



2nd International Educational Course
of Central European Vascular Forum (CEVF)

Management of Vascular Diseases

Under the Auspices of
Italian Society for Angiology
and Vascular Medicine

Italian Society for Vascular Diagnosis

Organized by
Angiology Care Unit
University Hospital - Padua - Italy

CONSENSUS on INTERMITTENT CLAUDICATION

CONSENSUS su CLAUDICAZIONE INTERMITTENTE

Abano Terme, Italy
7th May 2005



Adis

a Wolters Kluwer business



**CONSENSUS on
INTERMITTENT
CLAUDICATION**

***CONSENSUS su
CLAUDICAZIONE
INTERMITTENTE***

Abano Terme, Italy
7th May 2005

CONSENSUS on INTERMITTENT CLAUDICATION
CONSENSUS su CLAUDICAZIONE INTERMITTENTE

ISBN 88 7556 166 4

Sviluppo Editoriale/Editorial Manager:

Tiziana Satta

Comitato Editoriale/Editorial Team:

Tiziana Azzani
Laura Brogelli
Giuliana Gerardo
Luisa Granziero
Siobhan Ward

Redazione/Editing:

Claudia Traversa

Produzione/Production:

Stefania Ambra
Silvia Ghezzi
Silvia Minora
Rita Sgreccia



Adis

a Wolters Kluwer business



Wolters Kluwer Health
Adis International Ltd. Italy

Via B. Lanino, 5
20144 Milano

Via R. Gigante, 20
00143 Roma

© 2006 Wolters Kluwer Health

Finito di stampare nel mese di gennaio 2006.

Pubblicazione fuori commercio riservata alla Classe Medica

Tutti i diritti sono riservati, compresi quelli di traduzione in altre lingue. Nessuna parte di questa pubblicazione potrà essere riprodotta o trasmessa in qualsiasi forma o per mezzo di apparecchiature elettroniche o meccaniche, compresi fotocopiatura, registrazione o sistemi di archiviazione di informazioni, senza il permesso scritto da parte dell'Editore. L'Editore è disponibile al riconoscimento dei diritti di copyright per qualsiasi immagine utilizzata della quale non si sia riusciti a ottenere l'autorizzazione alla riproduzione.

Nota dell'Editore: nonostante la grande cura posta nel compilare e controllare il contenuto di questa pubblicazione, l'Editore non sarà ritenuto responsabile di ogni eventuale utilizzo di questa pubblicazione nonché di eventuali errori, omissioni o inesattezze nella stessa.

Ogni prodotto menzionato deve essere usato in accordo con il Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto fornito dalle Case Produttrici.

Si ringrazia Biofutura Pharma S.p.A. per il contributo bibliografico fornito.

BIFCZZ6792

Contents

Introduction	7
Classification of PAD	7
Silent arteriopathy	9
Measurement and reliability of ABI	10
Mild claudication	10
<i>Measurement of walking capacity</i>	11
<i>Treadmill test</i>	12
<i>Six-minute walking corridor test (6MWT)</i>	12
<i>Questionnaires</i>	12
<i>Management of mild claudication</i>	13
<i>Correction of risk factors</i>	13
<i>Pharmacological treatment</i>	13
<i>Follow-up</i>	13
Moderate claudication	14
<i>Management of moderate claudication</i>	14
<i>Physical training</i>	16
<i>Follow-up</i>	16
<i>Markers of disease progression</i>	16
Severe claudication	17
Revascularization in patients with IC	18
Critical limb ischaemia	20

Indice

Introduzione	25
Classificazioni dell'AOP	25
Arteriopatia silente	27
Misura e affidabilità dell'ABI	27
Claudicazione lieve	29
<i>Misura della capacità di marcia</i>	30
<i>Treadmill test</i>	30
<i>Test della marcia spontanea</i>	31
<i>Questionari</i>	31
<i>Management della claudicazione lieve</i>	31
<i>Correzione dei fattori di rischio</i>	31
<i>Trattamento farmacologico</i>	32
<i>Follow-up</i>	32
Claudicazione moderata	32
<i>Management della claudicazione moderata</i>	33
<i>Training fisico</i>	34
<i>Follow-up</i>	35
<i>Markers del rischio di progressione della malattia</i>	35
Claudicazione severa	36
Rivascolarizzazione nei pazienti con CI	36
Ischemia cronica critica	38

Faculty:

Allegra C (Rome, Italy)
Andreozzi GM (Padua, Italy)
Antignani PL (Rome, Italy)
Arosio E (Verona, Italy)
Brevetti G (Naples, Italy)
Cospite M (Palermo, Italy)
Del Guercio R (Naples, Italy)
Deriu GP (Padua, Italy)
Dzsinich C (Budapest, Hungary)
Hussein E (Cairo, Egypt)
Fernandes e Fernandes J (Lisboa, Portugal)
Forconi S (Siena, Italy)
Martini R (Padua, Italy)
Novo S (Palermo, Italy)
Pagnan A (Padua, Italy)
Poredos P (Ljubljana, Slovenia)
Rieger H (Engelskirchen, Germany)
Roztocil K (Praha, Czech Rep)
Sosa T (Zagreb, Croatia)
Verlato F (Padua, Italy)
Visonà A (Castelfranco V., Italy)
Zamboni P (Ferrara, Italy)

Writing Committee:

Andreozzi GM, Arosio E, Martini R, Verlato F, Visonà A.

Glossary and abbreviations

6MWT: 6 Minutes Walking corridor Test (test of spontaneous walking capacity measurement)

ABI: Ankle-Brachial Index

ACD: Absolute Claudication Distance

Advised physical training: advice regarding a home walking exercise training programme

CLI: Critical Limb Ischaemia

GP: General Practitioner

IC: Intermittent Claudication

ICD: Initial Claudication Distance

PAD: Peripheral Arterial Disease

SAoA: Supraaortic Arteries

Supervised physical training: walking exercise training programme at specialised centres under the supervision of expert staff

CONSENSUS on INTERMITTENT CLAUDICATION

Introduction

Intermittent claudication (IC) is the major symptom of peripheral arterial disease (PAD) and is also an important marker of systemic atherosclerotic disease.

PAD affects about 12% of the adult population and 20% of individuals over 70 years of age^[1]. It is associated with increased cardiovascular morbidity and mortality^[2-6], with a risk for death that is 6 times higher compared to the general population.

In spite of the fact that diagnosis of PAD requires only simple, non-invasive, and inexpensive procedures, PAD is still underdiagnosed and often goes untreated^[7].

In order to overcome these shortcomings, widespread screening programmes should be implemented for all individuals over the age of 40-50 years, determining the presence of IC and checking for weak pulses in the lower extremities.

Once identified, patients with PAD should undergo careful assessment of global cardiovascular risk, identifying possible risk factors and aggressively treating modifiable aspects, with the objective of slowing the evolution of local (worsening of claudication, appearance of critical ischaemia, necessity of amputation) and systemic (prevention of myocardial infarction and stroke) disease.

This report presents guidelines for general practitioners (GP) for more precise and appropriate management of PAD, with particular reference to IC. The document suggests the investigations that should be requested by GP and the recommendations the GP should expect from the specialist (angiologist, vascular surgeon).

The triage colour codes used in Italy for priority of care are also provided:

- *white code*: within 6 months;

- *blue code*: within 11-30 days;
- *green code*: within 10 days;
- *yellow code*: referral of the patient to the hospital emergency room;
- *red code*: phone call to 118 for emergency intervention.

Classifications of PAD

The most diffuse classifications are those of Fontaine^[8] and Rutherford^[9], both of which are equally valid.

The former classification identifies four stages: 1st, asymptomatic; 2nd, claudication; 3rd, rest pain; 4th, skin wound and gangrene. Stage 2nd can be further subdivided into stages 2nd A and 2nd B, which are characterised by an absolute claudication distance (ACD) that is greater than or less than 200 meters, respectively (*Table 1*).

Rutherford's classification could be considered as a modernisation of the Fontaine scheme and was formulated 43 years later, based on new information concerning epidemiology, pathophysiology, possibility of revascularization and clinical results. Rutherford's classification divides PAD into 3 grades and 6 categories (*Table 1*).

The 1st stage is defined as the asymptomatic presence of arterial lesions (calcifications, plaques). Patients with occasional symptoms (e.g. after exceptional physical stress), sometimes misclassified as stage 1st, should be considered as having stage 2nd.

The pathophysiology of 1st stage is characterised by the presence of atherosclerotic plaques and the activation of inflammatory processes, with the release of substances that mediate leukocyte-leukocyte and/or leukocyte-endothelium interactions, and activate platelet as well. Such molecular and cellular

Table 1. Classification of peripheral arterial disease according to Fontaine and Rutherford

Fontaine				Rutherford		
Stage	Clinical	Symptoms	Pathophysiology	Clinical	Grade	Category
1 st	Asymptomatic	Fortuitous discovery of aortic and iliac calcifications	ATS plaques Plaques at risk (inflammation of ATS plaques) Atherothrombosis	Asymptomatic	0	0
2 nd A	Mild claudication	ACD >200 meters Recovery time <2 min	Discrepancy between oxygen demand and arterial supply	Mild claudication	I	1
2 nd B	Moderate or severe claudication	ACD ≤ 200 meters Recovery time >2 min	Higher discrepancy between oxygen demand and arterial supply	Moderate claudication	I	2
		ACD < 100 meters Recovery time >2 min	Highest discrepancy between oxygen demand and arterial supply + acidosis	Severe claudication	I	3
3 rd	Ischaemic rest pain	Ischaemic rest pain	Severe skin hypoxia and acidosis	Ischaemic rest pain	II	4
4 th	Ischaemic ulceration or gangrene	Necrosis	Severe skin hypoxia and acidosis Infection	Minor tissue loss	III	5
		Gangrene	Severe skin hypoxia and acidosis Infection	Major tissue loss	III	6

ACD: absolute claudication distance; ATS: atherosclerotic.

interactions promote successive leukocyte activation involving deposition of chemokines on the endothelial surface and facilitate adhesion and migration of leukocytes to subendothelial tissues^[10]. Activation of an inflammatory response at the level of plaques leads to local complications (plaque rupture and thrombosis)^[11,12] and systemic dissemination of proinflammatory molecules (high-risk plaques) that can induce complications at other vascular sites^[13-16].

The 2nd stage is characterised by IC, defined as the presence of repetitive, painful cramping of leg muscles that occurs during walking or climbing stairs and goes away upon resting.

The further division into subgroups 2nd A and 2nd B in the Fontaine classification, and especially in the three categories of

Rutherford's classification, is quite useful as the natural history of the arteriopathy in patients with more impairing ACD is decidedly more severe.

Patients with mild claudication (stage 2nd A, ACD greater than 200 meters) remain stable in about 75% of cases^[17-20] and the presence of claudication has an important clinical role as an indicator of global cardiovascular risk (myocardial infarction and stroke). On the other hand, the natural history of patients with moderate claudication (ACD ≤ 200 meters) carries a cardiovascular risk even higher than severe claudication (ACD less than 100 meters), with an elevated risk of progression of local disease^[21,22].

The 3rd stage in the classification system of Fontaine (ischaemic rest pain) corresponds to

grade II, category 4 in the Rutherford scheme; *stage 4th* (ischaemic cutaneous lesions) corresponds to Rutherford grade III. Since 1989, the definitions of chronic critical ischaemia of lower limbs or critical limb ischaemia (CLI) have been combined according to collectively accepted terminology^[23-25]. CLI is defined as the presence of persistent rest pain lasting longer than 15 days that requires regular analgesic treatment, which may or may not be associated with ischaemic cutaneous lesions. The stages of rest pain could be further divided into:

- *stage 3rd A*: rest pain in a horizontal position that goes away when the limb is lowered;
- *stage 3rd B*: persistent rest pain.

However, at present the differentiation of these two clinical conditions does not lead to different therapeutic strategies. Thus for simplicity, the uncomplicated definition of rest pain is used.

Stage 4th on the Fontaine classification (ischaemic skin wounds or gangrene) is comparable to category 5 or 6 in the Rutherford

scheme, since the entity of cutaneous necrosis strongly affects therapy and therapeutic timing. Cutaneous lesions require particular attention due to the possibility of bacterial infection, thus influencing the treatment strategy.

Silent arteriopathy

Silent arteriopathy (Fontaine stage 1st; Rutherford grade 0, category 0) [Table 2] should be suspected in asymptomatic individuals for whom occasional alterations of arterial walls are present (calcifications, isolated plaques), in all subjects over 70 years of age, in all diabetic patients over 50 years, in patients with reduced or absent arterial pulses of lower limbs (even if asymptomatic), and in individuals with body mass index (BMI) >25 or waist-to-hip ratio >1 in men and >0.9 in women.

The silent arteriopathy shows a prevalence of 12–20% in the general population, and it is associated to an elevated global cardiovascular risk (5% of non-fatal events and 30% mortality

Table 2. Silent peripheral arterial disease

Silent arteriopathy - Fontaine 1 st stage	Rutherford 0/0	WHITE CODE (within 6 months)
<i>When to suspect</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Asymptomatic subjects with fortuitous discovery of aortic and iliac plaques or calcification of arterial wall • Age >70 years • Diabetic patients with age >50 years • Asymptomatic absence or reduction of lower limb pulse: <ul style="list-style-type: none"> - BMI >25 - Waist-to-hip ratio >1 in men and >0.9 in women 	
<i>Epidemiology</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Prevalence 12–20 % • Risk of worsening to advanced stages: 25% in 2–5 years • Marker of global CV risk (at 5 years): <ul style="list-style-type: none"> - non-fatal CV events 5% - CV mortality 30% 	
<i>Required examinations</i>	ABI measurement, in case colour Doppler	
<i>Management</i>	Confirmed diagnosis: investigation and treatment of risk factors, additional studies as for patients with claudication	
<i>Follow-up</i>	Unconfirmed diagnosis: surveillance once yearly or every 2 years	

ABI: ankle-brachial index; BMI: body mass index; CV: cardiovascular.

at 5 years)^[1,5,7], and a risk of evolution towards more advanced stages of disease in 25% of cases within 2–5 years^[22,26].

Suspected silent arteriopathy is diagnosed by measurement of the ankle-brachial index (ABI), at rest and after exertion; an ABI less than 0.9 is considered indicative of PAD.

If the diagnosis is confirmed, it is advisable to proceed with the identification and correction of risk factors and with antiatherothrombotic therapy.

Additional diagnostic tests, such as those carried out for 2nd stage, may be useful, even if not expressly indicated.

In the case that the diagnosis is not confirmed, control visits once yearly or every 2 years are recommended.

Measurement and reliability of ABI

The ankle-brachial index is the ratio of systolic arterial pressure measured at the ankle to the brachial arterial pressure.

Using a pocket-Doppler as a stethoscope, ankle (anterior and posterior tibial arteries) and brachial artery systolic blood pressures are measured. For each leg, the ABI can be calculated by dividing the highest systolic pressure at the ankle (using the highest value obtained from the anterior and posterior tibial arteries) by the highest recorded systolic pressure in either arm (using the highest value obtained from the left and right brachial arteries).

In healthy subjects, the ABI varies from 0.9 to 1.3. Values between 0.7 and 0.9 indicate the presence of mild PAD, while an ABI from 0.5 to 0.7 denotes moderate PAD. ABI values below 0.5 indicate the presence of severe PAD with multiple obstructive lesions along the arterial tree (*Table 3*).

In diabetic patients, an ABI greater than 1.3 does not exclude the presence of PAD^[27], and, in fact, the presence of Mönckeberg medial calcification of arteries is quite frequent, which renders the arteries of the legs resistant

Table 3. Meaning of ABI

ABI	Meaning
>1.3	Unreliable (perform colour Doppler)
>0.9	Arteriopathy unlikely
0.9 - 0.7	Mild arteriopathy
0.7 - 0.5	Moderate arteriopathy with segmentary, stenotic and/or obstructive lesions
<0.5	Severe arteriopathy, likely along the arterial tree

ABI: ankle-brachial index.

to compression. In these cases, international guidelines suggest that the toe systolic blood pressure^[28,29] should be measured. In Italy, toe systolic blood pressure is used less frequently and virtually all specialists prefer colour Doppler.

Mild claudication

Mild claudication (Fontaine stage 2ndA; Rutherford grade I, category 1) [*Table 4*] is defined as the appearance of muscular cramps of the lower limbs (buttock, thigh, calf) when walking 200 meters or climbing two flights of stairs. It is very important that the GP verifies if the same symptoms are always present following similar exercise.

The epidemiology of mild claudication is similar to that of silent arteriopathy, with a 25% risk at 2-5 years of progressing to more advanced stages^[22,26].

