

La

Edizione Italiana

Presse Médicale

L'ISCHEMIA "CRITICA"

Giuseppe Maria Andreozzi

VOL. X - SUPPL. AL N° 3 - MARZO 1983 - MASSON ITALIA PERIODICI S.R.L. - VIA STATUTO 2/4 - 20121 MILANO - SPEDIZIONE IN ABBONAMENTO POSTALE GR. III/70

MASSON 

PARIS - BARCELONE - MILAN

PUBBLICAZIONE MENSILE ISSN 0393-0653

Direttore Scientifico
Claudio Ortolani

Comitato di Redazione
Quintino Lunetta - Elide Pastorello
Fabio Rossini

Segretaria di Redazione
Paola Leschiera

Comitato Scientifico
Lino Belli - Gianni Bonadonna - Bruno Calandriello - Alberto Marmont Haut Champ
Alessandro Pellegrini - Franco Rilke
Fausto Rovelli - Gerolamo Sirchia
Antonio Vegeto

La Presse Médicale
Edizione Italiana
Anno X - Suppl. al n. 3 - marzo 1993
Periodico della
MASSON ITALIA PERIODICI s.r.l.
Gruppo Editoriale Masson

Masson Italia Periodici
Presidente
Jérôme Talamon
Amministratore Delegato
Solly Cohen
**Amministratore Delegato
e Direttore Generale**
G. Carlo Meani
Condirettore Generale
Fabrizio Grandi
Vice Direttore Generale Editoriale
Cesare Rotondo

Amministrazione Redazione Abbonamenti
Masson Italia Periodici s.r.l.
Via Statuto 2/4 - 20121 Milano - tel. (02) 6367.211
Redazione tel. (02) 6367.237
Abbonamenti tel. (02) 6367.280/281
telefax (02) 6367.211

© 1993 Masson, Paris,
per l'edizione francese
© 1993 Masson Italia Periodici s.r.l.,
per l'edizione italiana
Registrazione del Tribunale di Milano
n. 409 dell'8/8/83
Direttore Responsabile G. Carlo Meani
Spedizione in abb. post. gr III/70
Periodico mensile
Tiratura e diffusione 22.000 copie
Stampa: Grafica F.B.M. - Gorgonzola
Finito di stampare
nel mese di aprile 1993

Area Commerciale Pubblicità
via Statuto 2/4 - 20121 Milano
tel. (02) 6367.229
Divisione Medicina:
Mario Vernati (Direttore vendite e marketing)
Mauro Binelli
Ufficio Tecnico e Traffico
Rita Marmo (responsabile)

Tutti gli articoli pubblicati su "La Presse Médicale" sono redatti sotto la responsabilità dell'Autore

Publicazione protetta a norma di legge dall'ufficio proprietà letteraria, artistica e scientifica della Presidenza del Consiglio dei Ministri, dedicata all'aggiornamento professionale continuo e riservata ai medici.

PREFAZIONE	3
CENNI DI FISIOPATOLOGIA DELLA INSUFFICIENZA ARTERIOSA PERIFERICA	4
1.1 Modificazioni emodinamiche	
1.2 Modificazioni microcircolatorie	
1.3 Ripercussioni tissutali	
1.4 Meccanismi di compenso	
STORIA NATURALE DELLA INSUFFICIENZA ARTERIOSA PERIFERICA	6
2.1 I stadio	
2.2 II stadio	
2.3 III stadio	
2.4 IV stadio	
CLINICA DELL'INSUFFICIENZA ARTERIOSA PERIFERICA	8
3.1 Diagnosi differenziale	
3.1.1 Diagnosi differenziale della claudicazione intermittente	
3.1.2 Diagnosi differenziale del dolore a riposo	
3.1.3 Diagnosi differenziale delle turbe trofiche	
EVOLUZIONE DEL PENSIERO FISIOPATOLOGICO DELLA INSUFFICIENZA ARTERIOSA PERIFERICA	11
VALUTAZIONE FUNZIONALE METABOLICA DELLA INSUFFICIENZA ARTERIOSA PERIFERICA	12
IL CONCETTO DI ISCHEMIA CRITICA	15
IL MICROCIRCOLO NELL'ISCHEMIA CRITICA	16
7.1 Concetti di emodinamica microcircolatoria	
DEFINIZIONE DI ISCHEMIA CRITICA	21
STORIA NATURALE DELL'ISCHEMIA CRITICA	23
STRATEGIA TERAPEUTICA DELLA INSUFFICIENZA ARTERIOSA PERIFERICA	25
10.1 Stadio I: arteriopatia silente	
10.2 Stadio IIa: arteriopatia stabilizzata	
10.2.1 Aumento della perfusione tissutale	
— Rivascolarizzazione diretta	
— Trattamento farmacologico	
10.2.2 Aumento dell'utilizzazione dell'ossigeno	
— Attività fisica controllata	
— Farmaci che aumentano l'utilizzazione dell'ossigeno	
10.3 Stadio IIb	
L'EPARINA CALCICA NELLA TERAPIA DELLO STADIO IIB	28
I PROSTANOIDI E L'ILOPROST NEL TRATTAMENTO DELL'ISCHEMIA CRITICA	30
12.1 Studi clinici con iloprost	
12.2 Iloprost e ischemia critica esperienze personali	
12.3 Iloprost nella tromboangiite obliterante o malattia di Leo Burger	
12.4 Interazioni di iloprost con altri farmaci	
ILOPROST NEL FENOMENO DI RAYNAUD	37
BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE	39
POSTFAZIONE E RINGRAZIAMENTI	40

PREFAZIONE

Un saggio clinico su un argomento ancora in pieno "divenire eracliteo" è di difficile stesura poiché si rischia di includere nella trattazione argomenti e riflessioni che domani potrebbero esserne esclusi e di tralasciarne altri che invece saranno nosograficamente inseriti nel contesto di cui si tratta.

Quando ho ricevuto l'invito a scrivere un testo sull'ischemia critica degli arti inferiori è stata questa la principale sensazione che ho provato, almeno subito dopo l'iniziale entusiasmo legato sia all'invito dell'editor, che è sempre una gratificazione, sia al fatto che l'argomento costituisce da oltre un decennio uno degli aspetti di maggiore interesse clinico e culturale del gruppo che ho l'onore di dirigere.

Ischemia critica può essere tutto, un quadro evolutivo dell'arteriopatia obliterante cronica periferica, quella che fisiopatologicamente il nostro gruppo chiama insufficienza arteriosa periferica, una ischemia acuta degli arti¹ che evolve lentamente, senza la drammaticità dell'evento acuto fulminante, quello che sui libri di scuola abbiamo imparato essere caratterizzato dal dolore improvviso, a colpo di frusta, da pallore e ipotermia marcati e precoci, per il quale si deve agire entro un massimo di sei-dieci ore.

