

Diagnosi e trattamento della malattia vascolare aterosclerotica

Parte I - Arteriopatia periferica

L'arteriopatia periferica (PAD) è un reperto comune di aterosclerosi generalizzata e si manifesta come ostruzione al flusso ematico, con ridotto apporto di ossigeno e nutrienti alla periferia. La prevalenza della PAD è correlata all'età e varia dal 2,5% fra 40 e 59 anni a circa il 20% dopo i 70 anni. In questa rassegna è sottolineato il ruolo della prevenzione primaria e secondaria sia per migliorare i sintomi della *claudicatio*, il quadro clinico tipico della PAD, sia per ridurre il rischio aterosclerotico totale.

Diagnosing and treating the atherosclerotic vascular disease

Part I - Peripheral arterial disease

Summary

Peripheral arterial disease (PAD) is a common sign of generalized atherosclerosis and occurs as a result of arterial blood flow obstruction that reduces oxygen and nutrients delivery to distal tissues. Prevalence of PAD increases with age, ranging from 2,5% in 40-59 years old patients and 20% in those aged 70 and older. In this article is outlined the role of both primary and secondary prevention sia to ameliorate the symptoms of *claudicatio intermittens*, the typical PAD clinical picture, sia and to reduce the global atherosclerotic risk.

Mondillo S, Zacà V. Diagnosing and treating the atherosclerotic vascular disease. Part I - Peripheral arterial disease. *Trends Med* 2004; 4(2):113-125.

© 2004 Pharma Project Group srl

Sergio Mondillo, Valerio Zacà

Unità Operativa Complessa di
Cardiologia
Università degli Studi di Siena

Key words:
vascular disease
atherosclerosis
claudicatio intermittens
peripheral arterial disease

✉ **Sergio Mondillo**
Unità Operativa Complessa di
Cardiologia
Università degli Studi di Siena
Viale Bracci 1
53100 Siena
Tel.: 0577/585379
e-mail: mondillo@unisi.it

Le malattie cardiovascolari (cardiovascular disease-CVD) rappresentano la principale causa di morte e di disabilità nei Paesi industrializzati, con un'incidenza che sta aumentando vertiginosamente anche nelle nazioni in via di sviluppo¹.

I dati relativi a quella che può essere definita come la più grave epidemia dell'ultimo secolo sono drammatici. Nei soli Stati Uniti d'America muoiono ogni giorno 2.600 persone per CVD, in media una morte ogni 34 secondi, ed a partire dai primi del Novecento soltanto la Spagna nel 1918 è riuscita a fare più vittime in un solo anno². Si stima che entro l'anno 2020 le CVD si sostituiranno alle malattie infettive come la più importante causa di morte e disabilità a livello planetario³.

La malattia vascolare ateroscle-

rotica, che comprende le malattie delle arterie coronariche (coronary artery disease-CAD), le malattie cerebrovascolari (stroke) e le malattie delle arterie periferiche (peripheral arterial disease-PAD), è responsabile della larga maggioranza di casi di CVD sia nei Paesi industrializzati che in quelli in via di sviluppo¹.

Fattori di rischio per le CVD e rischio cardiovascolare globale

La malattia aterosclerotica è a tutt'oggi ritenuta la principale responsabile delle CVD; grandi studi epidemiologici, a partire dal Framingham Heart Study⁴ hanno consentito il riconoscimento dei cosiddetti "fattori di rischio" cardiovascolare, e cioè di alcune variabili individuali as-

sociate ad un aumentato rischio di malattia. Ipertensione arteriosa, dislipidemia, obesità, fumo di sigaretta, diabete mellito, sesso maschile, familiarità per CVD, età avanzata, sono fattori di rischio "storici" e la maggioranza di queste variabili è modificabile attraverso interventi comportamentali o terapia farmacologica. Negli ultimi anni molti nuovi markers sono stati candidati al ruolo di fattori di rischio come potenziali predittori di malattia aterosclerotica e delle sue complicanze^{5,6}; ciò sulla base dell'osservazione clinica che una discreta percentuale di eventi cardiovascolari si verifica anche in individui che non presentano i tradizionali fattori di rischio.

Le nostre attuali conoscenze sulla fisiopatologia dell'aterosclerosi si sono evolute ben oltre il concetto di placca intesa come un deposito inerte di frammenti lipidici, attribuendo all'infiammazione un ruolo cruciale in ogni fase del processo aterosclerotico⁷. Studi clinici confermano una correlazione tra la presenza e/o l'aumento di markers flogistici circolanti ed un'aumentata suscettibilità di sviluppare malattie cardiovascolari aterosclerotiche. Tra i biomarkers infiammatori, la proteina C-reattiva (CRP), molecola ad attività infiammatoria ed immunologica, rappresenta ad oggi il più promettente marcatore per essere "promosso" a fattore di rischio e dunque per essere adottato come test di screening nella pratica clinica⁸.

Domande come: "Lei fuma?" o "E' diabetico?" e ancora "I suoi genitori soffrivano di malattie cardiovascolari?", sono elementi essenziali del nostro quotidiano approccio clinico-anamnestico al paziente, ma un atteggiamento ancor più appropriato è rap-

presentato dall'andare oltre il singolo fattore di rischio. Dati epidemiologici ricavati dal Framingham come da altri studi, hanno infatti chiaramente dimostrato che la presenza concomitante di più fattori di rischio aumenta in maniera più che additiva la probabilità di malattia. La determinazione del rischio cardiovascolare globale (RCVG) offre vantaggi indubbi rispetto al singolo fattore di rischio o dato di laboratorio, e la somministrazione e la compilazione delle carte del rischio favoriscono l'interazione tra medico e paziente e sensibilizzano maggiormente il paziente verso il proprio stato di salute. L'importanza della valutazione della globalità del rischio cardiovascolare emerge come messaggio molto chiaro dalle raccomandazioni di tutte le più recenti Linee Guida sulla prevenzione delle CVD dell'American Heart Association (AHA), dell'American College of Cardiology (ACC)⁹ e della European Society of Cardiology (ESC)¹⁰.