In patients with mild claudication, it is necessary to further assess local symptoms and determine the presence of vascular lesions at sites other than the arterial trunk of the legs, due to the well-known overlapping of atherosclerotic lesions^[30] (*Figure 1*). The following diagnostic exams are indicated^[31] (grade A recommendation):

- measure of the ABI, at rest and after exertion, and colour Doppler of the lower limbs to better define the anatomy and functionality of the arteriopathy;

Table 4. Mild claudication

Mild claudication - Fontaine stage 2 nd A	Rutherford I/1	WHITE CODE (within 6 months)
<i>When to suspect</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Pain in legs that occurs during walking >200 meters and disappears after resting • Pain in the legs after climbing more than two flights of stairs 	
<i>Epidemiology</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Prevalence 12–20% • Risk of progression to more advanced stages: 25% in 2–5 years • Marker of global CV risk (at 5 years): <ul style="list-style-type: none"> - non-fatal CV events 5% - CV mortality 30% 	
<i>Required examinations</i> [grade A]	<ul style="list-style-type: none"> • ABI measurement; if indicated, colour Doppler lower limbs • Colour Doppler SAoA • Colour Doppler abdominal aorta • Cardiac examination • Assessment of walking capacity (optional) [see text] 	
<i>Management</i> [grade A] [grade B] [grade C]	<p>Goals: slow disease progression; prevent fatal and non-fatal CV events; improve walking capacity</p> <ul style="list-style-type: none"> • Slow disease progression and prevent CV events: <ul style="list-style-type: none"> - correction of risk factors - antithrombotic (platelet antiaggregant) drugs • Improve walking capacity: <ul style="list-style-type: none"> - advised physical training - drugs for claudication 	
<i>Follow-up</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Surveillance once yearly after 2 controls with stable functional and clinical parameters • Surveillance of SAoA and abdominal aorta following specific criteria (<i>Tables 8 and 9</i>) • Specialist consultation (angiologist or vascular surgeon) in case of progressive disease 	BLUE CODE (within 30 days)

ABI: ankle-brachial index; CV: cardiovascular; SAoA: supraaortic arteries.

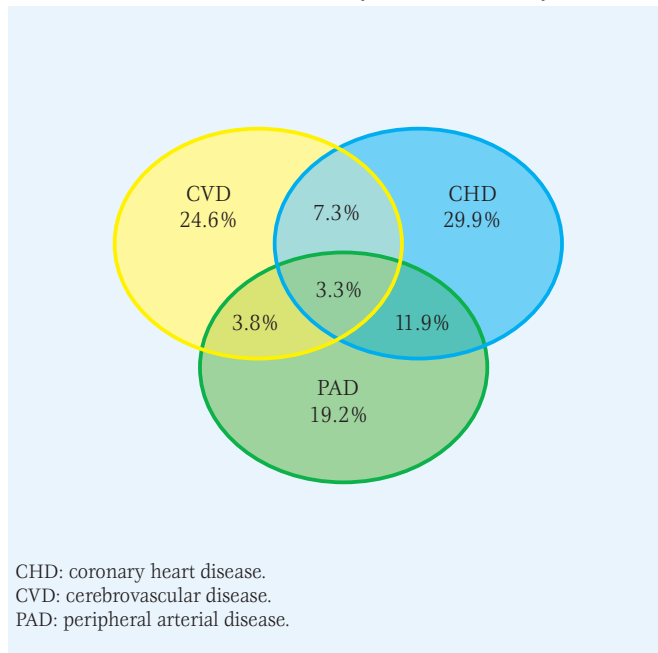
- colour Doppler of the supraaortic arteries (SAoAs), as pathologies affecting cerebral arteries are present in 13–18% of patients with PAD^[32];
- colour Doppler of the abdominal aorta as 10% of patients with PAD carry aneurisms of the abdominal aorta^[33], and because the aorta, which is the origin of arterial trunks of the lower limbs, may be the site of non-stenosing lesions to the arterial wall, which are responsible for severe cutaneous ischaemia of the lower limbs (blue toe syndrome, atheroembolism, etc.);
- cardiological examination for coronary

artery disease (echocardiogram, ECG) and additional exams if indicated (exercise, handgrip, and echo stress tests, etc.). Significant coronary lesions are present in at least one-third of patients with PAD^[34].

Measurement of walking capacity

The evaluation of patients with mild claudication can be completed by measurement of walking capacity. This is useful for assessment of disabilities and for monitoring the stability, improvement, or worsening of the clinical picture with respect to the natural history of the disease and its treatment.

Figure 1. CAPRIE study: overlapping of atherosclerotic lesions in 1886 patients aged >62 years (modified from^[30]).



Treadmill test: it is the most widely used method for measuring walking capacity. The patient is requested to walk on a treadmill at different velocities and inclinations. The most commonly employed test is the protocol with velocity between 1,5 and 2 mph (2.4-3 km/h) and inclination from 0 to 12%^[35]. The parameters measured are the distance walked before muscular symptoms appear without impeding walking (initial claudication distance, ICD) and the distance at which the patient stops walking due to muscular cramps (ACD). The test has a certain degree of variability related to the aptitude of the patient in using the treadmill that can be further influenced by the instructions given by the operator^[35]. In order to overcome some of these inconsistencies, a protocol has been proposed that foresees walking on a treadmill with a progressively increasing grade of slope. However, in spite of initially promising results, no significant differences were noted between the reproducibility of the two tests^[36,37].

Even though it is the most satisfactory method of measuring walking capacity, wide-

scale utilisation of the treadmill test is unfeasible for several reasons, including:

- objective difficulties in walking on a treadmill at non-physiological velocities (low compliance, concomitant osteoarticular pathologies);
- risk of acute coronary insufficiency;
- practical grounds (the exam requires about 1 hour, the constant presence of a physician for at least 30 minutes and the availability of specialised equipment for resuscitation such as cardiac monitoring and defibrillator).

Valid alternatives to assess clinical status, that are more feasible in an ambulatory setting such as that available to a GP, include the six-minute walking corridor test (6MWT)^[38] and questionnaires such as the Walking Impairment Questionnaire (WIQ)^[39,40] or the Walking Edinburgh Questionnaire^[41].

Six-minute walking corridor test (6MWT): the patient walks in a corridor of known length for 6 minutes; ICD and ACD are reported. If the patient can walk for 6 minutes without muscular cramps, the test is considered negative.

Questionnaires: the above-mentioned questionnaires are specific instruments for the evaluation of the quality of life in patients with IC and are aimed at assessment of therapeutic outcomes. Such questionnaires are also useful for initial clinical assessment in order to determine the presence or absence of claudication.

The WIQ quantifies walking performance by evaluating three different parameters:

- distance (normal minimal score 70);
- velocity (normal minimal score 40);
- stair climbing (normal minimal score 60).

Scores lower than those reported suggest that the patient should take the 6MWT or the treadmill test.

Considering this, in clinical practice it is sufficient to evaluate the walking capacity

using the 6MWT, and to use the treadmill test only under the following conditions:

- 1 month before and after revascularization procedures;
- before and after physical training programmes;
- clinical evaluation of the efficacy of pharmacological therapy;
- discrepancies between the clinical picture and the results of diagnostic exams.

Management of mild claudication

The key objectives in the management of mild claudication are the following:

- to prevent major cardiovascular events (fatal and non-fatal);
- to slow the progression of local and/or systemic disease;
- to improve walking capacity.

Such objectives can be realised only by drastic modifications in lifestyle (first and foremost stopping smoking), correction of risk factors and specific pharmacological treatment^[31].

Correction of risk factors

One important risk factor for PAD is diabetes mellitus. In diabetic patients, fasting blood sugar levels should be reduced to 80-120 mg/dl and after meals should be less than 180 mg/dl, with glycosylated haemoglobin values less than 7.0%. Particular attention should be given to the care of feet in order to reduce the risk of infection and ischaemia.

Arterial hypertension must be adequately controlled and blood pressure values within 130/80 mmHg should be maintained using calcium antagonists or ACE inhibitors^[42,43]. Treatment with ramipril (10 mg/day) has been associated with a significant reduction in cardiovascular death, stroke, and myocardial infarction^[44,45].

Hypercholesterolemia should be treated in an aggressive manner. Treatment must also include adequate dietary considerations and, if necessary, pharmacological intervention with statins in order to reduce the values of c-LDL below 100 mg/dl. A large number of

studies have demonstrated that in addition to significantly lowering hypercholesterolemia, statins also reduce cardiovascular mortality independently of the cholesterol-lowering effect^[44,46].

Pharmacological treatment

Elective pharmacological interventions for slowing the progression of disease include platelet anticoagulants. At present, these drugs are defined as antiatherothrombotic as they actively antagonise the pathophysiological mechanisms behind progression of local disease and its systemic localisations, reducing the relative risk of cardiovascular morbidity and mortality.

The term atherothrombosis refers to the formation of atherosclerotic plaques, for which complications and thrombosis constitute a single process that is strictly related to the appearance of cardiovascular events (myocardial infarction, stroke, PAD, CLI). Such events affect large and medium-sized arteries along the entire vascular tree.

All patients affected with IC should take aspirin (100-300 mg/day) or other antiplatelet therapy^[47]. Clopidogrel has been shown to reduce the relative risk of stroke and myocardial infarction by 28.3% with respect to aspirin^[48].

The disability associated with IC generally consents an acceptable quality of life for most patients and often the correction of risk factors is sufficient to improve walking capacity.

Whenever specific needs exist, additional interventions can be performed in order to improve the quality of walking as described below.

Follow-up

Patients with mild claudication having stable functional and anatomic parameters after 2 successive control visits should be re-evaluated annually by colour Doppler and ABI measurement. With regard to periodic examinations of the SAoA and the abdominal

aorta, the recommended follow-up times are detailed in *Tables 8* and *9*.

If the clinical picture has changed, with a sudden reduction in walking capacity, the appearance of cyanosis and rest pain, even if intermittent, then the patient should undergo specialist evaluation within 30 days. In the case of stable rest pain and/or cyanosis, considering the condition as critical chronic ischaemia, the specialist consultation should occur within 10 days.

Moderate claudication

The distinction of Fontaine stage 2nd B into moderate claudication and severe claudication, as suggested by the Rutherford classification, represents one of the most important innovations of clinical epidemiology.

Moderate claudication (Fontaine stage 2nd B; Rutherford grade I, category 2) [*Table 5*] should be suspected in subjects with muscular cramps of the lower limbs (gluteus, thigh, leg) when walking less than 200 meters or after climbing less than two flights of stairs.

Systemic outcome does not differ from that of mild claudication; local outcome is subject to a 6-10% risk of progression severe claudication at 12-18 months.

The same diagnostic procedures are indicated. One difference concerns measurement of walking capacity (grade C recommendation, at this stage), which is imperative in the light of carrying out a supervised physical training programme.

Management of moderate claudication

Recommendations for management of moderate claudication by correction of risk factors and pharmacological therapy with antiatherothrombotic agents are similar to those indicated for mild claudication.

Improvements in walking capacity are also advocated, which in addition to having beneficial effects on the quality of life, most likely improve systemic disease as well.

Antiatherothrombotic treatment should be

associated with drugs that improve walking capacity.

During the last 50 years, several drugs have been proposed towards this aim and several have even dominated the therapy of IC^[49,50]. At present, however, only a few of these agents are supported by adequate scientific evidence of their beneficial effects.

Pentoxifylline can improve anomalous erythrocyte deformability and reduce the levels of fibrinogen and platelet coagulation; 20% of patients with PAD have improvement within 6 months of treatment, although this observation is of low statistical relevance^[51].

Naftidrofuryl, a serotonin receptor antagonist, improves aerobic metabolism in hypoxic tissues. Several clinical controlled studies have reported significant positive results for both walking distances and quality of life. Other studies have reported contrasting results regarding its pharmacological efficacy^[51,52].

Buflomedil is an inhibitor of α_1 - and α_2 -adrenergic receptors, that acts as a calcium antagonist and reduces the vasoconstrictive response to various stimuli^[49]. Two non recent controlled studies with relatively small sample populations suggested that administration of buflomedil leads to improvements in PAD^[53], although these results have not been confirmed by more recent investigations.

Cilostazol, an inhibitor of type III phosphodiesterase, has vasodilative and anticoagulant activity^[54]. Some reports have indicated that it improves both ICD and PAD^[55,56], but this drug is only approved in US, UK, Japan and Ireland.

L-propionyl-carnitine (LPC) appears to have beneficial effects on the walking capacity in patients with IC^[57] by favouring the clearance of excess acetylcarnitine present in patients with reduced muscular performance^[24].

This effect is likely to be related to an anaplerotic mechanism, or to the capacity of LPC to furnish intermediate metabolites that are useful in bioenergetic processes through which LPC provides additional energy to

Table 5. Moderate claudication

Moderate claudication - Fontaine stage 2 nd B		Rutherford I/2	WHITE CODE (within 6 months)
<i>When to suspect</i>	<ul style="list-style-type: none"> • IC that occurs during walking ≤ 200 meters and disappears after resting, with recovery time > 2 minutes • IC climbing less than two flights of stairs 		
<i>Epidemiology</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Prevalence 12–20% • Risk of progression to severe claudication: <ul style="list-style-type: none"> - 25% in 2–5 years - 6–10% in 12–18 months • Marker of global CV risk (at 5 years): <ul style="list-style-type: none"> - non-fatal CV events 5% - CV mortality 30% 		
<i>Required examinations</i>	<ul style="list-style-type: none"> • ABI measurement • Colour Doppler lower limbs to assess indications for endovascular procedures: <ul style="list-style-type: none"> - investigating site, length and extension of stenosis or obstruction of collateral vessels - assessing collateral vessels (deep femoral artery test) • Assessment of walking capacity (see text) • Colour Doppler SAoA • Colour Doppler abdominal aorta • Cardiac examination 		
<i>Management</i>	<p>Goals: slow disease progression; prevent fatal and non-fatal CV events; improve walking capacity</p> <ul style="list-style-type: none"> • Slow disease progression and prevent CV events: <ul style="list-style-type: none"> - correction of risk factors - antithrombotic (platelet antiaggregant) drugs • Improve walking capacity <ul style="list-style-type: none"> - advised or supervised physical training - drugs for claudication - endovascular procedures for revascularization (if indicated, with assessment of risk/benefit ratio) 		
<i>Follow-up</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Surveillance every 6 months, after 2 controls with stable functional and clinical parameters • Surveillance of SAoA and abdominal aorta following specific criteria (Tables 8 and 9) • Specialist consultation (angiologist or vascular surgeon) in case of progression 		
			BLUE CODE (within 30 days)

ABI: ankle-brachial index; CV: cardiovascular; IC: intermittent claudication; SAoA: supraaortic arteries.

ischaemic muscles^[58]. In fact, ischaemic limbs show a reduced metabolism of fatty acids and carnitine, similar to that seen in myocardial damage when primary carnitine deficits are present^[59,60]. In PAD, the carnitine deficit is correlated with severity of disease^[61,62]. Several studies^[63,64] have demonstrated that

LPC, in addition to being well-tolerated, leads to significant improvements in both the ACD and the quality of life^[65]. Moreover, a clinic pharmacologic study carried out in an *in vivo* human model of ischaemia-reperfusion demonstrated that LPC protects vascular tissues and organs from ischaemic injury^[66].

Physical training

Physical training is universally recognised as the most efficacious means for improving the walking capacity in patients with PAD, and should always be associated with pharmacological treatment as previously discussed.

The utility and efficacy of physical training has been demonstrated by several studies that however have been generally small and non-randomised, along with a few meta-analyses^[67,68]. Many studies have also documented an improvement in general physical status with a reduction in cardiac frequency, respiration and oxygen consumption under the same work load^[69,70]. Patients acquire the ability to walk for longer distances and times at higher velocities^[71].

The improvement in walking capacity is independent of the presence of associated risk factors such as smoking^[72], diabetes^[73] and other concomitant pathologies.

Supervised physical training, or training carried out at specialised centres under the supervision of expert staff, has been shown to be significantly better with respect to written or verbal advice (“stop smoking” and “keep walking”) to carry out regular physical activity^[74-76]. However, as home training is nonetheless preferable than the complete absence of physical exercise^[72,73,77], and considering the organisational difficulties that supervised training necessitates, the most reasonable strategy at present appears to reserve supervised training to patients with moderate to severe IC; home training is recommended for patients with mild claudication. Recently, a personalised home training programme has been proposed that is guided by the pain threshold^[78]; such a home-based programme is a compromise between supervised physical training and mere advice to get more exercise.

Intravenous administration of LPC (600 mg/day) during physical training programmes appears to further improve the efficacy of exercise in patients with moderate to severe IC.

Follow-up

Follow-up criteria for moderate claudication are essentially those indicated for mild claudication, but at shorter intervals, and require greater attention by the GP with regards to the possible appearance of symptoms that indicate progression of disease.