Secondo noi ischemia critica, termine che ormai si è imposto nella semantica angiologica internazionale, e sul quale non val più la pena trovare argomentazioni pro e contro la sua accettazione, necessita solo di una definizione precisa, che si di utilità al semeiologo, al clinico, e dunque anche al terapeuta², migliorando le capacità di intervento terapeutico sul paziente e di conseguenza migliorandone la storia naturale della malattia e la qualità di vita.

Ritenendo l'ischemia critica degli arti una fase evolutiva della storia naturale dell'insufficienza arteriosa periferica, posso seguire due tagli differenti, trattare l'ischemia critica sensu strictiori, o inserirla nel contesto della storia naturale della malattia; la scelta non è semplice e di certo prenderà corpo definitivo soltanto durante il lavoro.

Gravina di Catania, settembre 1992

G.M. Andreozzi
Università di Catania
Istituto di Medicina Interna
"A. Francaviglia"
Cattedra di Angiologia

1. Sia trombotica che embolica.

2. Negli anni della mia formazione le tre figure coesistevano nel Medico, generalista o specialista che fosse; oggi, la specializzazione è sovente intesa non come approfondimento globale in una particolare branca della medicina, le malattie vascolari nel caso dell'angiologia, bensì in una settorializzazione estremamente analitica ma quasi priva di sintesi; il semeiologo che utilizza sofisticati strumenti, spesso limita il proprio intervento sul paziente a perfette diagnosi, demandandone ad altri il trattamento.

1. Cenni di fisiopatologia della insufficienza arteriosa periferica

L'insufficienza arteriosa periferica (IAP) è una sindrome clinica legata alla riduzione della portata ematica distrettuale di uno o di entrambi gli arti, dovuta in oltre l'80% dei casi all'aterosclerosi (ats), e nel restante 15%-20% ad altre cause¹, per le quali rimangono ugualmente validi i concetti generali di fisiopatologia.

La IAP si instaura nel preciso momento in cui dalla fase anatomica di *processo ats* si passa a quella di *ats malattia*, rappresentato dalla riduzione del calibro arterioso, cui conseguono tutta una serie di modificazioni fisiopatologiche di ordine emodinamico (macro e microcircolatorio), reologico, coagulativo e tissutale che caratterizzano la malattia e che ne condizionano lo stato di compenso o di non compenso.

Il processo ats prende origine dalla lesione endoteliale iniziale alla quale conseguono tutta una serie di reazioni cellulari (endoteliali e miocitiche) che portano alla formazione dell'ateroma, che rappresenta la lesione fondamentale del processo anatomopatologico, ed il punto di partenza della *evoluzione stenotica ed obliterativa*. Questa evoluzione si attua sostanzialmente per la perdita dell'omeostasi degli ormoni cellulari prodotti dall'endotelio e dalle cellule ematiche, con prevalenza dei fenomeni aggreganti e coagulativi su quelli disaggreganti e fibrinolitici, e per la perdita della regolazione emodinamica microcircolatoria (vasomotion e flowmotion).

1.1 MODIFICAZIONI EMODINAMICHE

La riduzione del calibro arterioso causa importanti modificazioni della velocità, della portata e della pressione.

La *velocità* a livello della stenosi aumenta significativamente ed in modo proporzionale alla entità della lesione, con perdita della laminarità del flusso e comparsa di turbolenza.

In caso di stenosi isolata subito a valle di essa la velocità sarà poco ridotta e la laminarità del flusso si ripristinerà; in stenosi marcate (>50%) o estese le ripercussioni a valle saranno più evidenti e persistenti, la velocità rimarrà bassa ed la laminarità sarà ridotta.

La *pressione*, a monte della stenosi rimane sostanzialmente equivalente a quella sistemica, in prossimità della lesione può talvolta aumentare (colpo d'ariete), a valle sarà ridotta, proporzionalmente al grado della stenosi. Una riduzione della pressione si registra anche a livello della stenosi (principio di Bernouilli), con accentuazione dei vortici turbolenti che attuano un effetto suzione sulla parete contribuendo alla evoluzione del danno endoteliale e dunque all'accrescimen-

to della lesione.

La caduta della pressione, in caso di stenosi isolata, si riduce man mano che ci si allontana dal punto stenotico, questo recupero però in emodinamica è meno importante di quanto non lo sia in idrodinamica, a causa di vari fattori come le condizioni della parete post-stenotica, la presenza di biforcazioni vicine, la natura non newtoniana del fluido ematico.

Per quanto attiene le variazioni della portata è necessario tener presente alcune peculiarità del sistema arterioso degli arti, e sostanzialmente che esso è predisposto per lavorare in due condizioni nettamente differenti l'una dall'altra, il riposo e l'attività muscolare.

La portata è regolata dalla legge di Hagen-Poiseuille,

$$Q = \frac{\delta P \pi r^4}{8 \eta l}$$

per cui essa dovrebbe ridursi proporzionalmente alla caduta della pressione.

Tuttavia in condizioni di basso flusso (riposo muscolare), per cadute pressorie anche importanti non si collegano variazioni significative della portata distrettuale, tanto che la misura del flusso a riposo non riesce a discriminare il malato dal sano.

In condizioni di alto flusso (vasodilatazione arteriolare indotta dall'attività muscolare), la caduta delle resistenze periferiche, non controbilanciata da un aumento della pressione (a causa della presenza della stenosi) si traduce in una riduzione della portata. Per questo motivo la misura del flusso a riposo in clinica non riesce a discriminare il sano dal malato, mentre la misura del flusso da lavoro (iperemia attiva) o del flusso post-ischemico (iperemia reattiva) riescono agevolmente allo scopo².

1.2 MODIFICAZIONI MICROCIRCOLATORIE

A valle dei vasi di resistenza le caratteristiche emodinamiche variano notevolmente; il numero di Reynolds è inferiore all'unità, per cui il flusso da inerziale diviene viscoso, ed il denominatore della legge di Hagen-Poiseuille condiziona lo scorrimento ematico molto più che il numeratore.

Inoltre la teleologia della microcircolazione non è più la progressione del sangue, bensì la *perfusione tissutale* e l'*omeostasi degli scambi intra-extravascolari*.

Gli effettori di questo processo omeostatico sono le *arteriole* che, nel soggetto normale si contraggono e si rilasciano ritmicamente con periodi di perfusione e di

1. Arteriti infiammatorie, tipo Burger e non, vasculiti, arteriopatie giovanili non infiammatorie, sindromi ischemiche distrettuali, etc.