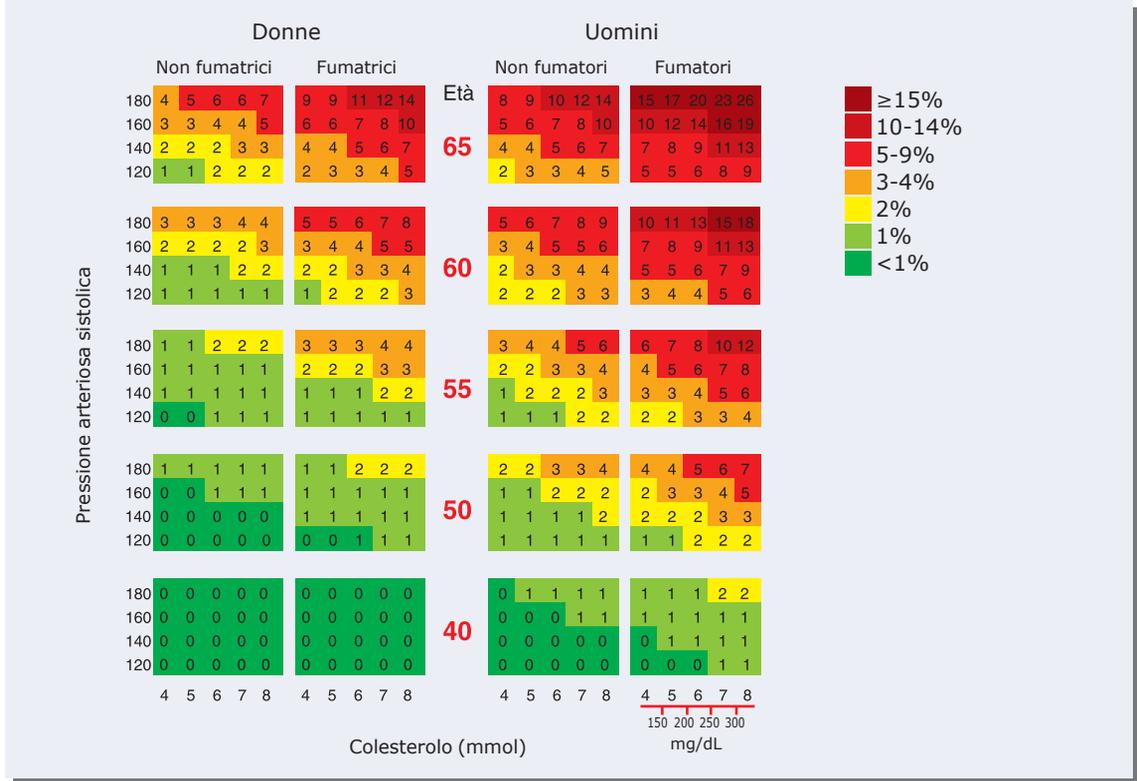
Proprio la ESC ha recentemente realizzato lo SCORE project (Systematic COronary Risk Evaluation), basato su una grande banca dati di studi prospettici europei (205.178 persone di cui 52.439 italiani), dal quale è derivata la SCORE risk chart, che esprime il rischio assoluto a 10 anni di sviluppare un evento cardiovascolare fatale con un cut-off di RCVG=5% (figura 1). Le Linee Guida europee 2003 per la prevenzione delle CVD prevedono come primo step l'utilizzo dello SCORE per definire il RCVG, quindi di promuovere salutari cambiamenti dello stile di vita (sospensione del fumo di sigaretta, maggiore attività fisica, dieta corretta) ed infine di considerare la necessità di abbassare i livelli pressori e

di colesterolemia, e di controllare la glicemia¹⁰. Diversamente da altre carte del rischio, basate sui dati Framingham o PROCAM, nello SCORE risk chart il diabete non è stato incluso come fattore di rischio. Ciò sulla base dell'osservazione che la malattia diabetica è assimilabile a pregressa malattia coronarica (CAD). Le carte o gli algoritmi per la stima del rischio cardiovascolare globale sono dunque strumenti che rivestono un ruolo fondamentale nell'ambito della prevenzione primaria. E' solo attraverso una globale e razionale valutazione dei tradizionali fattori di rischio, integrata ed arricchita dalla determinazione e quantificazione di alcuni di quelli emergenti (essenzialmente CRP), che possiamo ottimizzare l'approccio al rischio cardiovascolare globale del singolo individuo⁸.

L'arteriopatia periferica cronica (PAD)

L'arteriopatia periferica è una comune manifestazione dell'aterosclerosi sistemica, in cui si verifica una progressiva occlusione del lume delle arterie tributarie degli arti inferiori causata dalla presenza di una placca ateromasica. Le più comuni manifestazioni cliniche della PAD sono il dolore alla deambulazione, definito *claudicatio intermittens* (IC), ed il dolore a riposo, caratteristico della ischemia critica degli arti (critical limb ischemia-CLI). La IC si verifica quando la richiesta di ossigeno del muscolo scheletrico supera l'apporto di sangue ed è provocata dall'attivazione di recettori dolorifici stimolati dall'accumulo di lattato ed altri metaboliti. Quando l'afflusso di sangue non è in grado di soddisfare le richieste metaboliche del muscolo a

Figura 1. Determinazione del rischio cardiovascolare globale a 10 anni in una popolazione a basso rischio rilevata dai dati dello SCORE Project (Disponibile on-line sul sito <http://www.escardio.org>).



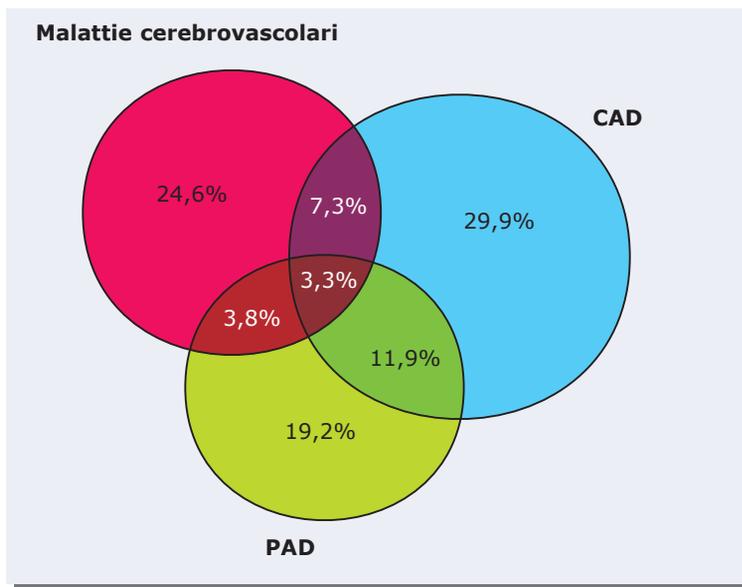
riposo, si manifesta il dolore tipico della CLI. Si stima che il 12% della popolazione adulta degli USA, circa 8-10 milioni di persone, sia affetta da PAD nella propria vita^{11,12}. La prevalenza della PAD aumenta proporzionalmente con l'età: può essere valutata attorno al 2,5% tra i 40 ed i 59 anni, al 8,3% tra i 60 ed i 69 anni ed al 18,8% tra i 70 ed i 79 anni, con un rapporto uomo donna che tende all'unità nell'età avanzata^{13,14}. Più della metà dei pazienti affetti da PAD di età superiore ai 55 anni rimane asintomatica¹⁴; in un recente studio Hirsch *et al.* hanno osservato i classici sintomi di *claudicatio intermittens* (IC) nel 9% di pazienti su una popolazione di 726 individui con PAD documentata¹⁵. Criqui e collaboratori riportano una prevalenza di IC nella popolazione generale che si attesta, per fasce di età comprese

tra i 45 ed i 79 anni, tra il 2,2 ed il 5,8%¹¹. La più importante implicazione della PAD in termini di morbidità e mortalità, è che la presenza e l'entità di questa patologia rappresenta un marker del coinvolgimento, da parte del processo aterosclerotico, anche di altri territori vascolari¹⁶⁻¹⁸. Nei pazienti con PAD, la prevalenza di malattia delle arterie coronarie varia dal 20% al 60% quando la diagnosi è basata sulla storia clinica, sull'esame fisico o sui segni elettrocardiografici, ma arriva al 90% nei pazienti sottoposti a coronarografia¹⁷. Questo sottolinea il fatto che PAD, CAD e stroke sono tutte inevitabili manifestazioni dello stesso processo fisiopatologico: l'aterosclerosi. La frequente coesistenza di PAD e di malattia dei distretti coronarico e carotideo è stata

dettagliatamente documentata nello studio Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events (CAPRIE)¹⁹; questi dati sono riassunti in figura 2. I pazienti con arteriopatia degli arti inferiori hanno una morbidità e mortalità sensibilmente aumentate rispetto ai controlli sani: il tasso di mortalità per cause cardiovascolari, corretto per l'età, in pazienti con IC, è di 3 volte superiore rispetto alla popolazione generale^{20,21}. La storia naturale della PAD deve quindi essere considerata

L'arteriopatia periferica cronica costituisce un predittore molto attendibile di aterosclerosi diffusa ad altri territori vascolari (coronarie, carotidi ed aorta addominale).