Markers of disease progression

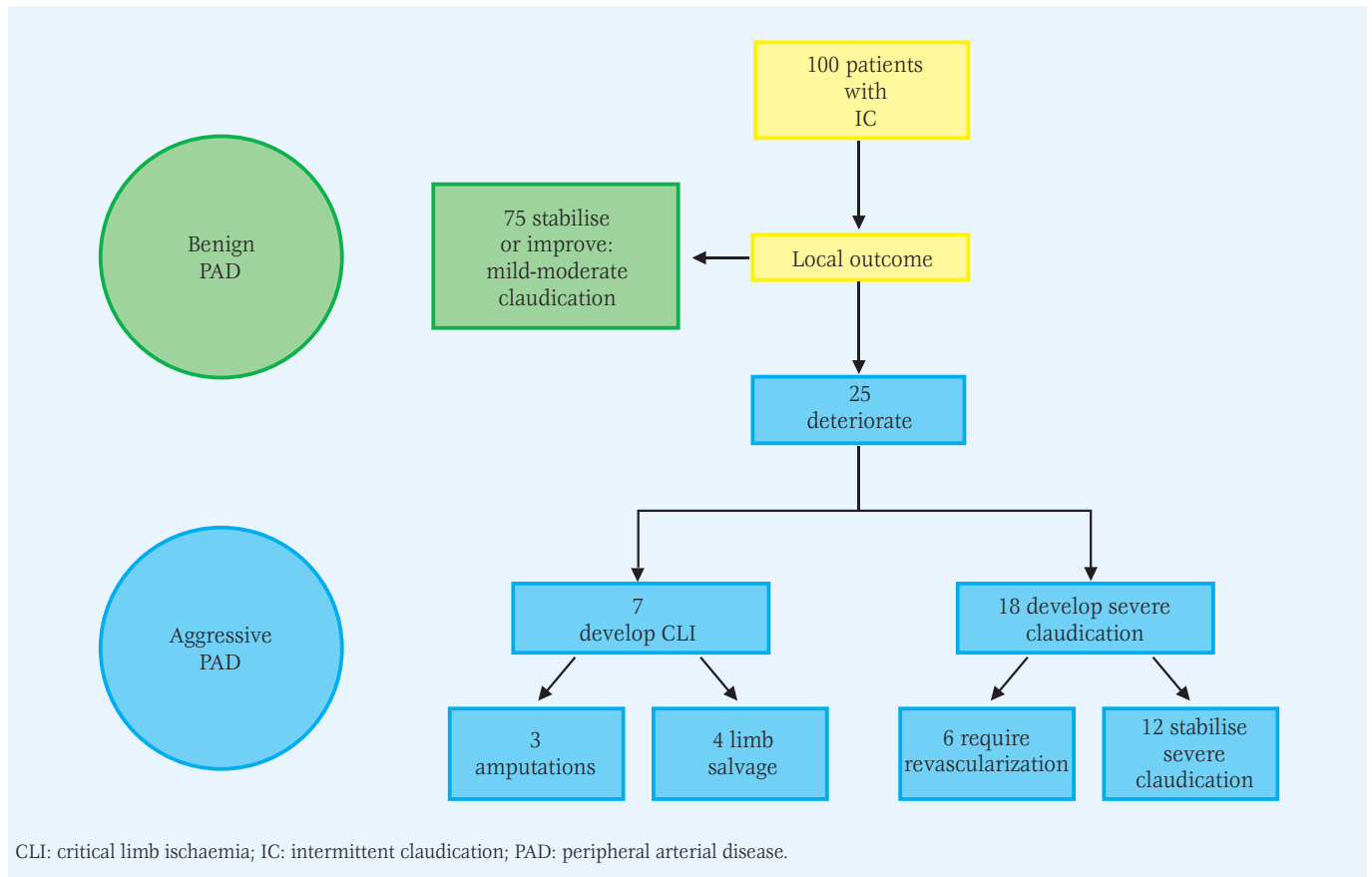
The natural history of IC and its clinical epidemiology indicate that nearly 75% of patients with mild to moderate claudication will experience stabilisation of disease; only 25% of these patients will progress to severe claudication and CLI.

It is thus possible to define two forms of PAD. The first relatively benign form is associated with walking difficulties that are not debilitating in the majority of patients, but nonetheless represent an important indicator of systemic cardiovascular risk, especially coronary. In contrast, the second form of PAD is more aggressive and is destined towards a progressive worsening of disease (*Figure 2*). Unfortunately, at present it is not possible to distinguish between the two forms during the claudication phase.

Some studies have suggested that long-term activation of inflammatory processes is an independent risk factor for cardiovascular events^[21,79-82], although further investigations are needed in order to confirm this hypothesis. To date, general risk factors for progression of PAD include:

- presence of multiple obstructions along the arterial trunk;
- ABI less than 0.5;
- presence of diabetes mellitus;
- persistence of risk factors (especially smoking);
- hyperhomocysteinemia;
- thrombophilia;
- increases in C-reactive protein;
- heart failure;
- chronic renal insufficiency;
- PAD with ingravescent symptoms.

Figure 2. Benign and aggressive PAD: clinical course.



Severe claudication

Severe claudication (Fontaine stage 2nd B; Rutherford grade I, category 3) [Table 6] is defined as the presence of symptoms typical of IC that occur when walking less than 100 meters or climbing less than one flight of stairs.

Severe claudication is often defined in current clinical practice as debilitating claudication. In reality this is a semantic error that should be avoided in order to provide correct patient management.

Severe claudication is defined as an extremely reduced capacity for walking, which is an objective fact with an ACD less than 100 meters measured by the 6MWT.

Debilitating claudication, in contrast, is a subjective term that will be considered in the section on revascularization.

From an epidemiological standpoint, severe claudication is associated with a 3-year mortality rate of 20%^[20,21] and a very high risk

of local limb worsening; 40% of cases progress to CLI in 6–18 months and 35% require major amputation within 24 months.

Diagnostic procedures in these patients include extensive and detailed colour Doppler of the lower limbs, treadmill test and angiography in addition to the assessment of the supraaortic trunks, abdominal aorta and overall cardiac conditions.

The management of these patients must have the primary consideration of the possibility of revascularization (open or endovascular) without however disregarding supervised physical training in addition to the administration of drugs for claudication and atherothrombosis and the correction of possible risk factors.

Considering the difficulty in obtaining in a reasonable period of time all the results necessary for correct therapy, it is prudent that the GP sends the patient to urgent specialist consultation within 30 days.

Table 6. Severe claudication

Severe claudication - Fontaine stage 2 nd B		Rutherford I/3	BLUE CODE (within 30 days)
<i>When to suspect</i>	<ul style="list-style-type: none"> • IC that occurs during walking < 100 meters and disappears after resting, with recovery time > 2 minutes • IC climbing less than one flight of stairs 		
<i>Epidemiology</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Global CV risk: 20% mortality in 3 years • Local risk of limb involvement: <ul style="list-style-type: none"> - 40% evolution in CLI in 6–18 months - 35% amputation within 2 years 		
<i>Required examinations #</i>	<ul style="list-style-type: none"> • ABI measurement • Colour Doppler of lower limbs: <ul style="list-style-type: none"> - investigating site, length and extension of stenosis or obstruction of collateral vessels - assessing collateral vessels (deep femoral artery test) • Angiography: determine the indications and possibility of revascularization procedures (open or endovascular) • Assessment of walking capacity (see text) • Colour Doppler SAoA • Colour Doppler abdominal aorta • Cardiac examination 		
[grade A]			
[grade B/C]			
[grade A]			
[grade A]			
[grade A]			
<i>Management</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Open or endovascular revascularization (favourable angiographic picture) • Improvement of walking capacity: <ul style="list-style-type: none"> - supervised physical training - drugs for claudication • Correction of risk factors: <ul style="list-style-type: none"> - antithrombotic (platelet antiaggregant) drugs 		
[grade A]			
[grade A]			
[grade C]			
[grade A]			
<i>Follow-up</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Surveillance every 3 months • Surveillance every 6 months, after 2 controls with stable functional and clinical parameters • Surveillance of SAoA and abdominal aorta following specific criteria (<i>Tables 8 and 9</i>) • Specialist consultation (angiologist or vascular surgeon) in case of progression 		GREEN CODE (within 10 days)
<p># If it is not possible to have all the required diagnostic information in a timely manner, the GP is advised to refer the patient to a vascular clinic or vascular care unit for a clinical and instrumental consulting, which should be performed within 30 days.</p>			
Sudden appearance of severe claudication			
Refer the patient to a vascular centre or emergency room immediately			YELLOW CODE (hospital emergency room)
ABI: ankle-brachial index; CV: cardiovascular; IC: intermittent claudication; SAoA: supraaortic arteries.			

These patients should be followed-up frequently, at least every 3 months. Control visits can be performed on a semestral basis in the case that stable clinical and functional parameters are seen after two successive control examinations.

Revascularization in patients with IC

Considering the aforementioned clinical epidemiology, during the phase of mild claudication revascularization is rarely indicated.

In moderate claudication, due to the local risk of progression of disease, the possibility to carry out revascularization may be considered whenever medical therapies (antiatherothrombotic drugs, physical training, medication for claudication) do not lead to improvement or stabilisation of PAD.

In severe claudication, revascularization is a primary therapeutic option that must be kept in mind.

In the previous paragraph, the concept of debilitating claudication was introduced and its subjective nature was stressed.

Studies on the quality of life in patients with PAD have clearly demonstrated that an ACD of 150 meters can provide a satisfactory quality of life for patients with more than 70 years of age, but can be considered incapacitating for an individual that is 50 years old, who has different personal and professional requirements.

Such differences in subjective evaluation regarding disabilities often lead younger patients to request revascularization procedures. In these cases, the Padua protocol^[83] has

provided a decisional flowchart shown in *Figure 3*. Revascularization may be performed in young individuals with mild to moderate claudication, who have a significantly compromised quality of life in occupational terms or limited ability to perform sports, only if the anatomic conditions are favourable (single or sequential block; aortic, iliac or femoral involvement) and the ultrasound and angiographic pictures show good distal run-off. It is noteworthy that the patient's request in itself cannot be considered as the sole criterion for revascularization, and accurate assessment of the risks involved with the procedure should always be performed.

If the disease is extensive, with limited run-off, revascularization is not indicated and the patient must be persuaded to follow an adequate programme of physical exercise accompanied by appropriate pharmacological therapy.

The revascularisation is also indicated in the case of Leriche's syndrome (even if with light claudication) if the aortic thrombosis is near the renal arteries or shows clear tendency toward ascendant aortic thrombosis.

Figure 3. Padua protocol: decisional flowchart.

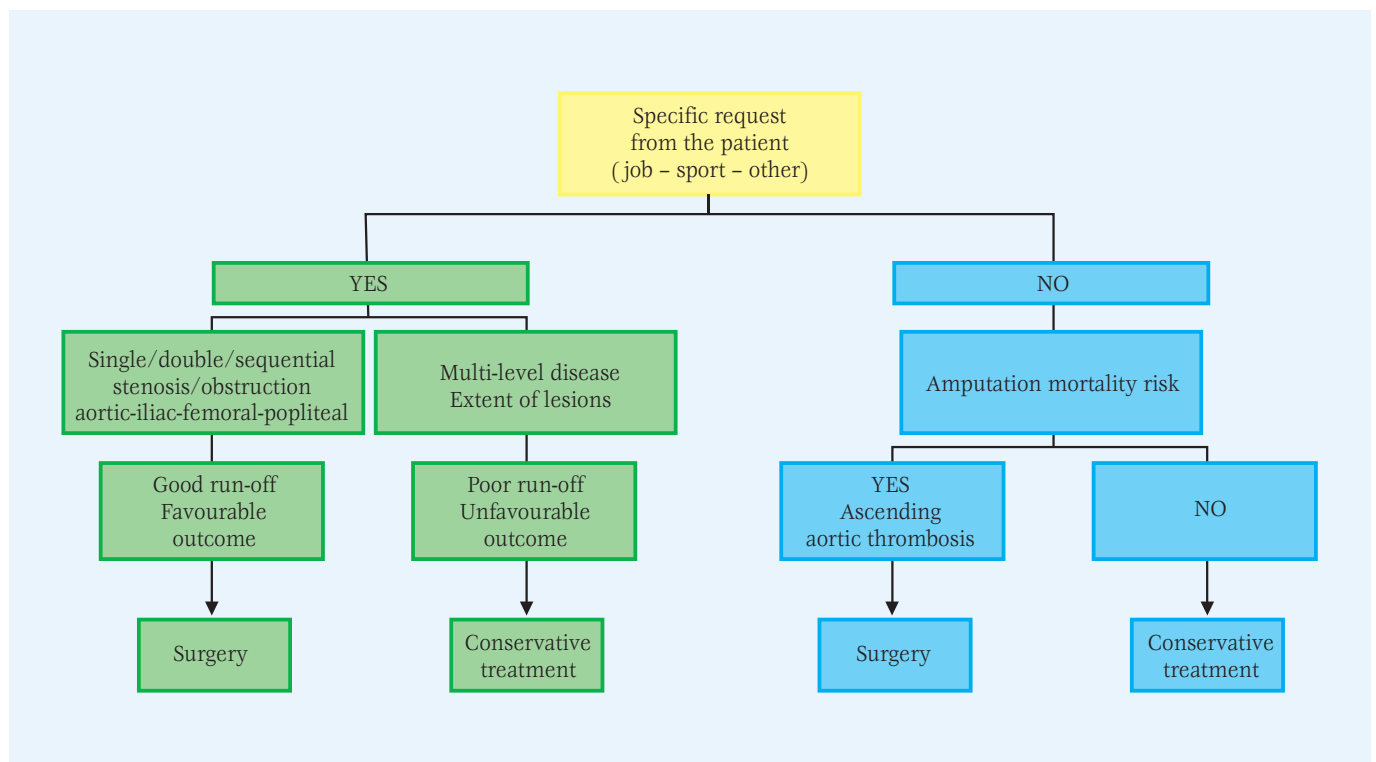


Table 7. Critical limb ischaemia

Critical limb ischaemia - Fontaine stage 3 rd - 4 th		GREEN CODE (within 10 days)
<i>When to suspect</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Chronic ischaemic rest pain of lower limbs (Rutherford II/4), requiring regular analgesic drugs • Cutaneous ulcers leg related to PAD (Rutherford III/5) • Gangrene of the forefoot or foot attributable to objectively proven PAD (Rutherford III/6) • Pain in legs after very short walking distances (few steps claudication) 	
<i>Epidemiology</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Incidence: 450 new cases/year/10⁶ inhabitants • Relative risk of amputation: <ul style="list-style-type: none"> - non-revascularized patients: 50% - revascularized patients: 26% • Relative risk of death: <ul style="list-style-type: none"> - non-revascularized patients: 50% - revascularized patients: 18% • Outcome after amputation: <ul style="list-style-type: none"> - total autonomy: 33% - partial autonomy: 33% - death: 33% 	
<i>Required examinations</i> [grade A]	None Refer patients directly to a vascular medicine or vascular surgery unit	
<i>Management</i> [grade A] [grade A] [grade A] [grade C] [grade A]	<ul style="list-style-type: none"> • Open or endovascular revascularization • Intensive pharmacological treatment • Supervised physical training • Drugs for claudication • Correction of risk factors and antithrombotic (platelet antiaggregant) drugs 	
<i>Follow-up</i>	Once no longer critical, very frequent control visits, with a frequency related to clinical stability: <ul style="list-style-type: none"> • stabilised PAD: follow-up procedures as for moderate claudication • persistent CLI: monthly surveillance and repeated cycles of aggressive treatment, assessing the possibility of revascularization 	

CLI: critical limb ischaemia; PAD: peripheral arterial disease.

Critical limb ischaemia

Diagnosis of CLI (*Table 7*) should be suspected in the presence of the following symptoms:

- nighttime rest pain of lower limbs (Fontaine stage 3rd; Rutherford grade II, category 4), lasting longer than 15 days and requiring regular analgesic treatment;
- minimal ischaemic cutaneous lesions (Fontaine stage 4th; Rutherford grade III, category 5);
- extended cutaneous lesions or gangrene (Fontaine stage 4th; Rutherford grade III, category 6).

This is the endorsed definition, although many experts prefer to add typical symptoms of claudication that occur after walking a very short distance (few steps claudication).

The grouping of stages 3rd and 4th together in the Fontaine classification and of the corresponding Rutherford categories^[22,23,31] has the advantage of focusing the attention of both GPs and specialists on the clinical condition, which is associated with an elevated risk of amputation and death. The same critical aspects are present in severe claudication^[84].

The yearly incidence of CLI in Europe is around 450 cases/10⁶ inhabitants^[85]. The relative risk of major limb amputation reaches 50% in patients that do not undergo revascularization and is 26% in individuals that are subjected to revascularization, while the relative risk for death is 50% and 18%, respectively^[23,86]. On the other hand, amputation is accompanied by a very poor prognosis: one-third of amputated patients die within 1 year, one-third achieve partial autonomy and only one-third obtain complete autonomy^[87].

In the case of a definite diagnosis of CLI, the GP should immediately refer the patient to an Angiology and Vascular Surgery Unit (Vascular Center). In the case of an uncertain diagnosis and if the patient does not present particularly severe general symptoms, it is reasonable to corroborate the hypothesis of an ischaemic cause for nocturnal pain or cutaneous lesions. In diabetic patients, for example, accidental skin lesions to lower

limbs are often diagnosed as being related to CLI. In these cases, the GP should contact a specialist centre to request ambulatory evaluation with transcutaneous measurement of the pO₂, which is internationally accepted for assessing the status of cutaneous microcirculatory perfusion. The exam is very useful for staging cutaneous ischaemia and assesses outcome in terms of limb salvage or of carrying out amputation^[88,89].

Proper management requires intervention by open or endovascular revascularization followed by pharmacological treatment to maintain the patency of the by-pass. Supervised physical training, drugs for claudication and atherothrombosis, correction of risk factors and lifestyle modification are always advocated.

If the angiographic picture is unfavourable, the patient may be a candidate for intensive pharmacological therapy^[90] at dedicated centres specialising in vascular disease in order to provide the highest possibility of success^[86].

