizzazione del protocollo è ancora un problema irrisolto e, per certi versi, poco dibattuto, al punto da poter affermare che ogni laboratorio angiologico ne adotta uno proprio.

Un primo problema è rappresentato dalla scelta tra gli esercizi che privilegiano l'endurance e gli esercizi di potenza, focalizzati sui gruppi muscolari a valle della lesione stenottrica. Entrambi sono efficaci; nell'esperienza personale, tuttavia, i risultati migliori sono stati però ottenuti con l'allenamento di endurance^{34,35}, ed i primi sono limitati alla fase di riscaldamento, con sollecitazioni molto lievi.

Altro importante problema decisionale riguarda la durata della singola fase di allenamento; va spinta sino alla comparsa del dolore da claudicazione o va arrestata prima? Il nostro gruppo ha optato per questa seconda ipotesi sin dal 1984 per ridurre al minimo il peggioramento reologico indotto dallo sforzo sia nel soggetto sano sia nell'arteriopatico, ed evitare il significativo incremento del lattato e degli enzimi litici lisosomiali, con riduzione del creatin-fosfato e pressoché totale deplezione muscolare di ATP. Recenti acquisizioni sulla fisiopatologia della claudicazione sembrano suffragare la bontà di questa scelta.

I principali effetti dell'allenamento fisico sulla AOP sono di tipo microcircolatorio e riguardano soprattutto una migliore utilizzazione dell'ossigeno fornito dalla portata ridotta. Nella nostra esperienza non abbiamo mai riscontrato un aumento della portata ematica distrettuale, o l'aumento di circoli collaterali angiograficamente evidenti, segnalati da altri autori. Il miglioramento dell'utilizzazione dell'ossigeno fornito potrebbe essere spiegato da una graduale risposta di adattamento enzimatico e metabolico del muscolo mediante l'aumento di recettori adenosinici (precondizionamento ischemico). Gli effetti benefici dell'allenamento sulla performance deambulatoria possono essere potenziati dall'associazione di un trattamento farmacologico; in particolare sembra abbastanza utile la somministrazione di propionil-L-carnitina. Alla dose di 2 g al dì, la PLC, normalizzando il patrimonio carnitico del muscolo ischemico e migliorando le attività enzimatiche cellulari, ha mostrato di migliorare la capacità di marcia e la pO₂ transcutanea senza modificare la portata distrettuale a riposo. Il protocollo adottato dal nostro gruppo prevede un periodo di 8-10 giorni di allenamento su tappeto ruotante per 1-2 km al giorno, in frazioni pari al 50-60% della capacità deambulatoria totale^k, intervallate da periodi di riposo pari al tempo di

^k Misurata al treadmill 2,5 km/h, pendenza 12-15%; il treadmill test, raccomandato dalle linee guida soltanto nei casi di dubbia diagnosi, deve essere eseguito regolarmente nel caso di training fisico controllato, sia per stabilire il programma di allenamento sia per monitorarne l'efficacia.

recupero misurato in laboratorio. L'allenamento deve assolutamente essere clinicamente controllato. Diversi studi dimostrano che i risultati sono decisamente migliori nei pazienti trattati in ospedale sotto lo stretto controllo del team angiologico, rispetto ai pazienti cui il programma di training viene affidato alla gestione personale domiciliare, anche se telefonicamente monitorato³⁶.

Dopo questo periodo di training controllato, che spesso induce un sensibile miglioramento della capacità di marcia, il paziente viene dimesso con un programma domiciliare che deve realizzare sempre senza giungere al dolore. Sugeriamo inoltre al paziente di verificare autonomamente ogni 2-3 mesi la capacità deambulatoria e di adeguare l'allenamento alle nuove possibilità. Un nuovo ciclo di training controllato viene eseguito in caso di peggioramento³⁷.