Figura 2. Frequenza di malattie vascolari aterosclerotiche sintomatiche e loro sovrapposizione registrati nello studio CAPRIE¹⁹.



in una duplice chiave di lettura, con attenzione rivolta sia alla progressione di malattia a livello regionale degli arti inferiori, sia soprattutto alle manifestazioni di aterosclerosi sistemica. Infatti dai dati disponibili in letteratura emerge che nei pazienti con IC il rischio di amputazione è oscurato dal rischio di eventi cardiovascolari maggiori²² (figura 3). La perdita dell'arto è un evento piuttosto raro nei pazienti con IC, con una probabilità di amputazione maggiore a 5 anni del 2%²³; questa evenienza è più comune nei pazienti con CLI (12% a 3 mesi)²⁴.

La prognosi a lungo termine dei pazienti con PAD deve essere invece considerata nel contesto della coesistente malattia aterosclerotica generalizzata poiché in questi pazienti, anche se asintomatici, la sopravvivenza a lungo termine è fortemente ridotta in conseguenza delle complicanze aterosclerotiche nei letti coronarico e cerebrovascolare²⁰. Il tasso di mortalità risulta drammaticamente più alto nei pazienti sintomatici e tanto maggiore

quanto più grave è lo stadio di malattia. Tuttavia la causa di morte è raramente il risultato della malattia degli arti inferiori: circa il 55-60% dei pazienti muore per complicanze correlate a CAD, il 10% per stroke ed un 25% muore per cause non cardiovascolari^{17,20,23,25}.

Nonostante l'alta prevalenza della PAD nella popolazione generale e la sua forte associa-

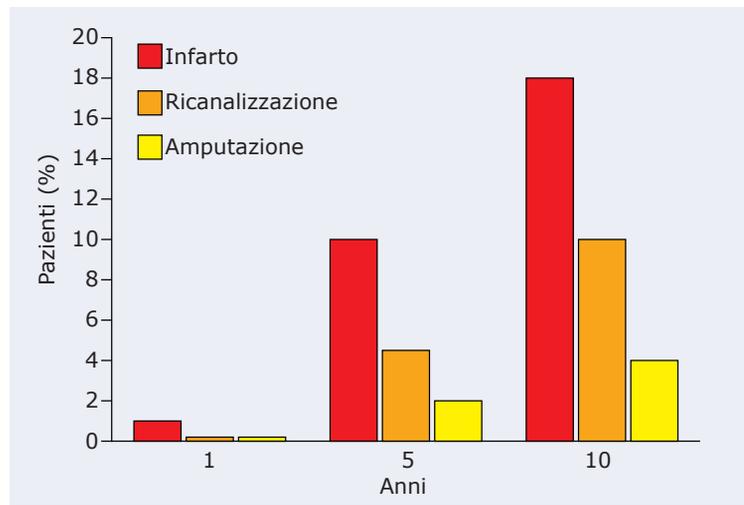
zione con morbilità e mortalità cardiovascolare, questa patologia è sottodiagnosticata e sottotrattata se si considera che secondo dati dell'AHA²:

- La PAD colpisce circa 10 milioni di persone nei soli USA;
- Meno del 50% dei soggetti è sintomatico (circa 5 milioni);
- Tra questi la diagnosi di PAD è posta in circa la metà (circa 2,5 milioni);
- Di questi 2,5 milioni di pazienti solo 2 milioni (20% del totale) sono trattati.

PAD: diagnosticare Storia clinica ed esame fisico

In un recente studio è stato osservato che mentre l'auscultazione cardiaca e toracica vengono effettuate pressoché in tutti i pazienti durante una normale visita medica, soltanto nel 60% dei pazienti si procede alla palpazione del polso dorsale del piede e nel 8% al calcolo del rapporto caviglia-braccio (ankle-brachial index; ABI)²⁶. Come rovescio della medaglia, anche lo screening indiscriminato per la PAD nella popolazione genera-

Figura 3. Complicanze vascolari maggiori (infarto, amputazioni e ricanalizzazione) in pazienti con diagnosi di *claudicatio*. (Dati da Mondillo et al 2003⁵¹).



le si è rilevato un intervento con un basso rapporto costo-beneficio²⁷. Ma allora in quali casi dobbiamo sospettare una PAD?

1. nell'asintomatico che presenta molti fattori di rischio, e soprattutto nel soggetto di età superiore a 50 anni se fumatore, iperteso e/o diabetico, nonché su tutta la popolazione sopra i 70 anni²⁸, cioè in persone con un alto RCVG¹⁰ (RCVG $\geq 5\%$ se utilizziamo la SCORE risk chart in cui il paziente diabetico è automaticamente considerato ad alto rischio);
2. nel soggetto che riferisce dolore alle gambe provocato dall'esercizio e/o per sforzi minimi, nel soggetto con malattia coronarica, cerebrovascolare o delle arterie renali nota.

Il primo passo nell'approccio al paziente con sospetta PAD è un'anamnesi accurata, mirata alla ricerca dei classici sintomi di PAD^{14,18}. Il sintomo più comune, come detto, è la *claudicatio intermittens*, definita come un dolore provocato dalla deambulazione ad una o ad entrambe le gambe, localizzato principalmente ai polpacci, che recede con il riposo²⁹. Altri sintomi suggestivi di PAD sono parestesie, formicolii, prurito, senso di debolezza alle gambe ed in casi severi un intenso bruciore e dolore a riposo localizzato ai piedi o alle dita. In genere una storia raccolta con attenzione, aiuta nella diagnostica differenziale tra IC ed altre cause non-vascolari di dolore all'esercizio come artriti o miositi. Particolare attenzione va posta nel distinguere la IC dalla pseudoclaudicatio neurogena, condizione in cui per effetto della compressione di radici nervose si osserva la comparsa di dolore alle cosce,

alle gambe, ai polpacci ed ai piedi durante la deambulazione, anche dopo brevi distanze e persino a riposo. Nel caso della IC la distanza richiesta per indurre i sintomi è riproducibile perché il dolore inizia dopo una distanza ed una ripidezza definite e recede sempre dopo alcuni minuti di riposo²³. L'anamnesi può fornire indizi preziosi anche sulla possibile localizzazione dell'occlusione arteriosa, dal momento che le sensazioni dolorose interessano i gruppi muscolari immediatamente distali rispetto alla stenosi vasale. Ad esempio, un dolore al polpaccio è caratteristico di una lesione a carico dell'arteria femorale superficiale, mentre un'occlusione aorto-iliaca generalmente induce sintomi a livello dell'anca, della coscia o della natica. La diagnosi di PAD può essere insidiosa non solo nell'asintomatico ma anche nel paziente con IC poiché il classico sintomo doloroso può non essere riferito o può essere considerato, specialmente dal soggetto anziano, un normale segno dell'età avanzata e confuso con artrite o con un semplice indolenzimento muscolare.