Table 8. Appropriateness of the supraaortic arteries examinations and frequency of control visits

Supraaortic arteries: clinical picture	
<ul style="list-style-type: none"> • Crescendo TIA: 2 or more episodes attributable to TIA within 24 hours, or 3 episodes in 72 hours, with complete resolution of symptoms between episodes [grade A] • Pulsative laterocervical swelling [grade C] • Symptoms suggestive of TIA in the carotid or vertebro-basilar areas, lasting less than 7 days [grade A] 	YELLOW CODE (hospital emergency room)
<ul style="list-style-type: none"> • Symptoms suggestive of TIA and/or minor stroke, in the carotid or vertebro-basilar areas, lasting more than 7 days [grade A] 	GREEN CODE (within 10 days)
<ul style="list-style-type: none"> • Asymptomatic patients, candidates for surgical intervention or coronarography (check-list) [grade C] • Neck Bruits • Suspected Subclavian Steal Syndrome 	BLUE CODE (within 30 days)
<ul style="list-style-type: none"> • Asymptomatic or symptomatic patients, with symptoms lasting more than 30 days [grade C] <ul style="list-style-type: none"> - Age > 65 years - Age < 65 years with <ul style="list-style-type: none"> - previous stroke, previous myocardial infarction, atherosclerosis in other areas (coronary, peripheral arteries) - presence of risk factors (smoking, diabetes, hypertension, dyslipidemia) - abdominal aortic aneurism, retinal vascular occlusion, radiating neck therapy - laterocervical or supraclavicular heart murmurs 	WHITE CODE (within 6 months)
Frequency of control visits [grade C]	
Asymptomatic age >65 years with risk factors	12 months
Asymptomatic age >65 years without risk factors, with colour Doppler of the SAoA negative at previous visit	5 years
Intima-media thickness	2 years
Stenosis < 50%	12 months
Stenosis ≥ 70%	Specialist consultation
Carotid occlusion , with normal contralateral carotid	1 or 2 years
Carotid occlusion , with stenosed contralateral carotid	According to severity of stenosis
High risk plaques (hypoechogetic, non-homogeneous, irregular surface)	6 months
Carotid plaque after previous carotid TEA	6 months
TEA or carotid stent	1st control within 3 months 2nd control within 9 months Successively every 12 months
SAoA: supraaortic arteries; TEA: thromboendarterectomy; TIA: transient ischaemic attack.	

Table 9. Appropriateness of the abdominal aorta examination and frequency of control visits

Abdominal aorta: indications for colour Doppler	
<ul style="list-style-type: none"> • When the presence of AAA cannot be clinically excluded • Age > 50 years with family history of AAA • Presence of peripheral or carotid arteriopathy • Occasional aortic calcifications • Age > 65 years (males) • Age < 65 years with risk factors (smoking, diabetes, hypertension, dyslipidemia) 	WHITE CODE (within 6 months)
<ul style="list-style-type: none"> • Iliac Doppler indicative of upstream haemodynamic stenosis • Blue toe syndrome 	BLUE CODE (within 30 days)
<ul style="list-style-type: none"> • Absence unknown of femoral pulse (suspect ascendant aortic thrombosis) • Pulsing abdominal mass 	GREEN CODE (within 10 days)
In case of confirmed AAA, follow indication for management, or refer patient for specialist consultation	SPECIALIST CONSULTATION
Abdominal pain	YELLOW CODE
<ul style="list-style-type: none"> • in the presence of pulsing abdominal mass 	
<ul style="list-style-type: none"> • in the presence of known AAA 	RED CODE
Management and frequency of control visits	
∅ between 30 and 39 mm	12 months
∅ > 40 mm	6 months
∅ > 48 mm	Angio-CT or angio-MR (intervention)
∅ with accelerated growth: 10 mm/year or 7 mm/6 months	Angio-CT or angio-MR (intervention)
Asymptomatic patients without risk factors and negative colour Doppler	Follow-up not indicated
Asymptomatic patients with risk factors and negative colour Doppler	Every 3 years
Ratio ∅ AAA / ∅ non-aneurysmatic >2.0	6 months
Ratio ∅ AAA / ∅ non-aneurysmatic >2.5	Angio-CT or angio-MR (intervention)
AAA: aneurism of the abdominal aorta; CT: computerised tomography; MR: magnetic resonance; ∅: diameter.	

Partecipanti:

Allegra C (Roma, Italia)
Andreozzi GM (Padova, Italia)
Antignani PL (Roma, Italia)
Arosio E (Verona, Italia)
Brevetti G (Napoli, Italia)
Cospite M (Palermo, Italia)
Del Guercio R (Napoli, Italia)
Deriu GP (Padova, Italia)
Dzsinich C (Budapest, Ungheria)
Hussein E (Il Cairo, Egitto)
Fernandes e Fernandes J (Lisbona, Portogallo)
Forconi S (Siena, Italia)
Martini R (Padova, Italia)
Novo S (Palermo, Italia)
Pagnan A (Padova, Italia)
Poredos P (Lubiana, Slovenia)
Rieger H (Engelskirchen, Germania)
Roztocil K (Praga, Repubblica Ceca)
Sosa T (Zagabria, Croazia)
Verlato F (Padova, Italia)
Visonà A (Castelfranco V., Italia)
Zamboni P (Ferrara, Italia)

Comitato di scrittura:

Andreozzi GM, Arosio E, Martini R, Verlato F, Visonà A

Glossario e abbreviazioni

6MWT: test della marcia spontanea (*6 Minutes Walking corridor Test*)

ABI: indice pressorio caviglia-braccio (*Ankle-Brachial Index*)

ACD: distanza di claudicazione assoluta (*Absolute Claudication Distance*)

AOP: arteriopatia obliterante periferica

CI: claudicazione intermittente

CLI: ischemia cronica critica degli arti inferiori (*Critical Limb Ischaemia*)

ICD: distanza di claudicazione iniziale (*Initial Claudication Distance*)

MMG: Medico di Medicina Generale, medico di famiglia, medico di base

Training fisico consigliato: consigli verbali o scritti relativi a un programma di allenamento deambulatorio di tipo domiciliare

Training fisico controllato: allenamento deambulatorio eseguito sotto controllo specialistico, in strutture sanitarie *ad hoc*

TSAo: tronchi sopra-aortici

CONSENSUS su CLAUDICAZIONE INTERMITTENTE

Introduzione

La claudicazione intermittente (CI) è il sintomo principale dell'arteriopatia obliterante periferica (AOP) nonché un marker importante di malattia aterosclerotica sistemica.

L'AOP colpisce il 12% della popolazione adulta e il 20% di quella con più di 70 anni^[1] ed è associata a elevata morbilità e mortalità cardio- e cerebrovascolari^[2-6], con un rischio di morte 6 volte superiore rispetto a quello della popolazione senza AOP.

Nonostante una diagnosi appropriata richieda procedure diagnostiche semplici, non invasive e poco costose, l'AOP è a tutt'oggi sottodiagnosticata e spesso non trattata^[7].

Al fine di superare questa lacuna, è necessario effettuare un ampio screening di tutti i soggetti con più di 40-50 anni, ricercando la presenza di CI e verificando la pulsatilità dei polsi periferici.

Una volta identificato, il paziente affetto da AOP deve essere sottoposto ad attenta valutazione del rischio cardiovascolare globale, individuando i fattori di rischio presenti e trattando in modo aggressivo quelli modificabili, con l'obiettivo di rallentare l'evoluzione della malattia locale (peggioramento della claudicazione, comparsa di ischemia critica, necessità di amputazione) e sistemica (prevenzione dell'infarto miocardico e dell'ictus cerebrale).

Questo documento si propone al medico di medicina generale (MMG) come guida per un preciso e appropriato management dell'AOP in generale e della CI in particolare.

Esso suggerisce le indagini appropriate che devono essere eseguite o richieste dal MMG, e le procedure generali di intervento che egli deve attendersi da parte dello specialista angiologo e/o chirurgo vascolare.

Vengono inoltre riportati i "codici colore" del *triage* di gravità, corrispondenti alla tempisti-

ca di esecuzione delle procedure da parte del Servizio Sanitario Nazionale:

- *codice bianco*: prestazione da eseguire entro 6 mesi;
- *codice azzurro*: prestazione da eseguire entro 11-30 giorni;
- *codice verde*: prestazione da eseguire entro 10 giorni;
- *codice giallo*: necessità di inviare il paziente al Pronto Soccorso;
- *codice rosso*: richiesta di intervento urgente del 118.

Classificazioni dell'AOP

Le classificazioni più diffuse sono quella di Fontaine^[8] e quella di Rutherford^[9], entrambe valide.

La prima distingue quattro stadi: 1°: asintomatico; 2°: claudicazione; 3°: dolori a riposo; 4°: lesioni cutanee e gangrena. Lo stadio 2°, a sua volta, è suddiviso in stadio 2° A e stadio 2° B, caratterizzati da un'autonomia di marcia (distanza assoluta di claudicazione, ACD) rispettivamente superiore o inferiore a 200 m.

La classificazione di Rutherford può essere considerata una rivisitazione della prima, realizzata a 43 anni di distanza sulla base delle nuove conoscenze in tema di epidemiologia, fisiopatologia, possibilità di rivascolarizzazione e risultati clinici. Essa distingue 3 gradi e 6 categorie. La *Tabella 1* riporta sinotticamente le due classificazioni, i segni, i sintomi e la principale alterazione fisiopatologica che caratterizza ogni stadio.

Il 1° *stadio* è definito come lo stadio asintomatico, nel quale le lesioni della parete arteriosa (calcificazioni, placche) sono già presenti, ma non inducono ancora sintomi.

Il paziente con sintomi occasionali (es., in seguito a sforzi eccezionali), talvolta classificato

Tabella 1. Classificazione dell'arteriopatia obliterante periferica secondo Fontaine e Rutherford

Fontaine				Rutherford		
Stadio	Clinica	Segni e sintomi	Fisiopatologia	Clinica	Grado	Categoria
1°	Asintomatico	Scoperta casuale di calcificazioni aorto-iliache	Placca ATS Placca a rischio (infiammazione della placca ATS) Aterotrombosi	Asintomatico	0	0
2° A	Claudicazione lieve	ACD > 200 m tempo di recupero < 2 min	Discrepanza tra richiesta muscolare e apporto arterioso di ossigeno	Claudicazione lieve	I	1
2° B	Claudicazione moderata o severa	ACD ≤ 200 m tempo di recupero > 2 min	Discrepanza elevata tra richiesta muscolare e apporto arterioso di ossigeno	Claudicazione moderata	I	2
		ACD < 100 m tempo di recupero > 2 min	Discrepanza molto elevata tra richiesta muscolare e apporto arterioso di ossigeno + acidosi	Claudicazione severa	I	3
3°	Dolore ischemico a riposo	Dolore ischemico a riposo	Ipossia cutanea severa e acidosi	Dolore ischemico a riposo	II	4
4°	Ulcere ischemiche o gangrena	Necrosi	Ipossia cutanea severa e acidosi Infezione	Piccola perdita di tessuto	III	5
		Gangrena	Ipossia cutanea severa e acidosi Infezione	Grande perdita di tessuto	III	6

ACD: distanza assoluta di claudicazione; ATS: aterosclerotica; min: minuti.

come 1° stadio, deve essere considerato a tutti gli effetti un paziente claudicante (2° stadio). La fisiopatologia del 1° stadio è caratterizzata dalla presenza di una placca aterosclerotica e dall'attivazione del processo infiammatorio, con il rilascio di sostanze che mediano le interazioni leucocita-leucocita e leucocita-endotelio e favoriscono l'attivazione piastrinica. Queste interazioni molecolari e cellulari promuovono un'ulteriore attivazione leucocitaria mediante la deposizione di chemochine sull'endotelio, facilitando l'adesione dei leucociti e la loro migrazione nei tessuti sottoendoteliali^[10]. L'attivazione della risposta infiammatoria a livello della placca è responsabile delle complicanze locali (trombosi su placca)^[11,12] e della disseminazione sistemica di molecole proinfiammatorie (placca a rischio), che possono in-

durre complicanze a livello di placche situate anche in altre sedi dell'albero vascolare^[13-16]. Il 2° stadio è definito dalla presenza di CI, caratterizzata da dolore crampiforme ai muscoli dell'arto inferiore (natica, coscia o gamba), che insorge durante la deambulazione o salendo le scale, e che si manifesta ogniqualvolta si ripete il medesimo sforzo, per scomparire prontamente alla sua cessazione. La suddivisione nei sottogruppi 2° A e 2° B di Fontaine e, soprattutto, nelle tre categorie del I grado di Rutherford è molto utile, in quanto la storia naturale dell'arteriopatia nei pazienti che presentano un'ACD più compromessa è decisamente più grave. Il paziente con claudicazione lieve (stadio 2° A con ACD superiore a 200 m) è destinato a rimanere stabile in circa il 75% dei casi^[17-20]. In

questi pazienti, la presenza di claudicazione svolge un ruolo clinico importante come indicatore di rischio cardiovascolare globale (infarto miocardico e ictus). Al contrario, la storia naturale del paziente con claudicazione moderata ($ACD \leq 200$ m), e ancor più di quello con claudicazione severa (ACD inferiore a 100 m), è gravata da un rischio cardiovascolare maggiore e da un rischio elevato di progressione della malattia locale^[21,22].

Il 3° stadio della classificazione di Fontaine (dolore ischemico a riposo), corrispondente al II grado, categoria 4, di Rutherford, e il 4° stadio (lesioni cutanee ischemiche), corrispondente al III grado di Rutherford, dal 1989^[23-25] sono riuniti nella definizione di ischemia cronica critica dell'arto inferiore (ICCAI) o *Critical Limb Ischaemia* (CLI), secondo la dizione anglosassone universalmente utilizzata. La CLI è caratterizzata dalla presenza di dolore a riposo persistente da almeno 15 giorni, che richiede un regolare trattamento analgesico, associata o meno alla presenza di lesioni cutanee ischemiche.

Nonostante raggruppamenti quadri clinici molto differenti tra loro, che richiedono spesso un management personalizzato, il termine CLI ha il pregio di richiamare l'attenzione sull'aspetto di criticità del quadro clinico, caratterizzato da un elevato rischio di amputazione e di morte. Lo stadio del dolore a riposo potrebbe essere distinto in:

- *stadio 3° A*: dolore a riposo in posizione orizzontale, che scompare mantenendo l'arto penzoloni;
- *stadio 3° B*: dolore a riposo persistente.

Tuttavia, dal momento che queste due condizioni cliniche non comportano strategie terapeutiche differenti, per semplicità si preferisce mantenere soltanto l'indicazione generica di dolore a riposo.

Al contrario, il 4° stadio, o stadio delle lesioni ischemiche cutanee, merita di essere distinto nelle categorie 5 e 6 della classificazione di Rutherford, perché l'entità della necrosi cutanea condiziona procedure e tempi terapeutici differenti. Tra le caratteristiche fisiopatologi-

che delle lesioni cutanee che richiedono particolare attenzione va ricordata anche l'infezione batterica, la cui presenza condiziona spesso il trattamento e l'esito.

Arteriopatia silente

L'arteriopatia silente (Fontaine stadio 1°; Rutherford grado 0, categoria 0) *[Tabella 2]* deve essere sospettata nei soggetti asintomatici in cui siano state riscontrate occasionalmente alterazioni della parete arteriosa, quali calcificazioni o placche isolate, in tutti i soggetti di età superiore a 70 anni, in tutti i diabetici di età superiore a 50 anni, nei pazienti con pulsilità arteriosa degli arti inferiori ridotta o assente, anche se asintomatici, e nei soggetti con indice di massa corporea $> 25,0$ o con rapporto circonferenza vita/circonferenza fianchi > 1 nei maschi e $> 0,9$ nelle femmine.

L'epidemiologia dell'arteriopatia silente rispecchia quella generale dell'AOP, con una prevalenza del 12-20%, un elevato rischio cardiovascolare globale (5% di eventi non fatali e 30% di mortalità a 5 anni)^[1,5,7] e un rischio di evoluzione verso stadi più avanzati del 25% in 2-5 anni^[22,26]. Il sospetto diagnostico di arteriopatia silente va confermato mediante la misura dell'ABI (indice pressorio caviglia-braccio) sia a riposo sia dopo sforzo muscolare. Un valore di ABI inferiore a 0,90 indica la presenza di AOP.

Se la diagnosi viene confermata, è opportuno procedere all'identificazione e alla correzione dei fattori di rischio, iniziando anche un trattamento anti-aterotrombotico (si veda paragrafo sul management della claudicazione moderata). Ulteriori approfondimenti diagnostici, come quelli previsti per il 2° stadio, anche se non rigorosamente indicati, possono essere utili per il paziente.

Se la diagnosi non è confermata, si consiglia una sorveglianza annuale o biennale.

Misura e affidabilità dell'ABI

L'indice pressorio caviglia-braccio è il rapporto tra la pressione arteriosa sistolica alla cavi-

Tabella 2. Arteriopatia silente

Arteriopatia silente o Fontaine stadio 1°	Rutherford 0/0	CODICE BIANCO (entro 6 mesi)
<i>Quando sospettarla</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Assenza di sintomi con riscontro occasionale di calcificazioni o placche arteriose aorto-iliache • Età > 70 anni • Diabetici con età > 50 anni • Riduzione o assenza dei polsi femorali, senza sintomi: <ul style="list-style-type: none"> - BMI > 25 - rapporto circonferenza vita/circonferenza fianchi > 1 nei maschi e > 0,9 nelle femmine 	
<i>Epidemiologia</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Prevalenza: 12-20% • Rischio di peggioramento verso stadi più avanzati nel 25% dei pazienti in 2-5 anni • Marker di rischio CV globale (rischio a 5 anni): <ul style="list-style-type: none"> - eventi CV non fatali (5%) - mortalità CV (30%) 	
<i>Esami da richiedere</i>	Misura ABI con eventuale ecocolor-Doppler	
<i>Management</i>	Diagnosi confermata: ricerca e trattamento dei fattori di rischio, ulteriori approfondimenti come per lo stadio 2°	
<i>Follow-up</i>	Diagnosi non confermata o dubbia: sorveglianza annuale o biennale	
ABI: indice pressorio caviglia-braccio; BMI: indice di massa corporea; CV: cardiovascolare.		

glia di un arto e la pressione arteriosa sistolica omerale.