Bibliografia

1. Vane JR, Anggard EE, Botting RM. Regulatory functions of the vascular endothelium. *N Engl J Med* 1990;323:27-36.
2. Shepherd JT, Katusic' ZS. Endothelium-derived vasoactive factors I. Endothelium-dependent relaxation. *Hypertension* 1991;18:III76-III85.
3. Katusic' ZS, Shepherd JT. Endothelium-derived vasoactive factors II. Endothelium-dependent contraction. *Hypertension* 1991;18:III86-III92.
4. Andreozzi GM. Flow dynamics and pathophysiological mechanism of diseases of lower limb arteries. In *Angiology in Practice*. Salmasi & Strano eds, Kluwer Academic Publishers, Dordrech-Boston-London 1996 pp. 251-270.
5. Andreozzi GM. Dynamic Measurement and Functional Assessment of tcpO₂ and tcpCO₂ in the Peripheral Arterial Disease. *J Cardiovascular Diagnosis and Procedures* 1996;13(2):155-163.
6. Andreozzi GM, Martini R, Cordova RM, Busacca GC and D'Eri A. Could the severe claudication be classified in the critical legs ischaemia? *Min Cardio Angiol* 2000;48(s1):26-28.
7. Andreozzi GM, Signorelli S, Buttò G et al. Oxygen transcutaneous tensiometry (tcpO₂) on the microcirculatory evaluation of peripheral arterial disease. *CV World Report* 1990;3:37-39.
8. Martini R, Cordova RM, Busacca G, D'Eri A, Andreozzi GM. Transcutaneous carbon dioxide in patients with POAD. *Min Cardio Angiol* 2000;48(s1):30.
9. Fowkes FGR, Housley E, Cawood EHH et al. Edinburgh Artery Study: Prevalence of asymptomatic and symptomatic peripheral vascular disease in the general population. *Int J Epidemiol* 1991;20:384-392.
10. Davey Smith G, Shipley MJ, Rose G. Intermittent claudication, heart disease risk factors and mortality. The Whitehall Study. *Circulation* 1990;82:1925.
11. Andreozzi GM. *Arteriopatie Periferiche: da Leriche-Fontaine all'Ischemia Critica (Fisiopatologia, Clinica, Epidemiologia e Management)*. Mediserve ed, Milano-Napoli-Firenze 1999.
12. Leng GC, Fowler B, Ernst E. Exercise for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD000990.
13. Hiatt WR, Hirsch AT, Regensteiner JG, Brass EP and Vascular Clinical Trialist. Clinical Trials for Claudication. Assessment of exercise performance, functional status and clinical end points. *Circulation* 1995; 92:614-621.
14. Collins R, Baigent C, Sandercock P, Peto R. Antiplatelet therapy for thromboprophylaxis: the need for careful consideration of the evidence from randomised trials. Antiplatelet Trialists' Collaboration. *BMJ* 1994;309(6963):1215-1217.
15. Coccheri S, Cosmi B. Percorsi terapeutici nel paziente con arteriopatia obliterante periferica. In Allegra C, Andreozzi GM, Coccheri S, Di Perri T. *Management del paziente arteriopatoco*. Excerpta Medica, Milano 2000.
16. TASC Transatlantic intersociety consensus. Management of peripheral arterial disease. *Int Angiology* 2000;19(s1):1-304.
17. Pedrini L, Spartera C, Ponzio F, Arosio E, Andreozzi GM et al. Definizione dei percorsi diagnostici e tera-