Un esame fisico completo rappresenta, quindi, il secondo momento fondamentale nella diagnosi di PAD^{14,23}. Gli arti inferiori devono essere ispezionati per la ricerca di ulcere, gangre-

na, edemi ed atrofia cutanea. Devono inoltre essere ricercati anche i segni meno eclatanti di PAD, come ispessimenti ungueali, aree con assenza di crescita della peluria, cute secca, poco traspirante e fredda. Un'attenta palpazione dei polsi e l'auscultazione di eventuali soffi possono aiutare nel determinare la sede e/o la severità della malattia occlusiva, soprattutto quando queste informazioni correlano con la sede del dolore. I polsi femorale, popliteo, tibiale posteriore e dorsale del piede devono sempre essere palpati (e descritti come assente, marcatamente iposfigmico, iposfigmico o presente), confrontando ogni polso con il corrispondente controlaterale e con il radiale. L'occlusione dell'arteria femorale superficiale, la lesione più comune nella IC, è suggerita dalla presenza di un polso femorale normale e l'assenza dei polsi distali; altre combinazioni di polsi ed il riscontro di soffi rivelano malattie in altre sedi. I reperti palpatori ed auscultatori possono essere falsati nel paziente molto anziano e nel diabetico, in cui comunemente le pareti vasali estesamente calcifiche possono divenire incomprimibili. In base al rilievo clinico i pazienti con PAD sono stati classicamente distinti in stadi, secondo la classificazione di Fontaine (tabella 1).

Tabella 1. Stadiazione clinica dell'arteriopatia periferica secondo Fontaine.

Stadio	Sintomi
I	Asintomatico
II	<i>Claudicatio intermittens</i>
IIa	Dolore per distanze > 200 m
IIb	Dolore per distanze < 200 m
III	Dolore per sforzi minimi, a riposo o notturno
IV	Necrosi tissutale, gangrena

Limiti della storia clinica e dell'esame fisico

In un classico studio su sensibilità, specificità e valore predittivo della storia clinica e dell'esame fisico nella diagnosi di PAD, è stato osservato che la maggior parte di pazienti nelle fasi iniziali di malattia è asintomatica e che il reperto clinico di un anormale polso femorale, sebbene molto specifico (95%-99%), è poco sensibile ($\geq 20\%$)³⁰.

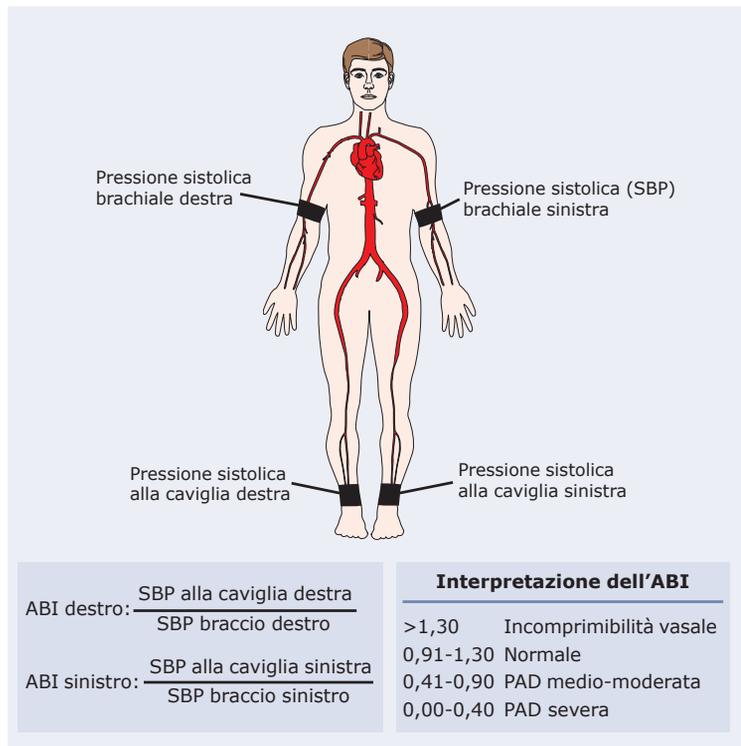
La diagnosi di PAD può però essere posta anche nell'asintomatico con metodiche diagnostiche non invasive, tra cui la più semplice ed affidabile è il calcolo dell'indice caviglia-braccio (ankle-brachial index-ABI), valore che correla bene con il grado angiografico e con i sintomi funzionali di malattia^{31,32}. La diagnosi definitiva di PAD può essere posta con l'integrazione dei dati anamnestici e clinici, con esami strumentali non invasivi e, dove necessario, con metodiche invasive.

Diagnostica strumentale non-invasiva ed invasiva

Ankle-brachial index

In un sistema circolatorio normale, la pressione sanguigna sistolica (systolic blood pressure-SBP) è aumentata a livello degli arti inferiori, cosicché la SBP rilevata alla caviglia è leggermente superiore o uguale alla SBP brachiale. L'ABI ricavato dal rapporto SBP caviglia/SBP braccio si considera normale se compreso tra 0,9-1,30, indicativo di PAD medio-moderata tra 0,41-0,90, indicativo di PAD severa tra 0,00-0,40; se l'ABI risulta $>1,30$ è suggestivo di incomprimibilità vasale³¹ (figura 4). Minore è il valore dell'ABI maggiore è la severità di malattia (figura 5) ed il rischio di eventi cardiovascolari^{31,32}; i pazienti

Figura 4. Valutazione dell'ankle-brachial index.



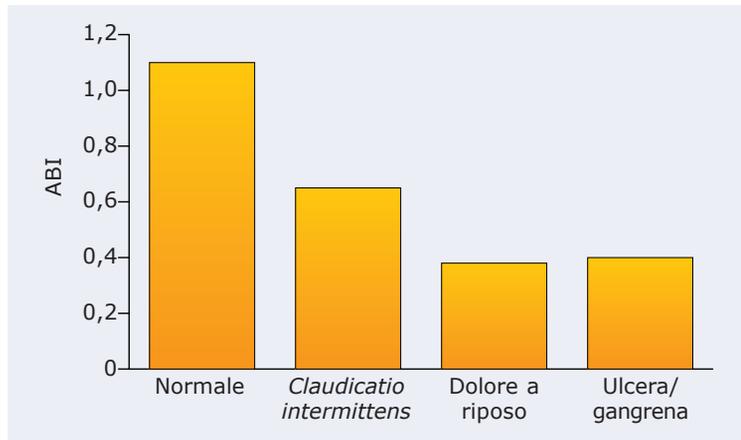
con CLI (la più grave manifestazione di malattia), che presentano l'ABI più basso, hanno una mortalità ad un anno del 25%²⁰.

Test da sforzo al Treadmill

Questo test può essere estremamente utile nei pazienti che riferiscono sintomi di IC ma che hanno un ABI normale e nessuna alterazione dei polsi a ri-

poso; in questi soggetti l'esercizio può rivelare stenosi emodinamicamente significative che costituiscono un serio ostacolo all'afflusso di sangue sotto sforzo e che si traducono in una netta diminuzione dell'ABI post-test. Inoltre se l'esercizio causa dolore ma non modificazioni dell'ABI, la PAD può essere esclusa come responsabile dei sintomi¹⁸.

Figura 5. Correlazione fra ABI e manifestazioni cliniche della malattia.



Analisi Doppler delle pressioni segmentali e registrazione pletismografica del volume dei polsi

Tali misure, ottenute a vari livelli dell'albero arterioso degli arti inferiori, sono metodiche più raffinate ed utili per meglio caratterizzare la presenza e la gravità della PAD. L'utilizzo di una sonda pletismografica per misurare le pressioni alle dita del paziente, è dirimente in pazienti con valori pressori agli arti falsamente elevati o con arterie incomprimibili, perché le arterie digitali sono risparmiate dai processi di sclerosi e calcinosi parietale.