2. La misura della portata distrettuale degli arti inferiori viene effettuata con la pletismografia strain gauge con occlusione venosa; i parametri presi in considerazione sono il flusso a riposo (rest flow, RF), il massimo flusso dopo ischemia di 3' (peak flow, PF), il tempo di comparsa dell'iperemia reattiva (tPF) e la sua durata (t/2PF) [1].

non perfusione di un determinato distretto capillare. La perfusione capillare è dunque intermittente e nei periodi di non perfusione avviene il riassorbimento dallo spazio extravascolare (prevenzione fisiologica dell'edema).

La regolazione arteriolare è controllata da vari meccanismi come il sistema nervoso centrale, gli ormoni tissutali ed il metabolismo locale.

Nell'ischemia, a causa dell'*acidosi tissutale* i capillari si dilatano, perdendo la ritmica alternanza tra contrazione e rilasciamento; questa dilatazione ben presto diviene persistente, compromettendo il riassorbimento extra→intravascolare, favorendo la comparsa dell'edema che peggiora ulteriormente la perfusione del tessuto.

A questi fattori di ordine vascolare si aggiungono quelli inerenti al contenuto, primi tra tutti quelli emoreologici.

L'ischemia si accompagna ad un significativo *peggioramento delle costanti emoreologiche* (viscosità ematica totale VET, deformabilità eritrocitaria VRBC*, iperaggregazione piastrinica, ipercoagulabilità ematica³) che le conferiscono il ruolo di sindrome da iperviscosità secondaria.

L'aumento della VET, l'iperaggregazione piastrinica, la riduzione del VRBC* e l'aumento della fibrinogenoformazione, peggiorano ulteriormente la fisiopatologia dell'ischemia, sia sul piano macro che su quello microcircolatorio.

A livello dei grandi vasi di trasporto e distribuzione, in condizioni di flusso laminare, l'aumento del denominatore della legge di Hagen-Poiseuille di fatto aumenta la significatività emodinamica della lesione parietale, portando ad esempio gli effetti emodinamici di una stenosi del 50% come se fosse del 70%, di una del 30% come se fosse del 50%, di una del 70% come se si trattasse di un'ostruzione completa.

Sul *piano microcircolatorio*, in condizioni di flusso viscoso, l'influenza negativa dell'aumento della VET e della riduzione del VRBC* è intuitiva, e, a parte l'enorme aumento della resistenza alla progressione del fluido all'interno dei vasi, essa si manifesta anche, e soprattutto, con l'inversione dell'*effetto Fahraeus-Lindqvist*⁴, che alla riduzione del calibro vasale (da 150 μ in giù) si verifica sempre meno, a causa della rigidità e poca deformabilità delle emazie, con peggioramento del deficit perfusivo tissutale.

1.3 RIPERCUSSIONI TISSUTALI

Tutte le modificazioni macro e microcircolatorie che

caratterizzano la IAP si ripercuotono ovviamente a livello tissutale. La perfusione dei tessuti è il fine ultimo di tutta la teleologia circolatoria e pertanto è di fondamentale importanza conoscere quanto avviene al di là della parete capillare. I metodi per un siffatto studio (valutazione dell'equilibrio ionico di membrana, composizione proteica dei tessuti, bilancio energetico dei cicli metabolici) sono però troppo sofisticati e poco applicabili in clinica, per cui ci si è rivolti alle *metodiche gaseanalitiche transcutanee*⁵ per ottenere una sorta di compendio sulla situazione metabolica tissutale e soprattutto sulla respirazione cellulare.

Nel soggetto normale lungo tutto l'arto esaminato si rileva una *isobara* cranio-caudale della pO_2 , intorno a 65-80 mmHg, che scompare nell'arteriopatico, con una caduta progressiva e concordante con lo stadio clinico. La pCO_2 normalmente si aggira intorno ai 35-40 mmHg e si mantiene imm modificata per lungo tempo nella storia naturale della malattia, con valori di 40-45 mmHg, anche in presenza di valori estremamente ridotti di pO_2 .

L'aumento della pCO_2 oltre i 50-60 mmHg esprime uno stato di grave deterioramento della funzione cellulare⁶ che sta virando verso il punto di non ritorno.

1.4 MECCANISMI DI COMPENSO

La storia naturale della IAP evolve in tempi lunghi grazie alla messa in opera di particolari meccanismi di compenso delle alterazioni fisiopatologiche testè illustrate. Nella fase iniziale della malattia il principale di essi è costituito dalla *riduzione delle resistenze periferiche* che, creando un migliore accoglimento periferico mitiga gli effetti della riduzione della portata, consentendo un'accettabile perfusione tissutale ed il rallentamento dei fenomeni consecutivi.

La riduzione delle resistenze periferiche si attua grazie al controllo sistemico e distrettuale della circolazione, regolato da numerosi fattori emodinamici, reologici e tissutali che verranno dettagliatamente illustrati nel paragrafo 7.

Nelle fasi più avanzate, accanto alla riduzione delle resistenze periferiche intervengono e prevalgono i meccanismi squisitamente microcircolatori e tissutali, che realizzando una significativa *riduzione della VET e dell'iperaggregazione piastrinica e leucocitaria* inducono un altrettanto significativo *miglioramento della reologia e della perfusione tissutale*.

Tutti questi meccanismi consentono di prolungare nel tempo lo stato di compenso della IAP e possono essere aumentati e stimolati anche mediante specifici interventi terapeutici.

3. Spostamento in senso procoagulante dell'omeostasi fibrinolitico-coagulativa, aumento della trombinogenesi che, attraverso un feed-back positivo sulla cascata coagulativa, innesca una reazione a catena (*esplosione trombinica*) che conduce a notevole aumento della fibrinogenoformazione non controbilanciata dall'attività fibrinolitica.

4. Nel microcircolo, man mano che il calibro vasale si riduce, la viscosità apparente tende ad aumentare, opponendo una resistenza maggiore; oltre i 150 μ lo scorrimento ematico è assicurato dall'inversione di questa tendenza (*effetto Fahraeus-Lindqvist*) per effetto della schiumatura del plasma (cfr. cap. 7).

5. I parametri di valutazione sono: pressione parziale di ossigeno ($tcpO_2$), pressione parziale di anidride carbonica ($tcpCO_2$), tempo di semirecupero della $tpcO_2$ dopo 3' di ischemia [1].

6. Va ricordato che la CO_2 non proviene soltanto dalla "respirazione" cellulare, ma è il prodotto ultimo di altre vie metaboliche; il suo aumento non è quindi proporzionale soltanto all'ipossia ma esprime l'attivazione, e spesso l'esaurimento, di altre vie metaboliche.

2. Storia naturale dell'insufficienza arteriosa periferica

La IAP si manifesta clinicamente con una sintomatologia strettamente dipendente dai fenomeni fisiopatologici illustrati nel paragrafo precedente, la cui presenza o assenza caratterizza il quadro clinico del singolo paziente.