La misurazione si esegue con un piccolo Doppler tascabile utilizzato come fonendoscopio, determinando con lo sfigmomanometro le pressioni alla caviglia (arterie tibiali anteriore e posteriore) e al braccio (arteria omerale). Per ciascun arto, l'ABI deve essere calcolato dividendo il valore più elevato della pressione sistolica alla caviglia (ossia il valore più alto tra la pressione tibiale anteriore e quella posteriore) per il valore più elevato di pressione sistolica registrato alle braccia (ossia per il valore più alto tra la pressione omerale destra e quella sinistra).

In un soggetto sano, l'ABI varia tra 0,90 e 1,30. Valori compresi tra 0,70 e 0,90 correlano con la presenza di un'AOP di grado lieve. Un ABI compreso tra 0,50 e 0,70 è indicativo di un'AOP moderata, con lesioni segmentarie, sia stenotiche sia ostruttive. Al di sotto di 0,50, l'ABI indica la presenza di un'AOP di grado severo, verosimil-

Tabella 3. Significato della misura dell'ABI

ABI	Significato
> 1,3	Non affidabile (eseguire ecocolor-Doppler)
> 0,9	Arteriopatia improbabile
0,9 - 0,7	Arteriopatia lieve
0,7 - 0,5	Arteriopatia moderata con lesioni segmentarie, stenotiche e/o ostruttive
< 0,5	Arteriopatia severa, verosimilmente con più lesioni lungo l'asse arterioso
ABI: indice pressorio caviglia-braccio.	

mente con lesioni ostruttive multiple lungo l'asse arterioso (*Tabella 3*).

Nel paziente diabetico, un valore di ABI superiore a 1,30 non esclude la presenza di un'AOP^[27]. In questi pazienti, infatti, è molto frequente la presenza di calcificazioni della to-

naca media delle arterie (mediocalcinosi di Mönckeberg), che le rende incomprimibili da parte del bracciale dello sfigmomanometro. In tale evenienza, molte linee guida internazionali raccomandano di effettuare la misura della pressione arteriosa all'alluce (*The Systolic Blood Pressure*^[28,29]). In Italia, questa procedura è storicamente poco utilizzata e si preferisce passare subito all'esecuzione di un ecocolor-Doppler.

Claudicazione lieve

La claudicazione lieve (Fontaine stadio 2° A; Rutherford grado I, categoria 1) [Tabella 4] è definita come la comparsa di dolore crampi-

forme ai muscoli dell'arto inferiore (natica, coscia o gamba) durante la deambulazione, con un intervallo di marcia superiore a 200 m, o salendo due rampe di scale. È molto importante che durante l'anamnesi il MMG accerti che il disturbo si manifesti sempre con le medesime caratteristiche e con lo stesso tipo di sforzo.

L'epidemiologia è quella già ricordata per l'AOP silente, con un rischio di peggioramento verso stadi più avanzati pari al 25% a 2-5 anni^[22,26].

Nel paziente con claudicazione lieve è necessario approfondire la compromissione locale e, nel contempo, accertare l'eventuale presen-

Tabella 4. Claudicazione lieve

Claudicazione lieve o Fontaine stadio 2° A	Rutherford I/1	CODICE BIANCO (entro 6 mesi)
<i>Quando sospettarla</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Dolore ai muscoli degli arti inferiori che insorge dopo un intervallo di marcia costante > 200 m e che scompare con il riposo • Dolore al polpaccio che si manifesta nel salire più di due rampe di scale 	
<i>Epidemiologia</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Prevalenza 12-20% • Rischio di peggioramento verso stadi più avanzati nel 25% dei pazienti in 2-5 anni • Marker di rischio CV globale (rischio a 5 anni): <ul style="list-style-type: none"> - eventi CV non fatali (5%) - mortalità CV (30%) 	
<i>Esami da richiedere</i> [Grado A]	<ul style="list-style-type: none"> • Misura ABI ed eventuale ecocolor-Doppler arti inferiori • Ecocolor-Doppler TSAo • Ecocolor-Doppler aorta addominale • Valutazione cardiologica per ricerca cardiopatia ischemica • Test del cammino (opzionale) [vedi testo] 	
<i>Management</i> [Grado A] [Grado B] [Grado C]	<p>Obiettivi: rallentare la progressione della malattia; prevenire eventi CV maggiori, fatali e non fatali; migliorare la capacità di marcia</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rallentare la progressione della malattia e prevenire eventi CV <ul style="list-style-type: none"> - correzione dei fattori di rischio - farmaci anti-aterotrombotici (antiaggreganti piastrinici) • Miglioramento dell'autonomia di marcia <ul style="list-style-type: none"> - consigliare un programma di attività fisica - farmaci per la claudicazione 	
<i>Follow-up</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Sorveglianza annuale dopo 2 controlli con parametri funzionali e strumentali stabili • Controllo TSAo e aorta addominale secondo le indicazioni specifiche (Tabelle 8 e 9) • Consulenza specialistica angiologica o angiochirurgica in caso di quadro clinico in evoluzione 	CODICE AZZURRO (entro 30 giorni)

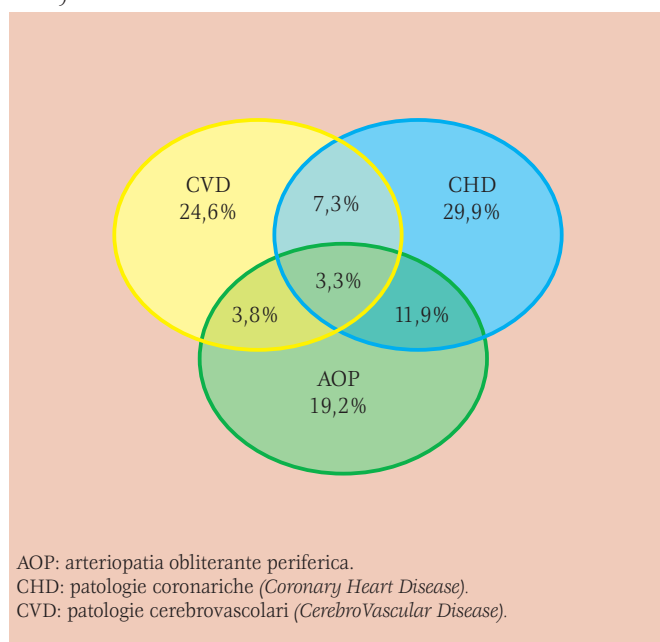
ABI: indice pressorio caviglia-braccio; CV: cardiovascolare; TSAo: tronchi sopra-aortici.

za di lesioni vascolari anche in altre sedi dell'albero arterioso, a causa della ben nota polidistrettualità delle lesioni aterosclerotiche^[30] (Figura 1).

Gli esami indicati (con raccomandazione di grado A)^[31] sono:

- misura dell'ABI a riposo e dopo sforzo muscolare ed eventuale ecocolor-Doppler degli arti inferiori, per una più corretta definizione anatomica e funzionale dell'arteriopatia;
- ecocolor-Doppler dei tronchi sopra-aortici, perché una patologia delle arterie cerebro-afferenti è presente nel 13-18% dei pazienti con AOP^[32];
- ecocolor-Doppler dell'aorta addominale, perché il 10% dei pazienti con AOP è portatore di un aneurisma dell'aorta addominale^[33], e perché l'aorta, che è l'arteria di origine degli arti inferiori, può essere sede di lesioni parietali non stenosanti, ma responsabili di ischemie cutanee gravi degli arti inferiori (sindrome del dito blu, ateroembolia ecc.);
- valutazione cardiologica per la ricerca di una cardiopatia ischemica (ecocardiogramma, ECG) e ulteriori approfondimenti (test da sforzo, *handgrip*, *ecostress* ecc.), se indicati.

Figura 1. Studio CAPRIE: polidistrettualità delle lesioni aterosclerotiche in 1886 pazienti di età > 62 anni (modificata da^[30]).



Lesioni coronariche importanti sono infatti presenti in almeno 1/3 dei pazienti con AOP^[34].

Misura della capacità di marcia

La valutazione del paziente con claudicazione lieve può essere completata mediante la misura della capacità di marcia. Essa è utile per valutare la disabilità del soggetto e per monitorare la stabilità, il miglioramento o il peggioramento del quadro clinico in relazione all'evoluzione naturale della malattia e al suo trattamento.

Treadmill test: è il metodo più consolidato per valutare la capacità di marcia. Il paziente cammina su un tappeto rotante che gli impone una determinata velocità. Il tappeto può essere posto in posizione orizzontale, oppure inclinato con pendenza prefissata. I test più utilizzati prevedono una marcia a una velocità compresa tra 1,5 e 2 miglia/h (2,4-3 km/h) con pendenza da 0 al 12%^[35]. I parametri da misurare sono la distanza che induce i primi disturbi muscolari senza impedire di continuare la marcia (distanza di claudicazione iniziale, ICD) e la distanza alla quale il paziente è costretto a interrompere l'esercizio per presenza di dolore crampiforme (ACD).

Il test presenta una certa variabilità legata al grado di dimestichezza del paziente con l'uso dell'attrezzo, che può essere influenzata anche dalle istruzioni fornite dall'operatore^[35]. Al fine di ovviare al problema, è stato proposto un protocollo che, partendo da una marcia in piano, prevede ogni minuto un graduale incremento della pendenza. Nonostante i promettenti risultati iniziali, alcuni studi hanno successivamente dimostrato l'assenza di significative differenze nella riproducibilità tra i due test^[36,37].

Pur costituendo la metodica più adeguata per la misura della capacità di marcia, l'esecuzione del *treadmill test* su ampia scala presenta alcune limitazioni quali:

- la difficoltà di camminare su un tappeto che scorre sotto i piedi a velocità non fisiologiche (scarsa *compliance*, patologia osteoarticolare concomitante);

- il rischio di episodi di insufficienza coronarica acuta;
- motivi organizzativi (l'esame richiede almeno 1 ora di permanenza del paziente all'interno del laboratorio vascolare, la presenza costante del medico per almeno 30 minuti e la disponibilità di attrezzature di rianimazione, quali monitoraggio cardiaco e defibrillatore).

Valide alternative sono il test della marcia spontanea (6MWT)^[38] e i questionari specifici come il *Walking Impairment Questionnaire* (WIQ)^[39,40] o il *Walking Edinburgh Questionnaire*^[41], che consentono un'affidabile valutazione clinica e sono attuabili anche nell'ambulatorio del MMG.

Test della marcia spontanea o 6 minutes walking corridor test (6MWT): consiste nel far camminare il paziente, a passo regolare, in un corridoio di lunghezza conosciuta. Nel 6MWT si misura la distanza che induce l'insorgenza dei primi disturbi muscolari senza impedire di continuare la marcia (ICD) e quella che costringe il paziente a fermarsi (ACD). Se il paziente cammina per 6 minuti senza alcun disturbo, il test viene considerato negativo.

Questionari: i questionari sopra ricordati sono strumenti specifici per la valutazione della qualità di vita dei pazienti con claudicazione e sono quindi finalizzati all'analisi e al confronto dei risultati ottenuti dal paziente a seguito di qualsivoglia trattamento.

Essi possono essere utilizzati anche per una valutazione clinica iniziale, al fine di verificare la presenza/assenza di claudicazione.

Il WIQ quantifica la performance deambulatoria secondo 3 parametri differenti:

- distanza (valori normali: punteggio fino a 70);
- velocità (valori normali: punteggio fino a 40);
- salire le scale (valori normali: punteggio fino a 60).

Valori inferiori ai punteggi indicati suggeriscono l'esecuzione del 6MWT o del *treadmill test*.

Alla luce di queste considerazioni, nella pratica clinica è sufficiente valutare la capacità di mar-

cia con il 6MWT, riservando l'esecuzione di un *treadmill test* a una delle seguenti condizioni:

- prima e dopo (1 mese) l'esecuzione di procedure di rivascularizzazione;
- prima e dopo programmi di training fisico controllato;
- nel corso di studi clinici che valutino l'efficacia di farmaci sulla capacità di marcia;
- quando esista discrepanza tra il quadro clinico e i risultati degli esami diagnostici.

Management della claudicazione lieve

Obiettivi principali del management della claudicazione lieve sono:

- prevenzione degli eventi cardiovascolari maggiori, fatali e non fatali;
- rallentamento della progressione della malattia locale e/o sistemica;
- miglioramento della capacità di marcia.

Questi obiettivi possono essere realizzati ricorrendo a drastiche modificazioni dello stile di vita (prima fra tutte la cessazione dell'abitudine al fumo), a una correzione dei fattori di rischio nonché a un trattamento farmacologico specifico^[31].

Correzione dei fattori di rischio

Un fattore di rischio importante nell'AOP è rappresentato dal diabete mellito. Nei pazienti diabetici i valori di glicemia a digiuno devono essere ridotti a 80-120 mg/dl e la glicemia postprandiale a valori inferiori a 180 mg/dl, con valori di emoglobina glicosilata non superiori al 7,0%. Particolare attenzione va posta alla cura del piede, al fine di ridurre il rischio di complicanze infettive e ischemiche.

L'ipertensione arteriosa deve essere adeguatamente controllata e mantenuta entro valori di 130/80 mmHg mediante l'impiego di calcioantagonisti o ACE-inibitori^[42,43]. Tra questi, il trattamento con ramipril alla dose di 10 mg/die è risultato associato a una significativa riduzione della mortalità cardiovascolare e degli episodi di ictus cerebrale e di infarto miocardico^[44,45].

L'ipercolesterolemia deve essere trattata in modo aggressivo. Il trattamento prevede una dieta adeguata e, se necessario, un trattamento

farmacologico con statine, con l'obiettivo di ridurre i valori di c-LDL al di sotto di 100 mg/dl. Numerosi studi hanno dimostrato come le statine, oltre ad abbassare significativamente l'ipercolesterolemia, riducano anche la mortalità cardiovascolare, indipendentemente dalla diminuzione dei livelli di colesterolo^[44,46].

Trattamento farmacologico

Farmaci di elezione per rallentare la progressione della malattia sono gli antiaggreganti piastrinici. Essi sono attualmente definiti anti-aterotrombotici perché sono in grado di contrastare attivamente il meccanismo fisiopatologico che sta alla base della progressione della malattia locale e delle sue localizzazioni sistemiche, riducendo il rischio relativo di morbilità e mortalità cardiovascolari.

Il termine aterotrombosi sta a indicare che la formazione della placca aterosclerotica, le sue complicanze e la trombosi costituiscono in realtà un processo unico, strettamente correlato alla comparsa di eventi cardiaci e vascolari (infarto miocardico, ictus cerebrale, AOP, CLI), che colpisce le arterie di grande e medio calibro lungo tutto l'albero vascolare.

Tutti i pazienti affetti da CI devono ricevere un trattamento con aspirina (100-300 mg/die) o con altri antiaggreganti piastrinici^[47]. Tra questi, clopidogrel ha mostrato di ridurre il rischio relativo di ictus e di infarto miocardico del 28,3% rispetto ad aspirina^[48].

La disabilità associata alla claudicazione lieve consente solitamente una qualità di vita accettabile nella maggior parte dei pazienti e la sola correzione dei fattori di rischio è spesso in grado di migliorare la capacità deambulatoria. Qualora le esigenze di vita del paziente lo richiedano, gli interventi volti a ottenere un ulteriore incremento dell'autonomia di marcia, illustrati nei paragrafi che seguono, possono essere adottati anche in questa fase della malattia.

Follow-up

Il paziente con claudicazione lieve, con parametri anatomo-funzionali stabili dopo 2 con-

trolli successivi, deve essere rivalutato annualmente con ecocolor-Doppler e misurazione dell'ABI.

Per quanto riguarda l'esame periodico dei tronchi sopra-aortici e dell'aorta addominale, è consigliabile seguire le indicazioni previste per questi distretti, riportate sinotticamente nelle *Tabella 8 e 9*.

Se il quadro clinico è in evoluzione, con improvvisa riduzione della capacità di marcia, comparsa di cianosi e/o dolori a riposo, anche intermittenti, è consigliabile inviare il paziente a una consulenza specialistica, che dovrebbe essere effettuata mediante canali preferenziali entro 30 giorni al massimo. In caso di comparsa di dolori a riposo e/o di cianosi stabili, dal momento che si configura il quadro dell'ischemia cronica critica, la consulenza specialistica dovrebbe avere luogo entro 10 giorni.

Claudicazione moderata

La distinzione dello stadio 2° B di Fontaine in claudicazione moderata e claudicazione severa, suggerita dalla classificazione di Rutherford, rappresenta una delle principali innovazioni classificative suggerite dall'epidemiologia clinica.