Diagnostica ultrasonografica duplex

L'ultrasonografia duplex costituisce un valido strumento di caratterizzazione dell'anatomia e funzionalità dei vasi arteriosi, ma può essere applicata solo a segmenti definiti dell'albero vasale e difficilmente all'intera rete arteriosa dell'arto inferiore. Lo standard di riferimento nella diagnostica delle PAD resta l'arteriografia, in genere riservata a pazienti candidati a rivascolarizzazione sia percutanea che chirurgica, in cui è richiesta una precisa caratterizzazione della morfologia e della distribuzione delle lesioni.

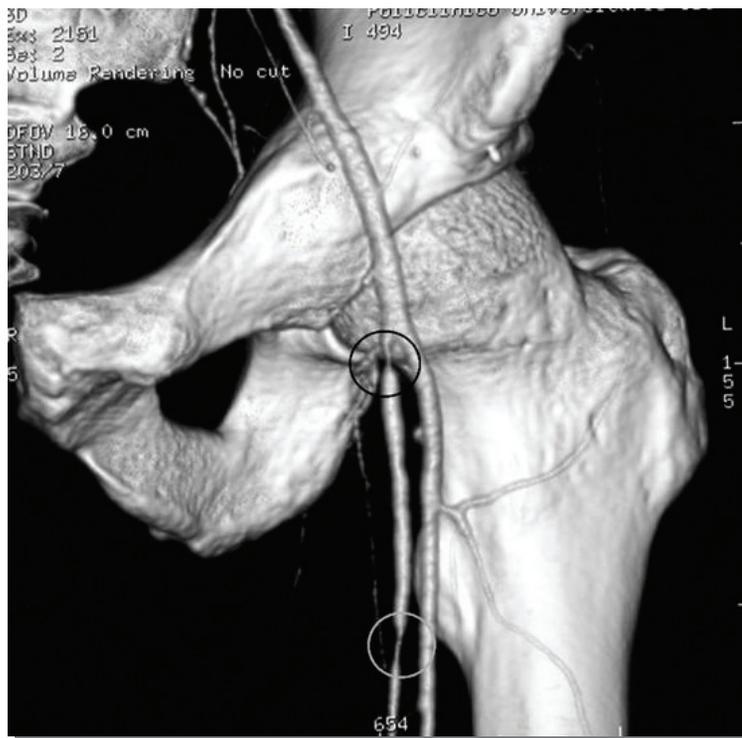
Angio-TAC ed angio-RMN

Negli ultimi anni la angio-TAC spirale (figura 6), e soprattutto l'angio-RMN hanno raggiunto standard qualitativi tali da poter ambire in un prossimo futuro a sostituirsi allo studio angiografico^{14,22,23,31,33}.

Diagnostica di laboratorio e test di funzionalità endoteliale

La disfunzione endoteliale e l'infiammazione giocano un ruolo

Figura 6. Immagine di doppia stenosi dell'arteria femorale superficiale sinistra all'angio-TAC spirale.



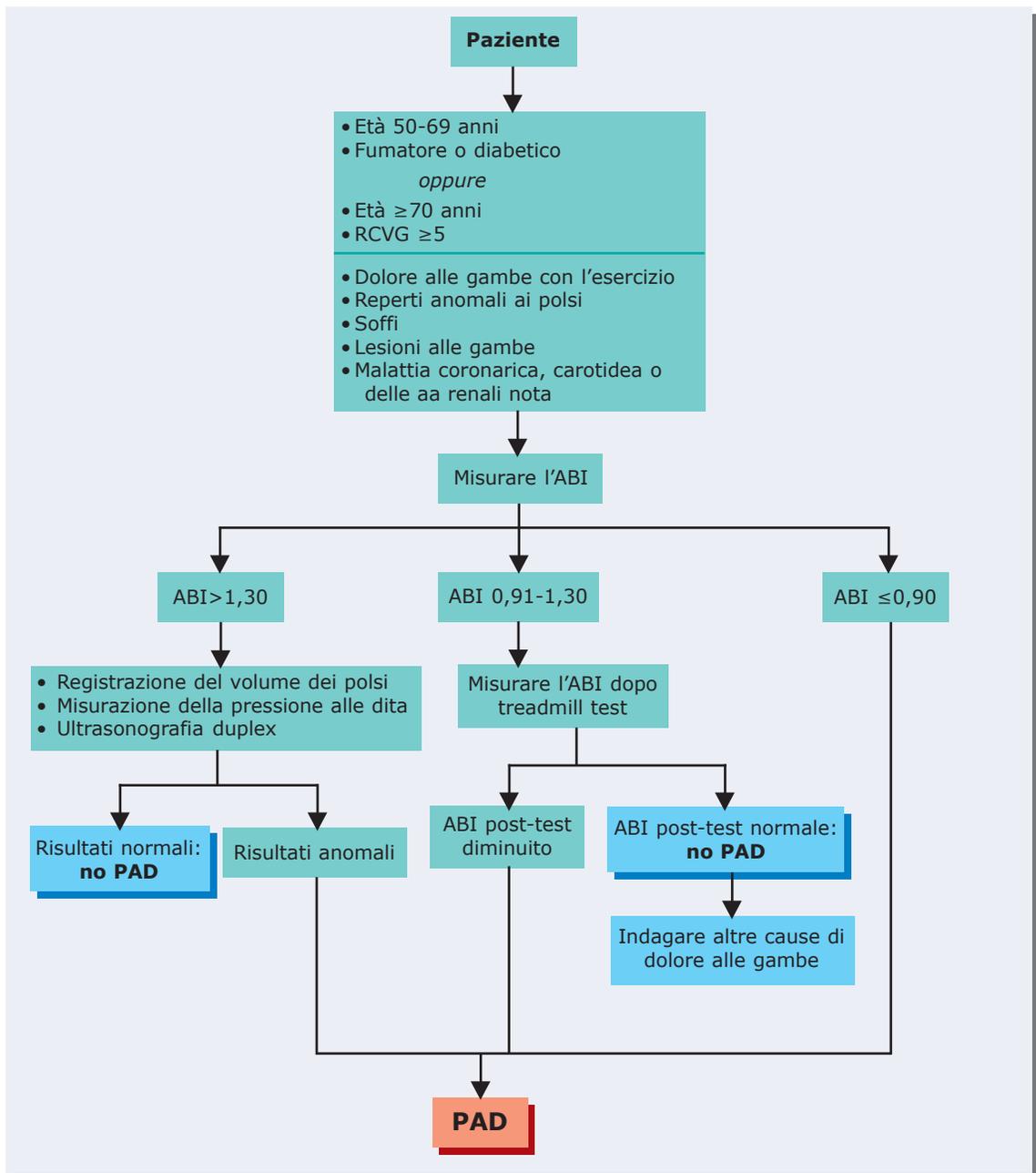
fondamentale nello sviluppo, progressione e manifestazioni cliniche dell'aterosclerosi^{7,34}. È interessante notare come un sempre maggior numero di lavori sottolinei l'importanza della determinazione dello "status" infiammatorio e del grado di disfunzionalità endoteliale nel paziente con PAD in relazione alle capacità funzionali ed alla prognosi^{5,8,35,36}. Il dosaggio degli indici flogistici e la valutazione della flow-mediated dilation (FMD) rappresentano un valore aggiunto alla diagnosi e stratificazione prognostica del paziente con PAD (figura 7).