La storia naturale della malattia, come già accennato, ha una durata molto lunga (15, 20 anni) legata alla lentezza con la quale si instaurano le lesioni anatomiche, al tempo necessario a che esse divengano importanti sul piano emodinamico ed infine alla efficacia dei meccanismi di compenso; essa viene solitamente distinta in quattro stadi.

2.1 I STADIO

La fase iniziale della malattia è abitualmente indicata come *asintomatica*¹ (*stadio I°*), il che è vero solo in parte; in effetti la IAP al I° stadio è asintomatica relativamente alle abitudini di vita del paziente. Se egli è un sedentario troverà rare occasioni nelle quali sollecitare i propri arti sino al punto da vanificare il naturale compenso, ma se, al contrario, egli è sottoposto ad una vita dinamica, allora la malattia diverrà sintomatica, con la

comparsa di dolore da sforzo (tipico del II° stadio).

È allora opinabile che, in una siffatta situazione il paziente debba essere classificato al II° stadio, e potrebbe essere un orientamento corretto, tuttavia riteniamo che un paziente, con attività fisica abitualmente dinamica, sintomatico da poco tempo e non costantemente, che possa camminare liberamente per 1 o 2 km senza che insorga dolore, o che abbia dolore soltanto dopo una corsa o una lunga salita, sia ancora un paziente al I° stadio, e che, se egli svolgesse un'attività meno impegnativa sul piano fisico, come la maggior parte della popolazione, sarebbe asintomatico.

Esiste dunque, al I° stadio, una clinica il più spesso silente, che è possibile svelare con una sollecitazione funzionale massimale².

2.2 II STADIO

Nella fase successiva la malattia diviene clinicamente manifesta con la normale attività fisico-lavorativa comune alla maggior parte della popolazione; a riposo il paziente è assolutamente asintomatico e la IAP dà segni di sé soltanto in fase di attivazione muscolare

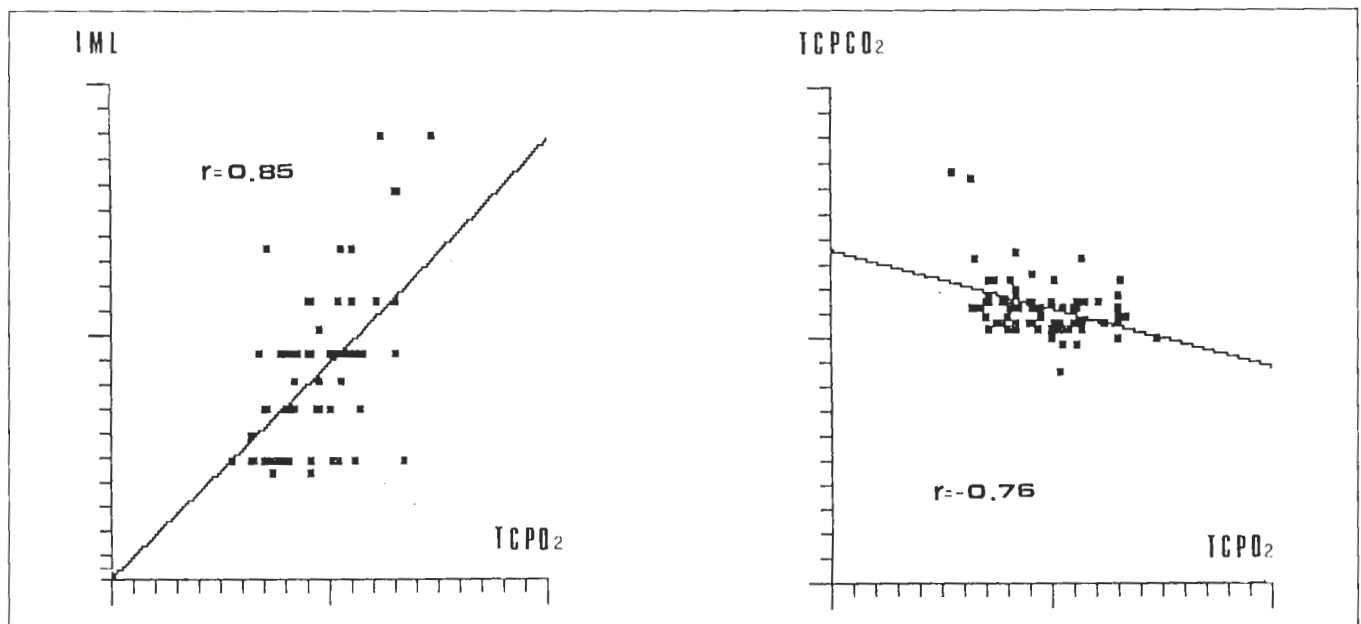


FIG. 1/a. — Vedi testo.

1. Alcune recenti proposizioni nosografiche indicano il I stadio come *arteriopatia silente*.

2. Su questo concetto si basano i test di attivazione per la diagnosi precoce (treadmill test, test dell'iperemia reattiva post-ischemica, test dell'iperemia mista, etc. [1]).