La claudicazione moderata (Fontaine stadio 2° B; Rutherford grado I, categoria 2) *[Tabella 5]* deve essere sospettata nei pazienti con dolore crampiforme ai muscoli dell'arto inferiore (natica, coscia o gamba) durante la deambulazione, con un intervallo di marcia inferiore a 200 m, o salendo meno di due rampe di scale.

L'*outcome* sistemico non differisce da quello della claudicazione lieve; l'*outcome* locale è gravato da un rischio di evoluzione verso la claudicazione severa del 6-10% in 12-18 mesi. Le procedure diagnostiche sono quelle già indicate.

L'unica differenza riguarda la misura della capacità di marcia, che in questa fase è una raccomandazione di grado C, in previsione dell'esecuzione di un programma di allenamento fisico controllato.

Tabella 5. Claudicazione moderata

Claudicazione moderata o Fontaine stadio 2° B		Rutherford I/2	CODICE BIANCO (entro 6 mesi)
Quando sospettarla	<ul style="list-style-type: none"> • CI che insorge dopo un intervallo di marcia ≤ 200 m e che scompare con il riposo, con tempo di recupero > 2 minuti • Dolore al polpaccio nel salire meno di due rampe di scale 		
Epidemiologia	<ul style="list-style-type: none"> • Prevalenza 12-20% • Rischio di peggioramento verso la claudicazione severa nel: <ul style="list-style-type: none"> - 25% dei pazienti in 2-5 anni - 6-10% dei pazienti in 12-18 mesi • Marker di rischio CV globale (rischio a 5 anni): <ul style="list-style-type: none"> - eventi cardiovascolari non fatali (5%) - mortalità CV (30%) 		
Esami da richiedere	<ul style="list-style-type: none"> • Misura ABI • Ecocolor-Doppler degli arti inferiori per ricerca indicazioni a procedure endovascolari, con: <ul style="list-style-type: none"> - descrizione di sede ed estensione della stenosi e/o dell'ostruzione - valutazione dei circoli collaterali compensatori (test della femorale profonda) • Test del cammino (vedi testo) • Ecocolor-Doppler TSAo • Ecocolor-Doppler aorta addominale • Valutazione cardiologica per ricerca cardiopatia ischemica 		
Management	<p>Obiettivi: rallentare la progressione della malattia; prevenire eventi CV maggiori, fatali e non fatali; migliorare la capacità di marcia</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rallentare la progressione della malattia e prevenire eventi CV: <ul style="list-style-type: none"> - correzione dei fattori di rischio - farmaci anti-aterotrombotici (antiaggreganti piastrinici) • Miglioramento dell'autonomia di marcia: <ul style="list-style-type: none"> - consigliare un programma di attività fisica o eseguire un programma di training fisico controllato - farmaci per la claudicazione - procedure di rivascularizzazione endovascolare (previa valutazione del rapporto rischio/beneficio) 		
Follow-up	<ul style="list-style-type: none"> • Sorveglianza semestrale in caso di miglioramento dopo 2 controlli con parametri funzionali e strumentali stabili • Controllo TSAo e aorta addominale secondo le indicazioni specifiche (Tabelle 8 e 9) • Consulenza specialistica angiologica o angiochirurgica in caso di quadro clinico in evoluzione 		
			CODICE AZZURRO (entro 30 giorni)

ABI: indice pressorio caviglia-braccio; CI: claudicazione intermittente; CV: cardiovascolare; TSAo: tronchi sopra-aortici.

Management della claudicazione moderata

Il management della claudicazione moderata prevede le medesime indicazioni (correzione dei fattori di rischio e farmaci anti-aterotrombotici) fornite per la claudicazione lieve.

È altresì raccomandata una regolare attività fisica quotidiana (almeno 30 minuti al giorno) che, oltre a migliorare la capacità deambulatoria con effetto favorevole sulla qualità di vita del paziente, è probabilmente in grado di migliorare gli esiti della malattia sistemica.

Al trattamento anti-aterotrombotico vanno associati farmaci in grado di migliorare la capacità deambulatoria.

Negli ultimi 50 anni, molte molecole sono state proposte con questa finalità e alcune di esse hanno dominato la scena terapeutica della CI per lungo tempo^[49,50]. Allo stato attuale, solo alcuni di questi farmaci possiedono una documentazione scientifica adeguata ai nuovi criteri della medicina basata sull'evidenza.

Pentossifillina è in grado di migliorare la deformabilità eritrocitaria e di ridurre i livelli di fibrinogeno e l'aggregazione piastrinica. Il miglioramento dell'ACD nell'arco di 6 mesi di trattamento è circa del 20%, ma evidenzia una bassa rilevanza statistica^[51].

Naftidrofurile, inibitore del recettore della serotonina, migliora il metabolismo aerobico dei tessuti ipossici. Alcuni studi clinici riportano un significativo miglioramento della capacità di marcia e della qualità di vita; i risultati globali degli studi disponibili sono tuttavia contrastanti^[51,52].

Buflomedil, inibitore dei recettori α_1 - e α_2 -adrenergici, è dotato anche di attività calcioantagonista, che si manifesta riducendo la risposta vasocostrittrice arteriolare a vari stimoli^[49]. Due studi controllati, non recenti e con casistica relativamente esigua, hanno dimostrato con questa molecola un miglioramento significativo dell'ACD^[53].

Cilostazolo, inibitore della fosfodiesterasi di tipo III, è dotato di attività vasodilatatrice e antiaggregante piastrinica^[54]. Alcuni studi hanno dimostrato la sua efficacia nel migliorare in modo consistente ICD e ACD^[55,56]; l'esperienza clinica è tuttavia modesta perché il suo utilizzo è approvato soltanto in USA, Regno Unito, Giappone e Irlanda.

Propionil-L-carnitina (PLC) migliora la capacità di marcia nei pazienti con CI^[57], promuovendo la *clearance* dell'anomalo accumulo di acilcarnitina che si verifica nei soggetti con ridotta performance muscolare^[24].

Tale miglioramento è sostenuto da un meccanismo anaplerotico, cioè dalla capacità della molecola di fornire metaboliti intermedi utili

alle varie biosintesi, attraverso il quale PLC procura un'energia addizionale al muscolo ischemico^[58]. I muscoli dell'arto ischemico, infatti, mostrano una compromissione del metabolismo degli acidi grassi e della carnitina simile al danno metabolico miocardico che si riscontra nel deficit primario di carnitina^[59,60]; tale compromissione risulta correlata alla gravità dell'AOP^[61,62].

Diversi studi^[63,64] hanno mostrato che PLC, oltre a essere ben tollerata, induce un significativo aumento dell'ACD e un altrettanto significativo miglioramento della qualità di vita^[65]. Uno studio di farmacologia clinica condotto *in vivo* su un modello umano di ischemia-riperfusion ha dimostrato che PLC protegge i tessuti (vascolari e d'organo) dall'insulto ischemico^[66].

Training fisico

Il training fisico è universalmente riconosciuto come il metodo più efficace per migliorare la capacità di marcia del paziente con AOP e dovrebbe essere sempre associato al trattamento farmacologico precedentemente indicato.

Le sue utilità ed efficacia sono dimostrate da numerosi studi clinici di piccole dimensioni, spesso non randomizzati, e da alcune metanalisi^[67,68].

Molti studi hanno inoltre documentato un miglioramento della capacità fisica generale e del consumo di picco dell'ossigeno^[69,70], con riduzione, a parità di carico di lavoro, della frequenza cardiaca, della ventilazione e del consumo di ossigeno. I pazienti camminano di più, camminano meglio (maggiore velocità) e per tempi più lunghi^[71].

Il miglioramento della capacità di marcia è risultato indipendente dalla presenza di fattori di rischio associati, quali il fumo^[72], il diabete^[73] e altre patologie concomitanti.

Il training fisico controllato, cioè eseguito presso strutture *ad hoc* sotto il controllo di specialisti esperti, ha dimostrato di indurre risultati significativamente migliori rispetto a quelli che si potrebbero ottenere seguendo consigli scritti e/o verbali sull'opportunità di svolgere una regolare attività fisica^[74-76], sintetizzati dall'aforisma *stop smoking and keep walking*. Tuttavia,

poiché il training fisico consigliato è comunque più efficace rispetto all'assenza di esercizio^[72,73,77], considerando anche i non pochi problemi organizzativi che il training fisico controllato comporta, la strategia più opportuna sembra al momento essere quella di riservare il training controllato alla claudicazione moderata e severa, adottando il training consigliato nella claudicazione lieve. Recentemente è stato proposto un protocollo di training domiciliare personalizzato, tarato sulla soglia del dolore ischemico, che si colloca a metà tra il training consigliato e quello controllato^[78].

La somministrazione intravenosa di PLC alla dose di 600 mg/die, nel corso dei programmi di training fisico, sembra potenziarne l'efficacia, soprattutto nei pazienti con CI moderata e/o severa.

Follow-up

Il *follow-up* segue gli stessi criteri indicati a proposito della claudicazione lieve, con controlli

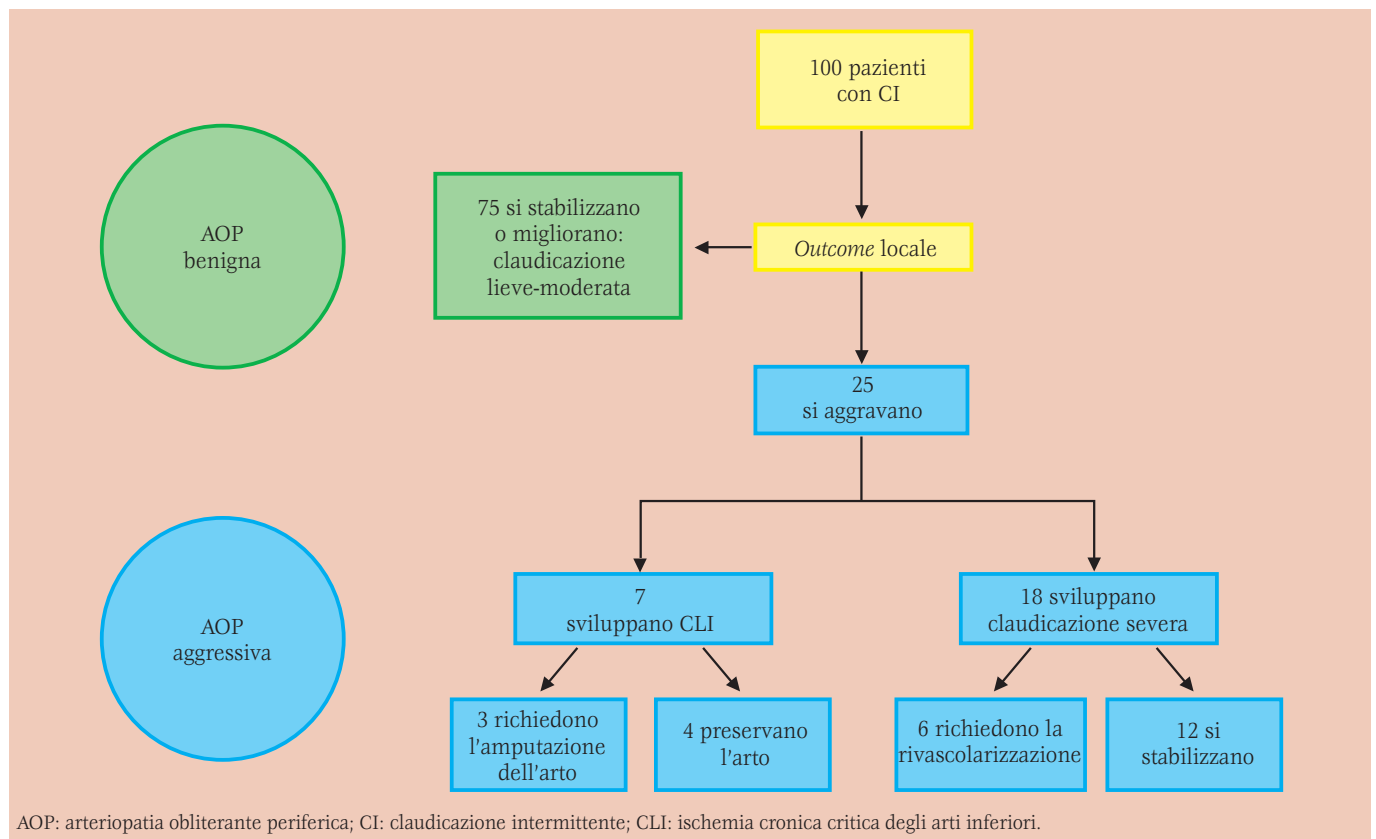
più ravvicinati e maggiore attenzione da parte del MMG nei confronti della possibile comparsa di sintomi indicativi di un quadro clinico in progressione.

Markers del rischio di progressione della malattia

La storia naturale della CI e l'epidemiologia clinica indicano che circa il 75% dei pazienti con claudicazione lieve e moderata è destinato a una stabilizzazione della malattia e che soltanto il 25% è destinato a un'evoluzione verso la claudicazione severa e la CLI.

È possibile definire due forme di AOP: la prima, relativamente benigna, è associata a handicap deambulatorio poco invalidante nella maggior parte dei pazienti, ma rappresenta un importante indicatore di rischio cardiovascolare sistemico, soprattutto coronarico; la seconda, al contrario, è alquanto aggressiva e destinata a un progressivo peggioramento (*Figura 2*). Sfortunatamente, a tutt'oggi non esiste il modo per riconoscere i pa-

Figura 2. AOP benigna e AOP aggressiva: decorso clinico.



zienti affetti da AOP aggressiva durante la fase di claudicazione.

Alcuni studi indicano che l'attivazione infiammatoria sia, a lungo termine, un fattore di rischio indipendente per la comparsa di eventi cardiovascolari^[21,79-82], ma sono necessarie ulteriori conferme.

Attualmente un rischio generico di AOP evolutiva può essere sospettato in caso di:

- presenza di ostruzioni multiple lungo l'albero arterioso;
- ABI inferiore a 0,5;
- presenza di diabete mellito;
- persistenza di fattori di rischio (soprattutto il fumo di sigaretta);
- iperomocisteinemia;
- trombofilia;
- aumento dei valori di proteina C-reattiva;
- scompenso cardiaco;
- insufficienza renale cronica;
- AOP con sintomi ingravescenti.

Claudicazione severa

La claudicazione severa (Fontaine stadio 2° B; Rutherford grado I, categoria 3) [Tabella 6] è definita dalla presenza di sintomi tipici di CI che insorgono durante la deambulazione, dopo un intervallo di marcia inferiore a 100 m o salendo meno di una rampa di scale.

La claudicazione severa è spesso definita nella pratica clinica corrente come claudicazione invalidante. Si tratta di un errore semantico da evitare per non incorrere in inappropriati orientamenti nel management del paziente.

Il concetto di claudicazione severa o ristretta, come alcuni autori usano definirla, indica una capacità di marcia molto ridotta ed è pertanto un dato oggettivo, che fa convenzionalmente riferimento a un'ACD inferiore a 100 m misurata con il 6MWT.

Il concetto di invalidità o claudicazione invalidante, al contrario, è di carattere soggettivo e viene analizzato nel paragrafo dedicato alla rivascolarizzazione.

Dal punto di vista epidemiologico, la claudicazione severa risulta associata a un tasso di

mortalità a 3 anni pari al 20%^[20,21] e a un rischio locale d'arto estremamente elevato, con il 40% dei pazienti che evolve in CLI in 6-18 mesi e il 35% che va incontro ad amputazione maggiore entro 24 mesi.

Le procedure diagnostiche da eseguire in questi pazienti comprendono l'ecocolor-Doppler estensivo e dettagliato delle arterie degli arti inferiori, il *treadmill test* e l'angiografia, oltre alla valutazione dei tronchi sopra-aortici, dell'aorta addominale e delle condizioni cardiache.

Il management di questi pazienti (accanto alla correzione dei fattori di rischio, alla terapia anti-aterotrombotica, al programma di training fisico controllato e alla somministrazione di farmaci per la claudicazione) deve considerare anche la possibilità di una rivascolarizzazione (tradizionale o endovascolare).

Considerate le difficoltà di ottenere in tempi ragionevolmente brevi tutte le informazioni necessarie per impostare un trattamento corretto, è opportuno che il MMG, piuttosto che richiedere i vari esami diagnostici, invii il paziente a una consulenza specialistica urgente (entro 30 giorni, codice azzurro).

Il *follow-up* di questi pazienti deve essere molto ravvicinato, con sorveglianza trimestrale, che può divenire semestrale in caso di miglioramento e dopo due controlli successivi nel corso dei quali vengano rilevati parametri clinici e funzionali stabili.