Trattamento

Principi generali, obiettivi e valutazione del trattamento

Le evidenze epidemiologiche dimostrano che il rischio più grave nei pazienti con PAD non

è tanto la perdita dell'arto, quanto la possibilità di sviluppare complicanze cardiovascolari severe o fatali^{20,21}. Obiettivo primario del trattamento della PAD, sia nell'asintomatico che nel sintomatico, è dunque la riduzione della progressione della malattia aterosclerotica generalizzata e la prevenzione di eventi ischemici nei distretti circolatori periferico, coronarico e cerebrovascolare^{23,24}. Questo scopo si realizza essenzialmente con la modificazione aggressiva dei fattori di rischio per l'aterosclerosi, comuni a tutte le proteiformi manifestazioni di malattia, PAD, CAD e stroke, e con la terapia antiaggregante piastrinica. Momento peculiare della terapia della PAD è anche l'intervento sintomatologico. Nei pazienti con IC ci proponiamo di risolvere i sintomi indotti dall'esercizio, di aumentare la capacità di deambulazione

Figura 7. Algoritmo diagnostico in paziente con segni di *claudicatio*.

e di migliorare la qualità della vita (quality of life-QoL); questi obiettivi sono comuni nei pazienti con CLI, in cui è importante risolvere anche il dolore a riposo, ottenere la cicatrizzazione delle ulcere ischemiche e prevenire la perdita dell'arto³¹. La valutazione della QoL si ottiene somministrando al paziente appositi questionari

(come i classici SF-36 o lo Walking Impairment Questionnaire-WIQ³⁷). I dati relativi alla QoL percepita dal paziente servono a monitorizzare il successo o l'insuccesso della strategia terapeutica ed a personalizzare il nostro intervento in base alle caratteristiche di malattia peculiari del singolo individuo.

Modificazione dei fattori di rischio e terapia antiaggregante

Età avanzata, fumo di sigaretta e diabete mellito sono i principali fattori di rischio per PAD; a questi si aggiungono altri fattori importanti come iperlipidemia, ipertensione ed iperomocisteinemia^{5,28}. A causa della presenza di questi fattori di rischio

e della natura sistemica dell'aterosclerosi con un alto rischio di eventi ischemici, il paziente con PAD dovrebbe essere considerato il candidato ideale ad interventi di prevenzione secondaria. Ciononostante i pazienti con arteriopatia degli arti inferiori sono sottotrattati soprattutto con farmaci ipolipemizzanti o antiaggreganti se paragonati ai soggetti con CAD^{31,38,39}.

La modificazione aggressiva dei fattori di rischio si deve realizzare secondo le indicazioni tratte dalle Linee Guida sulla prevenzione delle CVD suggerite dall'AHA/ACC⁹ e dell'ESC¹⁰, tenendo conto che la popolazione con PAD deve, per sé, essere considerata ad alto rischio perché con malattia già dimostrata. Il cambiamento del proprio stile di vita a favore di abitudini più salutari e, dove necessario, l'utilizzo di farmaci antipertensivi⁴⁰, ipolipemizzanti⁴¹ ed antidiabetici⁴² hanno come scopo gli obiettivi riassunti nella tabella 2.

Gli ACE-inibitori possono essere considerati gli agenti ideali per il controllo dell'ipertensione nei pazienti con PAD in virtù del loro effetto protettivo cardiovascolare; nello studio HOPE è stato dimostrato che l'uso di ramipril 10 mg/die nei pazienti ipertesi con PAD può conferire protezione contro gli eventi cardiovascolari indipendentemente dalla riduzione della pressione arteriosa⁴³.

Numerosi studi evidenziano che, nonostante sia gravata da elevati tassi di mortalità e morbilità, l'arteriopatia periferica è sottotrattata, per frequenza ed aggressività, rispetto alla coronaropatia.

Tabella 2. Obiettivi del trattamento nel paziente con diagnosi di arteriopatia periferica.

Fattore di rischio	Obiettivo del trattamento
Fumo di sigaretta	Smettere di fumare
Ipertensione	P.A. < 130/85 mmHg
Diabete mellito	Emoglobina glicata < 7%
Dislipidemia	LDL < 100 mg/dL Trigliceridi < 150 mg/dL

Anche gli inibitori della HMG-CoA reduttasi (statine) hanno un marcato effetto protettivo cardiovascolare determinando, tra l'altro, la stabilizzazione della lesione aterosclerotica ed il miglioramento della funzione endoteliale; in quest'ottica molte evidenze suggeriscono come la simvastatina alla dose di 40 mg/die debba rappresentare il farmaco di scelta per il trattamento della dislipidemia nel paziente con PAD^{44,45}.

Lo studio Antiplatelet Trialists' Collaboration ha dimostrato che in pazienti con malattia cardiovascolare, la terapia antiaggregante prolungata (almeno per un mese) riduce il rischio di infarto miocardico non-fatale, stroke ischemico e morte per cause vascolari⁴⁶. I dati attualmente disponibili suggeriscono che il farmaco di scelta nel paziente con PAD è l'acido acetilsalicilico (ASA) alla dose di 81-325 mg/die; alternativamente il clopidogrel 75 mg/die può essere utile in caso di intolleranza all'ASA, così come la ticlopidina^{19,31,47}.

Terapia non farmacologica della claudicatio intermittens

I pazienti con IC hanno una ridotta performance all'esercizio fisico e capacità funzionali generali limitate. La riduzione della capacità di camminare è associata a limitazioni nello svolgi-

mento delle attività quotidiane ed a una peggiore QoL. Tutti i pazienti sintomatici, salvo esplicite controindicazioni di carattere medico, dovrebbero seguire un programma monitorato di riabilitazione all'esercizio. Con un esercizio regolare generalmente si ottiene un aumento della distanza di cammino libera da dolore (pain-free walking distance; PFWD) e della distanza massima di cammino (maximal walking distance; MWF); ciò determina una maggiore mobilità con conseguente miglioramento della qualità di vita^{23,48}.

Terapia farmacologica della claudicatio intermittens

La guida principale all'utilizzo dei farmaci è data dalla gravità sintomatologica della IC. Questi agenti sono per lo più dei "sintomatici" che trovano indicazione nei pazienti che non possono applicarsi a programmi di riabilitazione fisica, in quelli che non traggono beneficio dalle terapie sopra descritte ed in quelli con gravi limitazioni funzionali. La lista dei farmaci usati con minor o maggiore successo nella terapia della IC comprende: la vitamina E, il testosterone, il buflomedil, il ginkgo biloba, il defibrotide, il verapamil, l'arginina, la carnitina, il nifedidrol, la pentoxifillina ed altri ancora³¹. Attualmente il ci-

lostazolo, un inibitore delle fosfodiesterasi con effetti antiipertensivi e vasodilatatori, è il più promettente agente disponibile, ed in vari studi alla posologia di 100 mg x 2/die ha dimostrato di aumentare la PFWD e la MWD. I più comuni effetti collaterali del farmaco sono cefalea, diarrea, palpitazioni ed instabilità; l'unica grave controindicazione all'utilizzo di questa molecola, per i suoi noti effetti inotropi, è lo scompenso cardiaco^{49,50}.