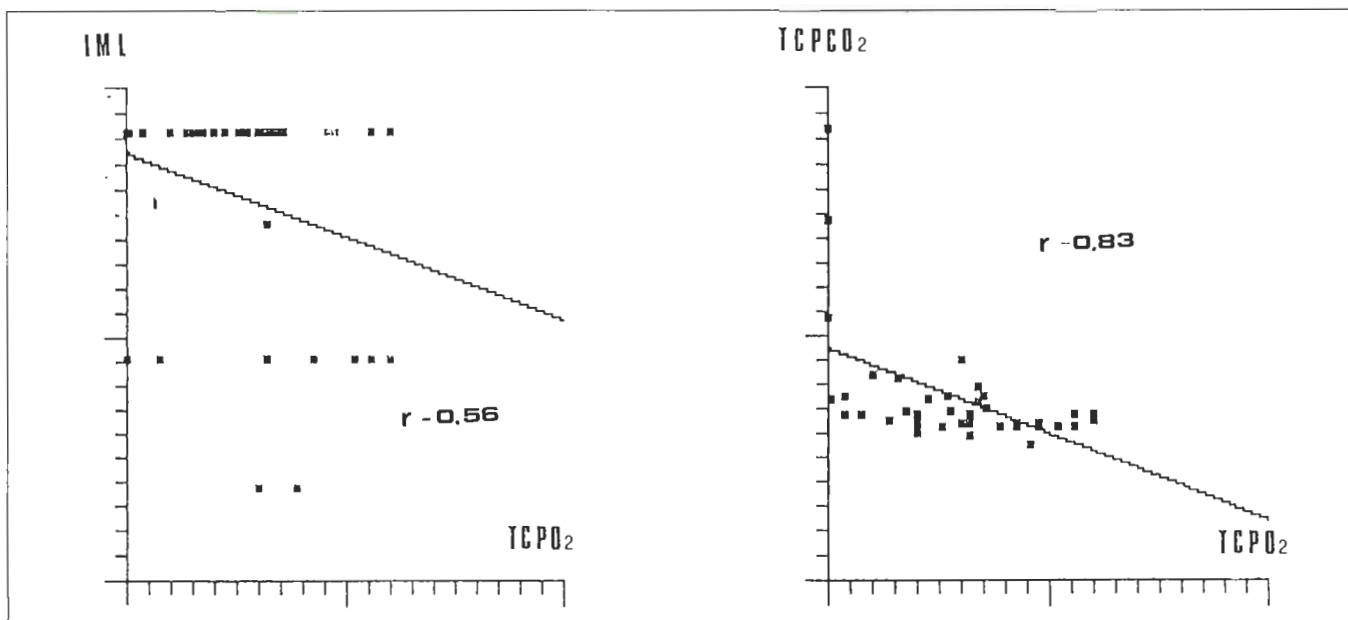


FIG. 1/b. — Vedi testo.

(*claudicazione intermittente, stadio II°*), durante la quale l'aumento dell'estrazione di O₂ non compensa più il difetto di portata. Durante la deambulazione, dopo un tratto percorso in modo assolutamente asintomatico, raggiunta una determinata soglia di lavoro muscolare compare il *dolore da sforzo*.

Nel II° stadio, rientrano dunque tutti i pazienti con claudicazione intermittente che, al di fuori della sollecitazione della marcia sono assolutamente asintomatici. La medesima etichetta accomuna dunque sia pazienti che claudicano dopo 600-700 mt, che pazienti che devono arrestare la marcia dopo appena 100-150 mt.

La realtà fisiopatologica e clinica di questi pazienti è però profondamente diversa; i primi presentano una correlazione diretta tra intervallo di marcia libero da dolore (IML) e tcpO₂³ ed una correlazione inversa tra tcpO₂ e tcpCO₂⁴ (*fig. 1a*); nei secondi la correlazione tra IML e tcpO₂ diviene di tipo inverso ed algebricamente meno significativa, mentre aumenta la correlazione inversa tra tcpO₂ e tcpCO₂ (*fig. 1b*). Tale comportamento testimonia che i primi presentano una *insufficienza arteriosa relativa* alla sollecitazione muscolare, e molto verosimilmente tale condizione rimarrà stabile per diverso tempo, mentre i secondi, pur rientrando sempre nel quadro clinico della IAP relativa alla sollecitazione muscolare, mostrano un deterioramento del metabolismo aerobico del muscolo in fase di attività, espressione di riduzione dei meccanismi di

compenso e che prelude ad una evoluzione della malattia verso stadi più avanzati.

Il II stadio viene pertanto suddiviso in due sottogruppi, il II° a, con intervallo di marcia libero superiore a 400-500 mt ed il II° b con distanza di claudicazione inferiore a 150-200 mt.

2.3 III STADIO

La fase successiva è caratterizzata dalla comparsa dei *dolori a riposo (III stadio)*, legati all'insorgenza di una marcata ipossia cutanea⁵ e di una neurite ischemica.

In questo stadio non esiste più alcuna correlazione tra l'IML e la tcpO₂ e compare un significativo aumento della tcpCO₂. È questo lo stadio dell'*insufficienza arteriosa assoluta*; contemporaneamente ai dolori a riposo possono manifestarsi iniziali alterazioni del colorito e del trofismo cutaneo che preludono ad una ulteriore evoluzione della clinica verso lesioni irreversibili.

2.4 IV STADIO

Il IV stadio è caratterizzato dalla comparsa delle *turbe trofiche* legate alla marcata ipossia (pO₂ < 15 mmHg) che impegna notevolmente i meccanismi di compenso, ed in misura maggiore all'acidosi (tcpCO₂ > 55-60 mmHg) che spesso li vanifica del tutto.

3. Pressione parziale di ossigeno rilevata con tecnica transcutanea.

4. Pressione parziale di anidride carbonica rilevata con tecnica transcutanea.

5. La popolazione di algocettori è elevata in tale sede.

3. Clinica dell'insufficienza arteriosa periferica

I sintomi principali della IAP sono la claudicazione intermittente, il dolore ischemico a riposo, le modificazioni del colorito cutaneo, le alterazioni degli annessi, le turbe trofiche.

La claudicazione è un dolore parossistico, da discrepanza tra le richieste metaboliche del muscolo che lavora e l'apporto ematico di ossigeno, che insorge in seguito a sforzo muscolare e cessa col riposo. Nella grande maggioranza dei casi esso è localizzato al polpaccio, ma può insorgere anche alla coscia, ai glutei, al piede, a seconda della sede della stenostrosuzione arteriosa (fig. 2).

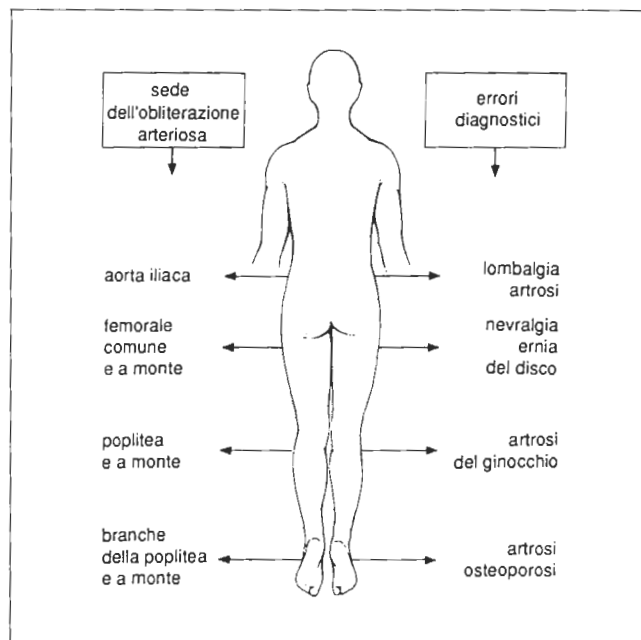


FIG. 2. — Aree di proiezione del dolore da claudicazione intermittente e principali diagnosi differenziali (da AM Raso, *Manuale di Medicina e Chirurgia Vascolare*, Torino, Minerva Medica).

Essa viene definita in modo alquanto variabile, dal classico crampo (segno di acidosi muscolare) all'astenia muscolare (turba sensitiva dovuta alla neurite ischemica da sforzo) che non impone un immediato arresto della deambulazione¹.