Rivascolarizzazione nei pazienti con CI

In relazione all'epidemiologia clinica precedentemente indicata, nella fase di claudicazione lieve l'intervento di rivascolarizzazione degli arti non è generalmente indicato. Nella fase di claudicazione moderata, a causa del rischio locale di evoluzione della malattia, l'opzione della rivascolarizzazione va presa in considerazione qualora il miglior trattamento medico (farmaci anti-aterotrombotici, training fisico e farmaci per la claudicazione) non abbia ottenuto il miglioramento o la stabilizzazione dell'AOP. Nella claudicazione severa, la ri-

Tabella 6. Claudicazione severa

Claudicazione severa o Fontaine stadio 2° B		Rutherford I/3	CODICE AZZURRO (entro 30 giorni)
<i>Quando sospettarla</i>		<ul style="list-style-type: none"> • CI che insorge dopo un intervallo di marcia < 100 m e che scompare con il riposo, con tempo di recupero > 2 minuti • Dolore al polpaccio nel salire meno di una rampa di scale 	
<i>Epidemiologia</i>		<ul style="list-style-type: none"> • Rischio CV globale: 20% di mortalità in 3 anni • Rischio locale dell'arto: <ul style="list-style-type: none"> - evoluzione in ischemia critica in 6-18 mesi (40%) - amputazione in 2 anni (35%) 	
<i>Esami da richiedere #</i>			
[Grado A]		<ul style="list-style-type: none"> • Misura ABI • Ecocolor-Doppler degli arti inferiori con: <ul style="list-style-type: none"> - descrizione di sede ed estensione della stenosi e/o dell'ostruzione - valutazione dei circoli collaterali compensatori (test della femorale profonda) • Angiografia: valutazione dell'indicazione a procedure di rivascularizzazione (tradizionali o endovascolari) 	
[Grado B/C]		<ul style="list-style-type: none"> • Test del cammino (vedi testo) 	
[Grado A]		<ul style="list-style-type: none"> • Ecocolor-Doppler TSAo 	
[Grado A]		<ul style="list-style-type: none"> • Ecocolor-Doppler aorta addominale 	
[Grado A]		<ul style="list-style-type: none"> • Valutazione cardiologica 	
<i>Management</i>			
[Grado A]		<ul style="list-style-type: none"> • Rivascularizzazione tradizionale o endovascolare (quadro angiografico favorevole) • Miglioramento dell'autonomia di marcia: <ul style="list-style-type: none"> - programma di training fisico controllato - farmaci per la claudicazione 	
[Grado A]		<ul style="list-style-type: none"> • Correzione dei fattori di rischio e dello stile di vita: <ul style="list-style-type: none"> - farmaci anti-aterotrombotici 	
[Grado C]			
[Grado A]			
<i>Follow-up</i>		<ul style="list-style-type: none"> • Sorveglianza trimestrale • Sorveglianza semestrale in caso di miglioramento dopo 2 controlli con parametri funzionali e strumentali stabili • Controllo TSAo e aorta addominale secondo le indicazioni specifiche (<i>Tabella 8 e 9</i>) • Consulenza specialistica in caso di quadro clinico in evoluzione 	CODICE VERDE (entro 10 giorni)
<p># Considerate le difficoltà per ottenere in tempi ragionevolmente brevi tutte le informazioni necessarie a un corretto trattamento, è consigliabile che il MMG, piuttosto che richiedere i vari esami diagnostici, invii il paziente a una consulenza specialistica entro 30 giorni.</p>			
Claudicazione severa a esordio improvviso			
Inviare immediatamente il paziente a un centro specialistico o al Pronto Soccorso.			CODICE GIALLO (Pronto Soccorso)
<p>ABI: indice pressorio caviglia-braccio; CI: claudicazione intermittente; CV: cardiovascolare; TSAo: tronchi sopra-aortici.</p>			

vascularizzazione è la prima opzione terapeutica da prendere in considerazione. Nel paragrafo precedente si è accennato al concetto di claudicazione invalidante, sottolineando la caratteristica soggettiva di tale definizione.

Un'ACD di 150 m può garantire una soddisfacente qualità di vita a un paziente di 70 anni, ma può essere invalidante per un cinquantenne, che ha esigenze di vita di relazione e professionale decisamente differenti. Gli studi

sulla qualità di vita del paziente con AOP lo dimostrano chiaramente.

Tale differente valutazione soggettiva della propria disabilità induce non di rado il paziente, soprattutto se giovane, a richiedere una procedura di rivascolarizzazione. In questi casi, il protocollo di Padova^[83] propone una specifica strategia decisionale schematizzata nella **Figura 3**.

La rivascolarizzazione viene effettuata in caso di claudicazione lieve o moderata, che colpisce soggetti relativamente giovani compromettendone significativamente la qualità di vita per esigenze lavorative o relazionali (pratica di sport, quali tennis, ciclismo ecc.), se le condizioni anatomiche sono favorevoli (blocchi singoli o sequenziali, interessanti l'aorta, le iliache e le femorali) e se il quadro ecografico e angiografico mostrano un buon *run-off* distale. È importante sottolineare che la sola richiesta del paziente non può essere l'unico criterio su cui basare la decisione, e che una precisa valutazione dei rischi connessi alla rivascolarizzazione deve essere sempre eseguita.

Al contrario, se è presente una malattia molto estesa, con scarso *run-off*, la procedura non è indicata, e il paziente deve essere convinto a seguire un adeguato programma di allena-

mento fisico e un trattamento farmacologico appropriato.

La rivascolarizzazione è indicata anche nel caso di sindrome di Leriche (anche se compensata da adeguato circolo collaterale e con quadro funzionale poco compromesso) se la trombosi aortica è prossima alle arterie renali o mostra, in controlli ravvicinati, una chiara tendenza all'accrescimento retrogrado (trombosi aortica ascendente).

Ischemia cronica critica

La diagnosi di CLI (**Tabella 7**) deve essere sospettata in presenza dei seguenti sintomi e segni:

- dolore a riposo agli arti inferiori prevalentemente notturno (Fontaine stadio 3°; Rutherford grado II, categoria 4), che dura da oltre 15 giorni e che richiede un trattamento analgesico;
- lesioni cutanee minime (Fontaine stadio 4°; Rutherford grado III, categoria 5);
- lesioni cutanee estese o gangrena (Fontaine stadio 4°; Rutherford grado III, categoria 6).

Questa è la definizione ufficiale, alla quale molti esperti concordano di aggiungere anche i sintomi tipici di claudicazione che insorgono dopo pochi passi.

Figura 3. Protocollo di Padova: strategia decisionale.

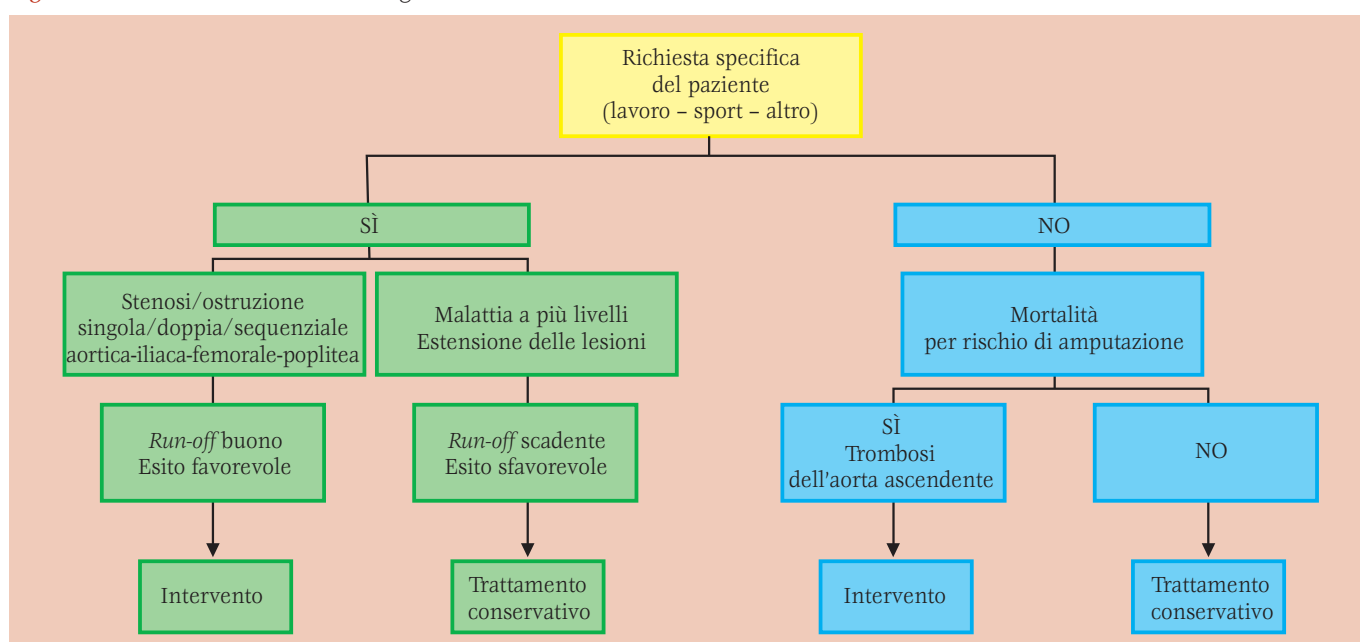


Tabella 7. Ischemia cronica critica

Ischemia cronica critica o Fontaine stadio 3° - 4°		CODICE VERDE (entro 10 giorni)
<i>Quando sospettarla</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Dolore ischemico a riposo agli arti inferiori (Rutherford II/4) che richiede un trattamento analgesico • Lesioni cutanee minime correlate con AOP (Rutherford III/5) • Lesioni cutanee estese o gangrena attribuibili ad AOP accertata (Rutherford III/6) • Claudicazione a pochi passi 	
<i>Epidemiologia</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Incidenza 450 casi/anno/milione di abitanti • Rischio relativo di amputazione: <ul style="list-style-type: none"> - pazienti non rivascolarizzati (50%) - pazienti rivascolarizzati (26%) • Rischio relativo di morte: <ul style="list-style-type: none"> - pazienti non rivascolarizzati (50%) - pazienti rivascolarizzati (18%) • Destino dei pazienti amputati: <ul style="list-style-type: none"> - autosufficienza (33%) - autosufficienza parziale (33%) - morte (33%) 	
<i>Esami da richiedere</i> [Grado A]	Nessuno Inviare il paziente a un centro ospedaliero di angiologia o chirurgia vascolare	
<i>Management</i> [Grado A] [Grado A] [Grado A] [Grado C] [Grado A]	<ul style="list-style-type: none"> • Rivascolarizzazione tradizionale o endovascolare • Trattamento farmacologico intensivo • Training fisico riabilitativo e terapia per la claudicazione • Farmaci per la claudicazione • Correzione dei fattori di rischio e farmaci anti-aterotrombotici 	
<i>Follow-up</i>	Esaurita la fase critica, i controlli devono essere più o meno ravvicinati in relazione alla stabilità clinica raggiunta: <ul style="list-style-type: none"> • quadro stabilizzato: procedure come per la claudicazione moderata • CLI persistente: controlli mensili e cicli ripetuti di trattamento farmacologico intensivo, valutando la possibilità di rivascolarizzazione 	

CLI: ischemia cronica critica degli arti inferiori.

Riunire sotto un'unica definizione gli stadi 3° e 4° di Fontaine e le relative categorie di Rutherford^[22,23,31] ha il pregio, come già ricordato, di focalizzare l'attenzione del MMG e dello specialista sulla gravità del quadro clinico associato a un rischio elevato di amputazione e di morte, criticità peraltro presenti anche nella claudicazione severa^[84].

L'incidenza annua della CLI in Europa è di circa 450 casi/milione di abitanti^[85]. Il rischio relativo di amputazione dell'arto raggiunge il 50% nei pazienti non rivascolarizzati e il 26%

in coloro che ricevono una procedura di rivascolarizzazione, mentre il rischio relativo di morte è rispettivamente del 50% e del 18%^[23,86]. D'altra parte, l'amputazione è gravata da una prognosi assai sfavorevole: infatti, 1/3 dei pazienti amputati muore entro un anno, 1/3 raggiunge un'autosufficienza parziale e solo 1/3 ottiene un'autosufficienza totale^[87]. Se la diagnosi di CLI è certa, il MMG deve inviare senza indugio il paziente presso un centro ospedaliero di angiologia o di chirurgia vascolare.

Per contro, se la diagnosi è incerta e il paziente non presenta particolari segni generali di gravità, è opportuno confermare l'ipotesi ischemica di dolori notturni o di lesioni cutanee. Nel paziente diabetico, per esempio, non è raro che occasionali ferite agli arti inferiori siano classificate come CLI. In questi casi il MMG potrà contattare il centro specialistico ospedaliero e richiedere una valutazione ambulatoriale con misura transcutanea della pressione parziale di ossigeno, esame internazionalmente accettato per accertare lo stato della perfusione microcircolatoria cutanea, molto utile per la stadiazione dell'ischemia cutanea, la predittività dell'*outcome* di salvataggio

d'arto e la scelta del livello di amputazione^[88,89]. Il management richiede innanzitutto un intervento di rivascolarizzazione tradizionale o endovascolare, seguito da un trattamento farmacologico volto a mantenere la pervietà dei by-pass. Il training fisico controllato, i farmaci per la claudicazione, i farmaci anti-aterotrombotici, la correzione dei fattori di rischio e le modificazioni dello stile di vita sono sempre indicati. Se il quadro angiografico è sfavorevole, è opportuno sottoporre il paziente a un *trattamento farmacologico intensivo*^[90] presso strutture ospedaliere dedicate esclusivamente al trattamento delle malattie vascolari, al fine di garantire le migliori possibilità di successo^[86].

Tabella 8. Appropriately dello studio dei tronchi sopra-aortici e periodicità dei controlli

Tronchi sopra-aortici: quadro clinico	
<ul style="list-style-type: none"> • TIA in crescendo (o subentranti): 2 o più episodi riferibili a TIA in 24 ore, o 3 episodi in 72 ore, con completa risoluzione dei sintomi tra un episodio e l'altro [Grado A] • Tumefazione laterocervicale pulsante [Grado C] • Sintomi suggestivi per TIA in territorio carotideo o vertebro-basilare, insorti da meno di 7 giorni [Grado A] 	CODICE GIALLO (Pronto Soccorso)
<ul style="list-style-type: none"> • Sintomi suggestivi per TIA e/o minor stroke, in territorio carotideo o vertebro-basilare, insorti da più di 7 giorni [Grado A] 	CODICE VERDE (entro 10 giorni)
<ul style="list-style-type: none"> • Soggetti asintomatici, candidati a interventi di chirurgia maggiore o coronarografia (check-list) [Grado C] • Soffio laterocervicale in pazienti con fattori di rischio • Sospetta sindrome da furto della succlavia 	CODICE AZZURRO (entro 30 giorni)
<ul style="list-style-type: none"> • Soggetti asintomatici o sintomatici, con sintomi insorti da più di 30 giorni [Grado C] <ul style="list-style-type: none"> - Età > 65 anni - Età < 65 anni con: <ul style="list-style-type: none"> - pregresso ictus, pregresso infarto miocardico, aterosclerosi in altri distretti (coronarie, arterie periferiche) - presenza di fattori di rischio (fumo, diabete, ipertensione, dislipidemia) - aneurisma dell'aorta addominale, occlusione vascolare retinica, terapia radiante al collo - soffi laterocervicali e/o sopraclavari 	CODICE BIANCO (entro 6 mesi)
Periodicità dei controlli [Grado C]	
Asintomatico età > 65 anni con fattori di rischio	Annuale
Asintomatico età > 65 anni senza fattori di rischio, con ecocolor-Doppler TSAo già negativo al controllo precedente	Quinquennale
Ispessimento medio-intimale	Biennale
Stenosi < 50%	Annuale
Stenosi ≥ 70%	Consulenza specialistica
Occlusione carotidea , con carotide controlaterale normale	Annuale o biennale
Occlusione carotidea , con carotide controlaterale con stenosi	Secondo il grado di stenosi
Placca a rischio (ipoecogena, disomogenea, a superficie irregolare)	Semestrale
Placca su carotide operata	Semestrale
TEA o stent carotideo	1° controllo entro 3 mesi; 2° controllo dopo 9 mesi; controlli successivi annuali
TEA: tromboendoarteriectomia; TIA: attacco ischemico transitorio (<i>transient ischemic attack</i>); TSAo: tronchi sopra-aortici.	

Tabella 9. Appropriatelyzza dello studio dell'aorta addominale e periodicità dei controlli

Aorta addominale: indicazioni all'ecocolor-Doppler	
<ul style="list-style-type: none"> • Quando non è possibile escludere clinicamente la presenza di AAA • Età > 50 anni con familiarità per AAA • Presenza di arteriopatia periferica o arteriopatia carotidea • Riscontro occasionale di calcificazioni aortiche • Età > 65 anni (uomini) • Età < 65 anni con fattori di rischio (fumo, diabete, ipertensione, dislipidemia) 	CODICE BIANCO (entro 6 mesi)
<ul style="list-style-type: none"> • Segnale Doppler iliaco indicativo per stenosi emodinamica a monte • Sindrome del dito blu 	CODICE AZZURRO (entro 30 giorni)
<ul style="list-style-type: none"> • Assenza non nota dei polsi femorali (sospetta trombosi aortica ascendente) • Massa addominale pulsante 	CODICE VERDE (entro 10 giorni)
In caso di accertamento di AAA, seguire le indicazioni del management o inviare il paziente a consulenza specialistica	CONSULENZA SPECIALISTICA
Dolore addominale in presenza di: <ul style="list-style-type: none"> • massa pulsante 	CODICE GIALLO
<ul style="list-style-type: none"> • AAA già noto 	CODICE ROSSO
Management e periodicità dei controlli	
Ø tra 30 e 39 mm	Sorveglianza annuale
Ø > 40 mm	Sorveglianza semestrale
Ø > 48 mm	Angio-TAC o angio-RM (intervento)
Ø con crescita accelerata: 10 mm/anno o 7 mm/6 mesi	Angio-TAC o angio-RM (intervento)
Pazienti asintomatici senza fattori di rischio ed ecocolor-Doppler negativo	<i>Follow-up non indicato</i>
Pazienti asintomatici con fattori di rischio ed ecocolor-Doppler negativo	Triennale
Rapporto Ø AAA / Ø aorta non aneurismatica > 2,0	Sorveglianza semestrale
Rapporto Ø AAA / Ø aorta non aneurismatica > 2,5	Angio-TAC o Angio-RM (intervento)
AAA: aneurisma dell'aorta addominale; RM: risonanza magnetica; TAC: tomografia assiale computerizzata; Ø: diametro.	