Anche alla luce della nostra personale esperienza, dobbiamo sottolineare gli incoraggianti risultati ottenuti, in termini di miglioramento delle capacità funzionali e della sintomatologia, con somministrazione di simvastatina. Nel nostro studio randomizzato condotto su pazienti con IC (stadio IIa-IIb di Fontaine), nei soggetti che avevano ricevuto simvastatina 40 mg/die per 6 mesi abbiamo osservato, rispetto al placebo, un aumento medio nella PFWD di circa 90 metri (figura 8) e miglioramenti significativi della MWD, dell'ABI a riposo e dopo sforzo, dei sintomi dolorosi e della QoL⁵¹. Questi incoraggian-

ti risultati sull'utilizzo della simvastatina nella terapia sintomatica della IC sono stati confermati anche in un successivo studio di Aronow e coll⁵². Queste osservazioni fanno presupporre l'utilità della terapia con simvastatina nel paziente con PAD al di là del ben noto effetto di protezione cardiovascolare, che emergeva soprattutto in questo sottogruppo di pazienti da mega-trials come lo Scandinavian Simvastatin Survival Study⁴⁴ (4S) e lo Heart Protection Study⁴⁵ (HPS).

Terapia farmacologica della critical limb ischemia

Sebbene la gestione del paziente con CLI sia generalmente di pertinenza chirurgica, alcuni prostanoidi si sono dimostrati utili nel trattamento di pazienti non candidabili a chirurgia. In alcuni studi l'infusione endovenosa intermittente, rigorosamente in ambiente ospedaliero, per alcune settimane di prostaglandina E₁ o di iloprost è risultata efficace nel ridurre il dolore a riposo e nel favorire la cicatrizzazione delle ulcere ischemiche²².

Terapie di rivascolarizzazione

Gli interventi di rivascolarizzazione chirurgica o percutanea sono in genere riservati a pazienti che lamentano sintomatologia estremamente severa, invalidante e limitante le normali attività quotidiane nonostante una terapia medica massimale.

Rivascolarizzazione chirurgica

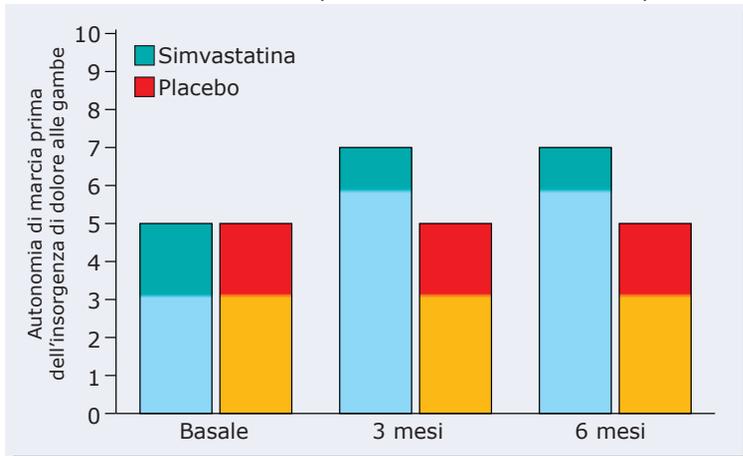
La rivascolarizzazione chirurgica rappresenta indubbiamente la terapia più adeguata nel paziente con CLI, in quanto può prevenire o ritardare l'amputazione e le conseguenti disabilità. Al contrario l'intervento chirurgico è raramente indicato nel paziente con IC in cui il rischio di amputazioni maggiori è remoto. Il chirurgo ha a disposizione due opzioni nel trattamento della PAD, l'endoarterectomia o il by-pass. Gli interventi di by-pass con grafts autologhi venosi o sintetici sono di gran lunga i più eseguiti con percentuali di successo che variano molto in relazione al distretto trattato, maggiori per i distretti prossimali minori per i distali²².

Angioplastica percutanea

Le procedure interventistiche percutanee si sono affermate negli ultimi anni come un'attraente alternativa alla chirurgia tradizionale e sono ampiamente utilizzate perché ritenute meno rischiose per il paziente delle tecniche a cielo aperto.

Ad oggi, i dati disponibili in letteratura non sono conclusivi nel suggerire la superiorità in senso assoluto di una delle due metodiche rispetto all'altra: la chirurgia sembra garantire una maggior affidabilità in termini di durata a lungo termine della rivascolarizzazione, ma espone i pazienti ad un più alto numero

Figura 8. Benefici del trattamento con simvastatina (40 mg/die) sulla performance (PFWD) in pazienti con diagnosi di *claudicatio intermittens* in stadio IIa-IIb. (Dati da Mondillo et al 2003⁵¹).



di complicanze periprocedurali rispetto agli interventi percutanei²².

Una finestra sul futuro: la neoangiogenesi

Sulle scorta dell'esperienza sul circolo coronarico, in alcuni studi è stata testata la possibilità di stimolare con il fattore di crescita endoteliale vascolare (Vascular Endothelial Growth Factor-VEGF) o con il fattore

di crescita dei fibroblasti (Fibroblast Growth Factor-FGF) lo sviluppo di nuovi vasi collaterali per potenziare l'afflusso di sangue nei territori tributari dell'arteria occlusa²². Lo studio TRAFFIC prevedeva la somministrazione intra-arteriosa di FGF-2 ricombinante che si è dimostrata più efficace del placebo nel migliorare le capacità funzionali dei pazienti⁵³. Nel RAVE trial è stato utilizzato

come vettore un adenovirus ricombinante nel cui genoma è stata inserita la sequenza di DNA umano responsabile della sintesi di VEGF-121; il farmaco così allestito veniva iniettato per via intramuscolare nella coscia ma non era associato ad un miglioramento sintomatologico o della QoL⁵⁴. Il futuro di queste affascinanti metodiche è a tutt'oggi ancora tutto da scrivere. **TiM**

Bibliografia

- World Health Organization.** The World Health Report 2003. Disponibile on-line: <http://www.who.int/whr/en>. Accessibilità verificata al Febbraio 2004.
- American Heart Association.** Heart Disease and Stroke Statistics - 2004 Update. Dallas, Tex.: American Heart Association; 2003. Disponibile on-line: <http://www.americanheart.org/>. Accessibilità verificata al Febbraio 2004.
- Murray CJ, Lopez AD.** Mortality by cause for eight regions of the world: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997; 349:1269-1276.
- Dawber TR, Kannell WB, Revotskie N, et al.** Some factors associated with the development of coronary heart disease: six years' follow-up experience in the Framingham study. *Am J Public Health* 1959; 49:1349-1356.
- Ridker PM, Stampfer MJ, Rifai N.** Novel risk factors for systemic atherosclerosis: a comparison of C-reactive protein, fibrinogen, homocysteine, lipoprotein (a), and standard cholesterol screening as predictors of peripheral arterial disease. *JAMA* 2001; 285:2481-2485.
- Hackam DG, Anand SS.** Emerging risk factors for atherosclerotic vascular disease. *JAMA* 2003; 290:932-940.
- Libby P, Ridker PM, Maseri A.** Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002; 105:1135-1143.
- Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, et al.** Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003; 107:499-511.
- Pearson TA, Blair SN, Daniels SR, et al.** AHA guidelines for primary prevention of cardiovascular disease and stroke: 2002 update. Consensus panel guide to comprehensive risk reduction for adult patients without coronary or other atherosclerotic vascular diseases. *Circulation* 2002; 106:388-391.
- De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, et al.** European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J* 2003; 24:1601-1610.
- Criqui MH, Fronck A, Barrett-Connor E, et al.** The prevalence of peripheral arterial disease in a defined population. *Circulation* 1985; 71:510-515.
- 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; 91:1472-1479.
- Fowkes FGR, Housley E, Cawood EHH, et al.** Edinburgh Artery Study: prevalence of asymptomatic and symptomatic peripheral arterial disease in the general population. *Int J Epidemiol* 1991; 20:384-392.
- Weitz JI, Byrne J, Clagett GP, et al.** Diagnosis and treatment of chronic arterial insufficiency of the lower extremities: a critical review. *Circulation* 1996; 94:3026-3049.
- Hirsch AT, Criqui MH, Treat-Jacobson D.** Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care. *JAMA* 2001; 286:1317-1324.
- Criqui MH, Denenberg JO.** The generalized nature of atherosclerosis: how peripheral arterial disease may predict adverse events from coronary artery disease. *Vasc Med* 1998; 3:241-245.
- Hertzler NR, Beven EG, Young JR, et al.** Coronary artery disease in peripheral vascular patients: a classification of 1000 coronary angiograms and results of surgical management. *Ann Surg* 1984; 199:223-233.
- Dormandy J, Heeck L, Vig S.** Lower extremity arteriosclerosis as a reflection of a systemic process: implications for concomitant coronary and carotid disease. *Semin Vasc Surg* 1999; 12:118-122.
- CAPRIE Steering Committee.** A randomised, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996; 348:1329-1339.
- Criqui MH, Langer RD, Fronck A, et al.** Mortality over a period of ten years in patients with peripheral arterial disease. *N Engl J Med* 1992; 326:381-386.
- Leng GC, Lee AJ, Flowked FG, et al.** Incidence, natural history and