- peutici nelle arteriopatia ostruttive croniche periferiche (Linee Guida SIAPAV). *Min Cardioangiol* 2000;48:277-302.
18. Nuzzaci G, Gossetti B, Antignani PL a nome del Consiglio Direttivo della SIDV-GIUV. Procedure operative per indagini diagnostiche vascolari. *Min Cardioangiol* 2000;48:303-355.
 19. Andreozzi GM, Arosio E, Martini R, Allegra C, a nome del Gruppo di Studio SIAPAV sull'Arteriopatia Diabetica. Procedure diagnostiche per la prevenzione e la cura dell'arteriopatia periferica nel paziente diabetico. *Min Cardioangiol* 2000;48:357-376.
 20. Andreozzi GM, Signorelli S, Cacciaguerra G, et al. Three-month therapy with calcium-heparin in comparison with ticlopidine in patient with peripheral arterial disease at Leriche Fontaine IIB class. *Angiology* 1995;44:307-313.
 21. Allegra C, Carlizza A, Sardina M. Long-term effects of low dose calcium-heparin versus ASA in patients with peripheral arterial occlusive disease at IIB Leriche Fontaine. *Thromb Haemostasis* 1993;69:401.
 22. Critical Leg Ischaemia, its pathophysiology and management. Dormandy JA & Stock G (eds), Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg 1990.
 23. European Working Group on Critical Leg Ischaemia. Second European Consensus Document on Critical Leg Ischaemia. *Circulation* 1991;84(4):1-26.
 24. Andreozzi GM, Martini R, Di Pino L, Signorelli S. Clinical Physiology of the Microcirculation. In *New Trends in Vascular Exploration*, Borgatti E & De Fabritiis A (eds), Minerva Medica, Torino 1994, pp. 25-36.
 25. Bongard O, Krahenbul B. Predicting amputation in severe ischaemia: The value of transcutaneous pO₂ measurement. *Bone Joint Surg* 1988;70:465-467.
 26. D'Eri A, Martini R, Cordova RM, Trevisan G, Andreozzi GM. La valutazione del rischio cutaneo di necrosi nella insufficienza arteriosa periferica. *Min Cardioangiol* in press.
 27. Belcaro G, Laurora G, Nicolaidis AN, Agus G, Cesarone MR, DeSanctis MT, et al. Treatment of severe intermittent claudication with PGE1 - a short-term vs a long-term infusion plan - a 20 week, European randomized trial - analysis of efficacy and costs. *Angiology* 1998;49(11):885-894; Discussion 895.
 28. Martini R, Camporese G, Salmistraro G, Scomparin MA, Verlato F, Andreozzi GM. Short term treatment with prostanoids in critical limb ischaemia: three months follow-up. *Min Cardioangiol* 1999;47:656-657.
 29. Diehm C, Balzer K, Bisler H, Bulling B, Camci M, et al. Efficacy of a new prostaglandin E-1 regimen outpatients with severe intermittent claudication. Results of a multicenter placebo controlled double-blind trial. *J Vasc Surg* 1997;255:537-544.
 30. Martini R, Camporese G, Salmistraro G, Scomparin MA, Verlato F, Zulian P, Andreozzi GM. Modificazioni microemodinamiche e metaboliche cutanee in pazienti con ischemia critica, sottoposti ad infusione di prostanoidi. *Min Cardioangiol* 1999;47(s1):53-54.
 31. Isner JM, Walsh K, Symes JF, Pieczek A, Takeshita S, Lowry J, et al. Arterial gene therapy for therapeutic angiogenesis in patients with peripheral artery disease. *Circulation* 1995;91:2687-2692.
 32. Martini R. La terapia farmacologica ad oltranza nell'arteriopatico ottuagenario "senza" indicazione chirurgica. *Min Cardioangiol* 2000;48(s1):100-101.
 33. Visonà A, Lusiani L, Rusca F, Barbiero D, Pagnan A. Hyperbaric oxygenation in the treatment of peripheral vascular disease. *J Hyperbaric Med* 1987;2(4):223-227.
 34. Andreozzi GM, Signorelli S, Tornetta D. *The rehabilitation in angiology*. *Advances in vascular pathology*, Strano & Novo eds, Elsevier Publishers 1990, pp. 591-597.
 35. Hiatt WR, Wofel EE, Meier RH, Regensteiner JG. Superiority of treadmill walking exercise versus strength training for patients with peripheral arterial disease. Implication for the mechanism of the training response. *Circulation* 1994;90(4):1866-1874.
 36. Regensteiner JG, Meyer TJ, Krupski WC, Cranford LS, Hiatt WR. Hospital vs home-based exercises rehabilitation for patients with arterial occlusive disease. *Angiology* 1997;48(4):291-300.
 37. Andreozzi GM, Minardo G, Signorelli S, Oddo G, Lo Duca S, Tornetta D, Martini R, Amico-Roxas MT, Ferrara M, Minacapelli C, Buttò G. La riabilitazione dell'arteriopatico periferico (aggiornamento casistico e considerazioni sulla frequenza dei cicli di allenamento). *Giorn Riabilitazione* 1987;III,1:16.