L'arresto della deambulazione, senza che il paziente debba necessariamente sedersi, fa scomparire, dopo

1. Nella IAP degli arti superiori, si ha un dolore da sforzo analogo a quello della claudicazione intermittente; essa viene riferita allorchando si svolge un lavoro ritmico, prolungato ed abituale; la verifica obiettiva si effettua facendo eseguire al paziente un esercizio muscolare ad arti sollevati.

un certo tempo, ogni disturbo ed il paziente può riprendere la marcia.

I parametri clinici con cui si valuta la claudicazione intermittente sono l'*intervallo di marcia libero da dolore (IML)*² ed il *tempo di recupero (tR)*³.

Nello stadio II° l'IML è superiore ai 400-500 mt ed il tR è breve (30"-120"), nello stadio II° b, sia per il progressivo deterioramento dei fattori di compenso che per l'aumento delle lesioni emodinamiche, l'IML si accorcia ed il tR si allunga sensibilmente (3' o più).

IML e tempo di recupero non sono parametri anamnestici ma oggettivi, devono cioè essere rilevati in laboratorio, al fine di essere affidabili nel seguire l'evoluzione clinica del paziente; solo una misura oggettiva da parte del medico, infatti, dà credibilità al presunto miglioramento deambulatorio riferito dal paziente nel tempo. La misura oggettiva della marcia spontanea, tuttavia, non consente di confrontare tra loro pazienti diversi; per far ciò è necessario standardizzare la marcia sotto il profilo ergometrico.

Il test più affidabile è quello su tappeto ruotante (*treadmill test*) con marcia a pendenza e velocità costante. Il carico di lavoro abitualmente utilizzato in quasi tutti i laboratori del mondo è quello espresso da una pendenza del 7% e da una velocità di 4 km/h⁴, esso tuttavia va utilizzato con cautela in presenza di un'insufficienza coronarica (latente o manifesta) perchè è in grado di sollecitare anche la riserva coronarica. Un recente studio della Società Italiana di Patologia Vascolare ha dimostrato che il carico ergometrico espresso da una pendenza del 15% e da una velocità di 2.5 km/h fornisce una equivalenza della sensibilità diagnostica senza indurre aumenti significativi del doppio prodotto (fig. 3) [3].

Il *dolore a riposo* è un dolore continuo, riferito prevalentemente come notturno in quanto è accentuato dal clinostatismo ed attenuato dall'ortostatismo, che il paziente cerca spontaneamente ponendo l'arto declive fuori dal letto; è peggiorato dal freddo ed alleviato dal caldo.

2. L'IML viene misurato in due momenti differenti, la comparsa della prima manifestazione dolorosa o intervallo di marcia libero relativo (IML_{rel}) e la comparsa di dolore insopportabile con impossibilità a continuare la marcia (IML_{max}).

3. Nelle fasi iniziali della IAP il paziente può riferire claudicazione soltanto durante la marcia in salita o percorrendo una rampa di scale; in salita l'IML è sensibilmente ridotto rispetto a quello rilevato durante marcia in pianura; il tR non subisce in genere variazioni.

4. Carico utilizzato dal test di Strandness, il quale oltre alla misura dell'IML e del tR, registra anche le variazioni delle pressioni arteriose alla caviglia indotte dallo sforzo [1].

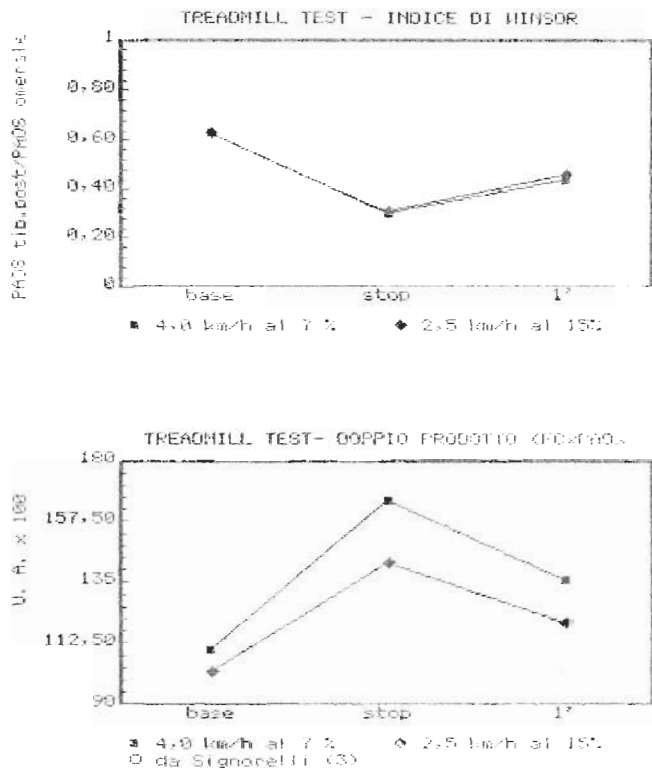


FIG. 3. — Treadmill test: equivalenza delle modificazioni indotte sull'indice di Winsor dal protocollo 4 km/h al 7% e dal protocollo 2,5 km/h al 15%, e significativa riduzione delle variazioni del doppio prodotto indotte dal protocollo 2,5 km/h al 15% (3).

Il colorito cutaneo di solito si modifica molto gradualmente e non costituisce un segno riferito dal paziente; nelle arteriopatie monolaterali o prevalentemente monolaterali un'attenta ispezione farà notare un discreto *pallore* nell'arto affetto rispetto al controlaterale. Tale reperto si evidenzia facilmente facendo porre il paziente ad arti sollevati e facendogli eseguire delle piccole flessioestensioni dei piedi. L'arto più compromesso impallidisce maggiormente e si ricolorerà più lentamente al ripristino della posizione ortostatica.

Nelle fasi più avanzate (ischemia cutanea assoluta) esso diviene un segno costante. Al pallore può accompagnarsi la cianosi, la cui comparsa è di significato prognostico negativo, espressione fisiopatologica della *stasi*⁵, e premonitore dell'evoluzione verso la comparsa di edema, flittonule e gangrena umida.

Le *turbe trofiche* si manifestano con una gamma di lesioni molto variabile, dalle piccole alterazioni annessiali (*alopecia distrettuale*, *lento accrescimento ungueale*), alle *lesioni periungueali* con cui si apre spesso la scena del IV° stadio, all'*ulcera interdigitale*, alla *necrosi a stampo* sulla proiezione di un'articolazione interfalangea, alla *gangrena*, che può essere secca o umida.

5. Nella IAP la stasi si instaura per una brusca riduzione della pressione arteriosa a monte, con caduta del gradiente arteriolo capillare; l'arresto del circolo rende massimale l'estrazione cellulare di O₂ e la produzione di CO₂, con aumento dell'Hb ridotta e comparsa di cianosi distrettuale allorquando questa supera i 5 mg%.