- cardiovascular events in symptomatic and asymptomatic peripheral artery disease in the general population. *Int J Epidemiol* 1996; 25:1172-1181.
22. **Ouriel K.** Peripheral arterial disease. *Lancet* 2001; 358:1257-1264.
 23. **Dormandy JA, Rutherford RB.** Management of peripheral arterial disease: TransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC). *J Vasc Surg* 2000; 31(suppl 1):S1-S296.
 24. **The ICAI Group** (gruppo di studio dell'ischemia cronica critica degli arti inferiori). Long-term mortality and its predictor in patients with critical leg ischemia. *Euro J Vasc Endovasc Surg* 1997; 14:91-95.
 25. **Aronow WS, Ahn C.** Prevalence of coexistence of coronary artery disease, peripheral arterial disease, and atherothrombotic brain infarction in men and women =62 years of age. *Am J Cardiol* 1994; 74:64-65.
 26. **McLafferty RB, Dunnington GL, Mattos MA, et al.** Factors affecting the diagnosis of peripheral vascular disease before vascular surgery referral. *J Vasc Surg* 2000; 31:870-879.
 27. **Walsh JJ Jr, Cofelice M, Lumpkin D, et al.** Is screening for vascular disease a valuable proposition? *J Cardiovasc Surg* 1988; 29:306-309.
 28. **Murabito JM, D'Agostino RB, Silbershatz H, et al.** Intermittent claudication: a risk profile from The Framingham Heart Study. *Circulation* 1997; 96:44-49.
 29. **Rose GA, Blackburn H.** Cardiovascular survey methods. World Health Organization monograph series. No. 56. Geneva: World Health Organization, 1968.
 30. **Criqui MH, Fronek A, Klauber MR, et al.** The sensitivity, specificity, and predictive value of traditional clinical evaluation of peripheral arterial disease: result from non-invasive testing in a defined population. *Circulation* 1985; 71:516-522.
 31. **Hiatt R.** Medical treatment of peripheral arterial disease and claudication. *N Engl J Med* 2001; 344:1608-1621.
 32. **McKenna M, Wolfson S, Kuller L.** The ratio of ankle and arm arterial pressure as an independent predictor of mortality. *Atherosclerosis* 1991; 87:119-128.
 33. **Schmieder FA, Comerota AJ.** Intermittent claudication: magnitude of the problem, patient evaluation, and therapeutic strategies. *Am J Cardiol* 2001; 87(suppl):3D-13D.
 34. **Ross R.** Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340:115-126.
 35. **McDermott MM, Greenland P, Green D, et al.** D-Dimer, inflammatory markers, and lower extremity functioning in patients with and without peripheral arterial disease. *Circulation* 2003; 107:3191-3198.
 36. **Brevetti G, Silvestro A, Schiavo V, et al.** Endothelial dysfunction and cardiovascular risk prediction in peripheral arterial disease: additive value of flow-mediated dilation to ankle-brachial index pressure index. *Circulation* 2003; 108:2093-2098.
 37. **Hiatt WR.** Quality of life assessment in peripheral arterial disease. *Atherosclerosis* 1997; 131 (Suppl.):S35-S36.
 38. **McDermott MM, Mehta S, Ahn H, et al.** Atherosclerotic risk factors are less intensively treated in patients with peripheral arterial disease than in patients with coronary artery disease. *J Gen Intern Med* 1997; 12:209-215.
 39. **Mukherjee D, Lingam P, Chetcuti S, et al.** Missed opportunities to treat atherosclerosis in patients undergoing peripheral vascular interventions: insights from the University of Michigan Peripheral Vascular Disease Quality Improvement Initiative (PVD-QI2). *Circulation* 2002; 106:1909-1912.
 40. **The sixth report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure.** *Arch Int Med* 1997; 157:2413-2446.
 41. **Executive summary of the Third Report of the national Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III).** *JAMA* 2001; 285:2486-2497.
 42. **American Diabetes Association.** Standard of medical care for patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2001; 24 (suppl. 1):S33-S43.
 43. **The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators.** Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000; 342:145-153.
 44. **Pedersen TR, Kjekshus J, Pyörälä K, et al.** Effect of simvastatin on ischemic signs and symptoms in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Am J Cardiol* 1998; 81:333-335.
 45. **Heart Protection Study Collaborative Group.** MRC/HBF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360:7-22.
 46. **Antiplatelets Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomized trial of antiplatelet therapy, I: prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients.** *BMJ* 1994; 308:81-106.
 47. **Kim CK, Schmalfuss CM, Schofield RS, et al.** Pharmacological treatment of patients with peripheral arterial disease. *Drugs* 2003; 63:637-647.
 48. **Regensteiner JG, Steiner JF, Hiatt WR.** Exercise training improves functional status in patients with peripheral arterial disease. *J Vasc Surg* 1996; 23:104-115.
 49. **Dawson DL, Cutler BS, Meisner MH, et al.** Cilostazol has beneficial effects in treatment of intermittent claudication: results from a multicenter, randomized, prospective, double-blind trial. *Circulation* 1998; 98:678-686.
 50. **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; 159:2041-2050.
 51. **Mondillo S, Ballo P, Barbati R, et al.** Effects of simvastatin on

- walking performance and symptoms of intermittent claudication in hypercholesterolemic patients with peripheral vascular disease. *Am J Med* 2003; 114:359-364.
52. **Aronow WS, Nayak D, Woodworth S, et al.** Effect of simvastatin versus placebo on treadmill exercise time until the onset of intermittent claudication in older patients with peripheral arterial disease at six months and at one year after treatment. *Am J Cardiol* 2003; 92:711-712.
53. **Lederman RJ, Mendelsohn FO, Anderson RD, for the TRAFFIC investigators.** Therapeutic angiogenesis with recombinant fibroblast growth factor-2 for intermittent claudication (the TRAFFIC study): a randomised trial. *Lancet* 2002; 359:2053-2058.
54. **Rajagopalan S, Mohler ER III, Lederman RJ, et al.** Regional angiogenesis with vascular endothelial growth factor in peripheral arterial disease: a phase II randomized, double-blind, controlled study of adenoviral delivery of vascular endothelial growth factor 121 in patients with disabling intermittent claudication. *Circulation* 2003; 108:1933-1938.

Pubblicità PPG