Bibliografia

1. Hiatt WR, Hoag S, Hamman RF. Effect of diagnostic criteria on the prevalence of peripheral arterial disease. The San Luis Valley Diabetes Study. *Circulation* 1995; 91: 1472-9
2. Jernes R, Gaardsting O, Hougaard Jensen K, et al. Fate in intermittent claudication. Outcome and risk factors. *BMJ* 1986; 293: 1137-40
3. Rosenbloom MS, Flanigan DP, Schuler JJ, et al. Risk factors affecting the natural history of intermittent claudication. *Arch Surg* 1988; 123: 867-70
4. O'Riordain DS, O'Donnell JA. Realistic expectations for the patient with intermittent claudication. *Br J Surg* 1991; 78: 861-3
5. Criqui MH, Langer RD, Fronek A, et al. Mortality over a period of 10 years in patients with peripheral arterial disease. *N Engl J Med* 1992; 326: 381-6
6. Brevetti G, Martone VD, Perna S, et al. Intermittent claudication and risk of cardiovascular events. *Angiology* 1998; 49: 843-8
7. Hirsch AT, Criqui MH, Treat-Jacobson D, et al. Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care. *JAMA* 2001; 286: 1317-24
8. Fontaine R, Kim M, Kieny R. Surgical treatment of peripheral circulation disorders. *Helv Chir Acta* 1954; 21: 499-533
9. Rutherford RB, Baker JD, Ernst C, et al. Recommended standards for reports dealing with lower limb extremity ischemia: revised version. *J Vasc Surg* 1997; 26 (Suppl. 3): 517-38
10. Wagner DD, Burger PC. Platelets in inflammation and thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 2131-7
11. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995; 92: 657-71
12. Arbustini E, Dal Bello B, Morbini P, et al. Plaque erosion is a major substrate for coronary thrombosis in acute myocardial infarction. *Heart* 1999; 82: 269-71
13. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature* 1993; 362: 801-9
14. Fuster V, Fallon JT, Badimon JJ, Nemerson Y. The unstable atherosclerotic plaque: clinical significance and therapeutic intervention. *Thromb Haemost* 1997; 78: 247-55
15. Fuster V, Badimon JJ, Chesebro JH. Atherothrombosis: mechanisms and clinical therapeutic approaches. *Vasc Med* 1998; 3: 231-9
16. Rauch U, Osende JI, Fuster V, et al. Thrombus formation on atherosclerotic plaques: pathogenesis and clinical consequences. *Ann Intern Med* 2001; 134: 224-38
17. Imparato AM, Kim GE, Davidson T, Crowley JG. Intermittent claudication: its natural course. *Surgery* 1975; 78: 795-9
18. Allister MC. The fate of patients with intermittent claudication managed non operatively. *Am J Surg* 1976; 132: 875-83
19. Cronenwett JL, Warner KG, Zelenock GB, et al. Intermittent claudication. Current results of non operative management. *Arch Surg* 1984; 119: 430-6
20. Wilson SE, Schwartz I, Williams RA, Owens MI. Occlusion of the superficial femoral artery: what happens without operation? *Am J Surg* 1980; 140: 112-8
21. Dormandy JA, Murray GD. The fate of the claudicant - a prospective study of 1969 claudicants. *Eur J Vasc Surg* 1991; 5: 131-3
22. Andreozzi GM, Martini R. The fate of the claudicant limb. *Eur Heart J* 2002; 4 (Suppl. B): B41-5
23. Dormandy JA, Stock G, editors. *Critical Leg Ischaemia, its Pathophysiology and Management*. Berlin-Heidelberg: Springer-Verlag, 1990
24. European Working Group on Critical Leg Ischaemia. Second European Consensus Document on Critical Leg Ischaemia. *Circulation* 1991; 84 (Suppl. 4): 1-26
25. TASC Document – Management of Peripheral Arterial Disease (TransAtlantic Inter-Society Consensus). *Int Angiol* 2000; 19 (Suppl. 1): 98
26. Brevetti G, Martone VD, Perna S, et al. Intermittent claudication and risk of cardiovascular events. *Angiology* 1998; 49: 843-8
27. Hiatt WR. Medical treatment of peripheral arterial disease and claudication. *N Engl J Med* 2001; 344: 1608-21
28. Osmundson PJ, Chesebro JH, O'Fallon WM, et al. A prospective study of peripheral occlusive arterial disease in diabetes. II. Vascular laboratory assessment. *Mayo Clin Proc* 1981; 56: 223-32
29. Apelqvist J, Castenfors J, Larsson J, et al. Prognostic value of systolic ankle and toe blood pressure levels in outcome of diabetic foot ulcer. *Diabetes Care* 1989; 12: 373-8
30. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996; 348: 1329-39
31. TASC Document – Management of Peripheral Arterial Disease (TransAtlantic Inter-Society Consensus). *Int Angiol* 2000; 19 (Suppl. 1): 1-304
32. Marek J, Mills JL, Harvich J, et al. Utility of routine carotid duplex screening in patients who have claudication. *J Vasc Surg* 1996; 24: 572-9
33. Pedrini L, Spartera C, Ponzio F, et al. Definition of the diagnostic-therapeutic procedures in chronic peripheral obstructive arteriopathy. Guidelines of the Italian Society of Angiology and Vascular diseases (SIAPAV). *Minerva Cardioangiol* 2000; 48 (Suppl. 9): 277-302
34. Mc Daniel MD, Cronenwett JL. Natural history of intermittent claudication. In: Porter JM, Taylor LM, editors. *Basic Data Underlying Clinical Decision Making in Vascular Surgery*. St Louis; Quality Medical Publishing 1994: 129-33
35. Hiatt WR, Hirsch AT, Regensteiner JG, Brass EP. Clinical Trials for Claudication. Assessment of exercise performance, functional status, and clinical end points. *Vascular Clinical Trialists*. *Circulation* 1995; 92: 614-21
36. Chaudhry H, Holland A, Dormandy J. Comparison of graded versus constant treadmill test protocols for quantifying intermittent claudication. *Vasc Med* 1997; 2: 93-7
37. Gardner AW, Skinner JS, Cantwell BW, Smith LK. Progressive vs single-staged treadmill tests for the evaluation of claudication. *Med Sci Sports Exerc* 1991; 23: 402-8
38. Cachovan M, Rogatti W, Woltering F, et al. Randomized reliability study evaluating constant-load and graded-exercise treadmill test for intermittent claudication. *Angiology* 1999; 50: 193-200
39. McDermott MM, Liu K, Guralnik JM, et al. Measurement of walking endurance and walking velocity with questionnaire: validation of the walking impairment questionnaire in men and women with peripheral arterial disease. *J Vasc Surg* 1998; 28: 1072-81
40. Regensteiner JG, Steiner JF, Panzer RJ, Hiatt WR. Evaluation

- of walking impairment by questionnaire in patients with peripheral arterial disease. *J Vasc Med Biol* 1990; 2: 142-56
41. Leng GC, Fowkes FG. The Edinburgh Claudication Questionnaire: an improved version of the WHO/Rose Questionnaire for use in epidemiological surveys. *J Clin Epidemiol* 1992; 45: 1101-9
 42. Bendermacher BL, Willigendael EM, Teijink JA, Prins MH. Medical management of peripheral arterial disease. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 1628-37
 43. European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 21: 1011-53
 44. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, et al.; National Heart, Lung and Blood Institute; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004; 110: 227-39
 45. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000; 342: 145-53
 46. Farmer JA, Gotto AM Jr. The Heart Protection Study: expanding the boundaries for high-risk coronary disease prevention. *Am J Cardiol* 2003; 92 (Suppl. 1A): 3-9i
 47. Ferguson JJ. The Physiology of Normal Platelet Function. In: Ferguson JJ, Chronos N, Harrington RA, editors. *Antiplatelet Therapy in Clinical Practice*. London: Martin Dunitz; 2000: 15-35
 48. Durand-Zaleski I, Bertrand M. The value of clopidogrel versus aspirin in reducing atherothrombotic events: the CAPRIE study. *Pharmacoeconomics* 2004; 22 (Suppl. 4): 19-27
 49. Andreozzi GM. Terapia medica delle ischemie croniche degli arti inferiori. In: Benedetti Valentini F, editor. *Chirurgia vascolare. Textbook della Società Italiana di Chirurgia Vascolare ed Endovascolare*. Torino: Minerva Medica, 2001
 50. Pagnan A, Lusiani L, Visonà A, Ferrari M. Terapia medica delle arteropatie obliteranti degli arti inferiori. In: Ferrari M (4a Ed): *Farmacologia Clinica cardiovascolare*. Padova: Piccin, 2000: 569-98
 51. Lindgarde F, Jelnes R, Bjorkman H, et al. Conservative drug treatment in patients with moderately severe chronic occlusive peripheral arterial disease. Scandinavian Study Group. *Circulation* 1989; 80 (Suppl. 6): 1549-56
 52. Spengel F, Clement D, Boccalon H, et al. Findings of the Naftidrofuryl in Quality of Life (NIQOL). European study program. *Int Angiol* 2002; 21: 20-7
 53. TASC Document - Management of Peripheral Arterial Disease (TransAtlantic Inter-Society Consensus). *Int Angiol* 2000; 19 (Suppl. 1): 93-101
 54. Okuda Y, Kimura Y, Yamashita K. Cilostazol. *Cardiovascular Drug Rev* 1993; 11: 451-65
 55. Dawson DL, Cutler BS, Meissner MH, Strandness DE Jr. Cilostazol has beneficial effects in treatment of intermittent claudication: results from a multicenter, randomized, prospective, double-blind trial. *Circulation* 1998; 98: 678-86
 56. Beebe HG, Dawson DL, Cutler BS, et al. A new pharmacological treatment for intermittent claudication: results of a randomized, multicenter trial. *Arch Intern Med* 1999; 159: 2041-50
 57. Brevetti G, Perna S, Sabba C, et al. Superiority of L-propionylcarnitine vs L-carnitine in improving walking capacity in patients with peripheral vascular disease: an acute, intravenous, double-blind, cross-over study. *Eur Heart J* 1992; 13: 251-5
 58. Tassani V, Cattapan F, Magnanimiti L, Peschechera A. Anaplerotic effect of propionyl carnitine in rat heart mitochondria. *Biochem Biophys Res Commun* 1994; 199: 949-53
 59. Angelini C, Lucke S, Cantarutti F. Carnitine deficiency of skeletal muscle: report of a treated case. *Neurology* 1976; 26: 633-7
 60. Engel AG. Possible causes and effects of carnitine deficiency in man. In: Frenkel RA, Mc Garry DJ, editors. *Carnitine Biosynthesis, Metabolism and Function*. New York: Academic Press Inc, 1980: 271-84
 61. Brevetti G, Angelini C, Rosa M, et al. Muscle carnitine deficiency in patients with severe peripheral vascular disease. *Circulation* 1991; 84: 1490-5
 62. Hiatt WR, Wolfel EE, Regensteiner JG, Brass EP. Skeletal muscle carnitine metabolism in patients with unilateral peripheral arterial disease. *J Appl Physiol* 1992; 73: 346-53
 63. Brevetti G, Perna S, Sabba C, et al. Propionyl-L-carnitine in intermittent claudication: double-blind, placebo-controlled, dose titration, multicenter study. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 1411-6
 64. Brevetti G, Diehm C, Lambert D. European multicenter study on propionyl-L-carnitine in intermittent claudication. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 1618-24
 65. Hiatt WR. Carnitine and peripheral arterial disease. *Ann N Y Acad Sci* 2004; 1033: 92-8
 66. Andreozzi GM, Martini R, Cordova R, D'Eri A. L-propionylcarnitine protects tissues from ischaemic injury in an "in vivo" human ischaemia-reperfusion model. *Clin Drug Invest* 2002; 22 (Suppl. 1): 16-21
 67. Girolami B, Bernardi E, Prins MH, et al. Treatment of intermittent claudication with physical training, smoking cessation, pentoxifylline, or nafronyl: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 1999; 159: 337-45
 68. Leng GC, Fowler B, Ernst E. Exercise for intermittent claudication (Cochrane review). In: *Cochrane Library*, 3, 2002. Oxford: Update Software
 69. Hiatt WR, Wolfel EE, Meier RH, Regensteiner JG. Superiority of treadmill walking exercise versus strength training for patients with peripheral arterial disease. Implications for the mechanism of the training response. *Circulation* 1994; 90: 1866-74
 70. Hiatt WR, Regensteiner JG, Hargarten ME, et al. Benefit of exercise conditioning for patients with peripheral arterial disease. *Circulation* 1990; 81: 602-609
 71. Andreozzi GM, Signorelli S, Tornetta D. The rehabilitation in angiology. In: Strano A, Novo S, editors. *Advances in Vascular Pathology*. Amsterdam: Elsevier, 1990: 591-7
 72. Gardner AW, Killewich LA, Montgomery PS, Katzel LI. Response to exercise rehabilitation in smoking and nonsmoking patients with intermittent claudication. *J Vasc Surg* 2004; 39: 531-8
 73. Ubels FL, Links TP, Sluiter WJ, et al. Walking training for intermittent claudication in diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22: 198-201

74. Regensteiner JG, Meyer TJ, Krupski WC, et al. Hospital vs home-based exercise rehabilitation for patients with peripheral arterial occlusive disease. *Angiology* 1997; 48: 291-300
75. Patterson RB, Pinto B, Marcus B, et al. Value of a supervised exercise program for the therapy of arterial claudication. *J Vasc Surg* 1997; 25: 312-9
76. Savage P, Ricci MA, Lynn M, et al. Effects of home versus supervised exercise for patients with intermittent claudication. *J Cardiopulm Rehabil* 2001; 21: 152-7
77. Ohta T, Sugimoto I, Takeuchi N, et al. Indications for and limitations of exercise training in patients with intermittent claudication. *Vasa* 2002; 31: 23-7
78. Manfredini F, Conconi F, Malagoni AM, et al. Training guided by pain threshold speed. Effects of a home-based program on claudication. *Int Angiol* 2004; 23: 379-87
79. Brevetti G, Martone VD, de Cristofaro T, et al. High levels of adhesion molecules as associated with impaired endothelium-dependent vasodilation in patients with peripheral arterial disease. *Thromb Haemost* 2001; 85: 63-6
80. Ridker PM, Bassuk SS, Toth PP. C-reactive protein and risk of cardiovascular disease: evidence and clinical application. *Curr Atheroscler Rep.* 2003 5: 341-9
81. Cao JJ, Thach C, Manolio TA, et al. C-reactive protein, carotid intima-media thickness, and incidence of ischemic stroke in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *Circulation* 2003; 108: 166-70
82. Cordova R, Martini R, D'Eri A, et al. Flogistic arterial activity or own inflammatory attitude: what acts on PAD evolution? *Int Angiol* 2003; 22 (Suppl. 1): 21-2
83. Deriu G, Andreozzi GM, Grego F, Martini R. Indicazione alla rivascularizzazione chirurgica, classica ed endovascolare, nel paziente con arteriopatia obliterante periferica. *Minerva Cardioangiol* 2001; 49 (Suppl. 1): 54-6
84. Andreozzi GM, Martini R, Cordova RM, et al. Could the severe claudication be classified in the critical leg ischaemia? *Minerva Cardioangiol* 2000; 48 (Suppl. 1): 26-8
85. Critical limb ischemia: management and outcome. Report of a national survey. The Vascular Surgical Society of Great Britain and Ireland. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1995; 10: 108-13
86. Dormandy JA, Thomas PRS. What is the natural history of a critically ischaemic patient with and without his leg? In: Greenhalgh RM, Jamieson CW, Nicolaides AN, editors. *Limb Salvage and Amputation for Vascular Disease*. Philadelphia: WB Saunders, 1988: 11-26
87. Treatment of limb threatening ischaemia with intravenous iloprost: a randomised double-blind placebo controlled study. U.K. Severe Limb Ischaemia Study Group. *Eur J Vasc Surg* 1991; 5: 511-6
88. Andreozzi GM. Flow dynamics and pathophysiological mechanisms of diseases of lower limbs arteries. In: Salmasi M, Strano A, editors. *Angiology in Practice*. London: Kluwer Ed, 1996: 251-70
89. Andreozzi GM. Dynamic measurement and functional assessment of TcpO2 and TcpCO2 in the peripheral arterial disease. *J Cardiovasc Diag Proc* 1996; 13 (Suppl. 2): 155-63
90. Martini R, Cordova R, Andreozzi GM on behalf of SIAPAV working Group on CLI. The intensive treatment of the unreconstructable critical limb ischaemia (CLI). *Int Angiol* 2003; 22 (Suppl. 1): 1-2