FIG. 4. — Gangrena secca.

La *gangrena secca* rappresenta l'evoluzione in mummificazione di un'ischemia critica, con rapida mortificazione dei tessuti che anneriscono rapidamente e si demarcano nettamente dai tessuti sani. Tale evoluzione è ben sopportata dal paziente (sotto il profilo clinico generale), soprattutto se la superficie mortificata è modesta (fig. 4).

La *gangrena umida* si instaura invece quando il peggioramento dell'ischemia è molto rapido, è in genere preceduta da una fase di cianosi intensa alla quale consegue la comparsa di flittonule, di edema, e successivamente della gangrena. La mortificazione tissutale passa attraverso una fase di necrobiosi prolungata, durante la quale si ha un riassorbimento di cataboliti provenienti dal focolaio necrotico che inducono la comparsa di segni clinici generali come febbre, leucocitosi, aumento della VES.

Gangrena umida si può avere anche in caso di infezione di un focolaio di necrosi secca.

L'evento fisiopatologico determinante la comparsa delle turbe trofiche è rappresentato dal viraggio dalla fase di ischemia a quella di *ipossia cellulare* con un grado più o meno elevato di acidosi⁶.

Un altro sintomo che frequentemente compare nel quadro clinico dell'arteriopatia degli arti inferiori è rappresentato dalle *turbe della funzione sessuale*, caratterizzate soprattutto da una *impotenza erettile*, che può manifestarsi come difficoltà a raggiungere l'erezione (ipoafflusso ai corpi cavernosi per stenostrosuzione dell'iliaca interna e/o dell'ipogastrica) o come difficoltà al suo mantenimento (ipoafflusso ai centri midollari dell'erezione <L5, S1> per patologia delle pudende e dei rami midollari dell'aorta terminale).

3.1 DIAGNOSI DIFFERENZIALE

Dato il quadro clinico variegato della IAP, in funzio-

6. Il recupero tissutale, anche in presenza di una grave ipossia (pO₂ < 5-10 mmHg) è ancora possibile, almeno sino a valori di pCO₂ intorno a 50-55 mmHg; un'acidosi più marcata, con pCO₂ > 60 mmHg, rappresenta il limite in cui inizia il quadro clinico della *devascularizzazione assoluta*, vero punto di non ritorno, per la quale l'unico presidio terapeutico è rappresentato dall'amputazione.

ne dello stadio evolutivo della malattia, è preferibile trattare la diagnosi clinica differenziale separatamente per ogni sintomo, immaginando di conoscere il malato per la prima volta al momento del manifestarsi della claudicazione, dei dolori a riposo o delle turbe trofiche, ma tenendo ben presente che una buona anamnesi (che sveli nel passato la presenza di una claudicazione) sarà indispensabile, in un paziente con dolori a riposo o turbe trofiche, per un preciso inquadramento clinico.

3.1.1 Diagnosi differenziale della claudicazione intermittente

— *Reumoartropatie*, nelle quali il dolore compare subito all'inizio del movimento e si attenua nel corso di esso; non scompare subito all'arresto del movimento e si accentua con i movimenti passivi;

— *algie muscolo-tendinee*, nelle quali il dolore è presente anche a riposo e si accentua con la compressione o i movimenti passivi; l'intervallo di marcia senza dolore non esiste; i disturbi hanno sovente un carattere stagionale;

— *neurite*, nella quale il dolore è continuo, generalmente posteriore, con irradiazione lombare e periferica (sempre posteriormente), si accentua con i movimenti passivi (Lasègue);

— *insufficienza venosa cronica*, nella quale il dolore è generalmente legato all'ortostatismo e scompare con gli arti sollevati, in posizione antideclive. Anche se alcuni aa. non l'ammettono, esiste un disturbo dell'insufficienza venosa cronica scatenato dalla deambulazione, insorgente dopo un certo intervallo di deambulazione asintomatica, ed indicata come *claudicazione venosa*; essa viene riferita non come crampo o astenia, ma come senso ingravescente di tensione a tutto l'arto;

— *mielopatie*, nelle quali i sintomi peculiari sono l'astenia e l'ipotonia muscolare, che si manifestano subito all'inizio della deambulazione;

— *paresi primitive*, che nella fase di stabilizzazione possono simulare una claudicazione intermittente⁷; nella *paresi spastica* è associato anche un impegno, più o meno evidente, dell'arto superiore omolaterale, nella *paresi flaccida* la diagnosi differenziale si pone valutando la capacità o meno a compiere alcuni esercizi muscolari (reggersi sulla punta di un solo piede).

3.1.2 Diagnosi differenziale del dolore a riposo

— *Dolore flebopatico* che si accentua in ortostatismo;

— *osteoporosi*, il cui dolore si risveglia con la compressione del periostio;

— *ascesso o flemmone del piede*, nel quale il dolore è prevalentemente urente e non è influenzato dalla posizione; questo carattere non è però sufficiente, e l'anamnesi riveste in questi casi un'importanza rilevante (va inoltre ricordato che il flemmone cutaneo può complicare una IAP al III° stadio).

Per quanto concerne le *reumoartropatie*, le *algie muscolo-tendinee* e le *neuriti* vale quanto s'è detto precedentemente.

3.1.3 Diagnosi differenziale delle turbe trofiche

— *Neurodistrofie neurali e midollari*; in entrambi i quadri le lesioni sono rotondeggianti (riferibili a punti di contatto come le teste metatarsali e non al territorio irrorativo arterioso), la pulsilità arteriosa è normale ed è presente un certo grado di *-ipo anestesia*; nelle midollari sono sovente associati altri segni di mielopatia (turbe del controllo sfinteriale, etc.).

7. È opportuno ricordare che il termine claudicazione è primitivamente neurologico, e che l'angiologia l'ha fatto suo soltanto per similitudine clinica.

4. Evoluzione del pensiero fisiopatologico della insufficienza arteriosa periferica

La storia naturale della IAP, così come è stata illustrata costituisce la *classificazione di Leriche e Fontaine (tabella I)*, formulata su criteri essenzialmente clinici, preciso punto di riferimento di angiologi e angiocirurghi da oltre 30 anni.

Questa formulazione racchiuse in sé un senso di fatale ed ineluttabile evolutività che immancabilmente comporta il passaggio attraverso i quattro stadi, in tempi più o meno lunghi, sino al triste traguardo dell'amputazione e, successivamente, della morte¹.

Questa sensazione era pienamente giustificata oltre 40 anni addietro, quando le uniche possibilità terapeutiche della IAP erano la simpaticectomia e l'amputazione, e quando le possibilità diagnostiche e di valutazione erano costituite dall'oscillometria e dall'angiografia.

I 40 anni trascorsi però, sono stati caratterizzati da un enorme progresso tecnologico, che ha consentito l'approfondimento conoscitivo del fenomeno circolatorio e l'identificazione di nuove possibilità terapeutiche (chirurgiche, angiografiche, farmacologiche).

cruenta. Accanto all'ultrasonologia non vanno però dimenticate le metodiche pletismografiche che, divenute molto affidabili, hanno permesso lo studio della "dinamica circolatoria" in varie condizioni fisiologiche e patologiche aiutandoci a comprendere non solo il fenomeno circolatorio ma anche la teleologia globale.

La continua evoluzione delle metodologie di studio hanno inoltre permesso di spostare sempre più in avanti e sempre più oltre le frontiere conoscitive, giungendo alla esplorazione dei più piccoli vasi, il famoso "ultimo prato" della microcircolazione che, fino a non pochi anni addietro era più intuito che investigato. Oggi è infatti possibile studiare la microemodinamica e la sua ripercussione metabolica mediante l'osservazione diretta delle arteriole e dei capillari (capillaroscopia computerizzata) l'analisi della velocità del sangue all'interno di essi (laserdoppler) nonché misurarne gli effetti tissutali mediante l'analisi transcutanea della respirazione tissutale. Nè si può dimenticare l'apporto fondamentale della biologia molecolare che giorno dopo giorno identifica sistemi molecolari di controllo del fenomeno circolatorio. Sotto il profilo terapeutico va ricordata tutta la storia della "rivascolarizzazione diretta", dalla tromboendarteriectomia ai bypass aorto-femorali, ai bypass distali, all'angioplastica percutanea; nè va dimenticata la storia della farmacoterapia vascolare, dagli antiplastrinici agli anti-coagulanti, ai farmaci che intervengono sulla regolazione neurogena e miogena della circolazione, ai trombolitici, sino alle più recenti identificazioni di molecole in grado di interferire sui sistemi di controllo microcircolatori scoperti dalla biologia molecolare, che consentono di stimolare e riequilibrare il sistema, di volta in volta, maggiormente compromesso. Tutto ciò ha consentito di conoscere meglio la fisiopatologia della IAP, soprattutto dei momenti di transizione da uno stadio all'altro, e di poter intervenire adeguatamente con concrete possibilità di rallentare l'evoluzione della malattia, di recuperare i pazienti dal III al II stadio, di curare il IV con mutilazioni limitate e prolungando significativamente la fase di stabilità della malattia. Si tratta dunque di una vera *evoluzione culturale* che ha reso sempre più difficile incasellare i pazienti nel rigido schematismo dei quattro stadi, imponendo una serie di ulteriori suddivisioni (come è avvenuto per il secondo stadio), ovvero l'uso di aggettivi che meglio definissero le fasi di transizione, sia dal punto di vista fisiopatologico, sia da quello clinico-evolutivo, sia, e non ultimo, dal punto di vista patogenetico. Nasce così il tentativo di una nuova *classificazione funzionale della IAP*, che non va interpretato come un superamento della classificazione di Leriche e Fontaine, bensì come un suo approfondimento, tentativo tutt'ora in corso.

TABELLA I. — *Storia naturale della I.A.P.*¹

Stadio	Sintomatologia	Fisiopatologia
I	Dolore da sforzo, crampiforme insorgente solo dopo importanti sollecitazioni funz.	Discrepanza tra richiesta muscolare e apporto di O ₂
II A	Dolore da sforzo, crampiforme insorgente dopo un certo IML e caratterizzato da un preciso tempo di recupero	Discrepanza tra richiesta muscolare e apporto di O ₂
II B	IML < 200 mt tR > 3'	Discrepanza tra richiesta muscolare e apporto di O ₂ + deterioramen. mecc. compenso
III	Dolori a riposo	Ipossia cutanea neurite ischemica
IV	Turbe trofiche	Ipossia marcata

1. Classificazione di Leriche e Fontaine.

Sotto il profilo conoscitivo va ricordato l'enorme ruolo giocato dall'applicazione degli ultrasuoni nella diagnostica medica in generale ed in quella angiologica in particolare, che hanno consentito l'analisi delle arterie e delle vene, centimetro per centimetro, sia dal punto di vista velocimetrico (doppler ad onda continua) che da quello morfologico (ecotomografia), con la possibilità di una diagnostica molto approfondita e in-

1. Oggi, come ai tempi di Leriche e Fontaine, il 50-60% degli amputati muore entro il primo anno per infarto miocardico, il che sottolinea l'importanza di un bilancio pluridistrettuale (coronarico, epiaortico, intracranico) del paziente arteriopatico.

5. Valutazione funzionale metabolica della insufficienza arteriosa periferica

Punto di riferimento della classificazione funzionale non può non essere la *valutazione funzionale della IAP*, necessità sulla quale insistiamo ormai da oltre 10 anni, che, affiancata alla valutazione morfologica, ha come obiettivo la definizione della *riserva funzionale* (emodinamica, microcircolatoria, metabolica) del paziente arteriopatico. Non è questa la sede per riportare in dettaglio i singoli studi che hanno contribuito alla definizione metodologica della valutazione funzionale [1,4,5] ne riprendiamo soltanto uno [2] che ha affrontato la valutazione funzionale metabolica della IAP, suffragando fisiopatologicamente quanto avevamo precedentemente intuito sul piano clinico e su quello terapeutico.

In 277 arteriopatici periferici, tutti aterosclerotici, il cui dettaglio clinico è riportato nella *tabella II*, nei quali è stata studiata la correlazione¹ tra clinica² e pattern gasanalitico transcutaneo³.

Il pattern gasanalitico ha espresso chiaramente ed in modo significativo il quadro metabolico di tutti i pazienti; la $tcpO_2$ si riduce ed il $t/2tcpO_2$ si allunga man mano che si procede verso stadi più gravi ed evoluti; la CO_2 è abbastanza stabile agli stadi IIa e I Ib, ed au-

menta con la comparsa dei dolori a riposo e delle turbe trofiche, ed è proprio questa condizione che fa registrare una differenza significativa. Sin qui nulla di nuovo; i dati confermano quanto già noto alla letteratura, forse un contributo originale sta ancora una volta nella segnalazione del valore diagnostico e prognostico del tempo di semirecupero e, ancor più, della $tcpCO_2$, ancora troppo trascurata dai ricercatori (*tabella III*).

I dati più suggestivi si hanno invece dall'analisi del-

TABELLA II. — *Casistica.*

Stadio	Clinica	N.
IIa	IML > 200 mt, media 426 mt	152
I Ib	IML < 200 mt, media 110 mt	56
IIb/III	recente (2 mesi) improvvisa riduzione di IML, saltuari dolori a riposo	46
III/IV	dolori a riposo persistenti iniziali turbe trofiche	23

Da Andreozzi G.M. [2].

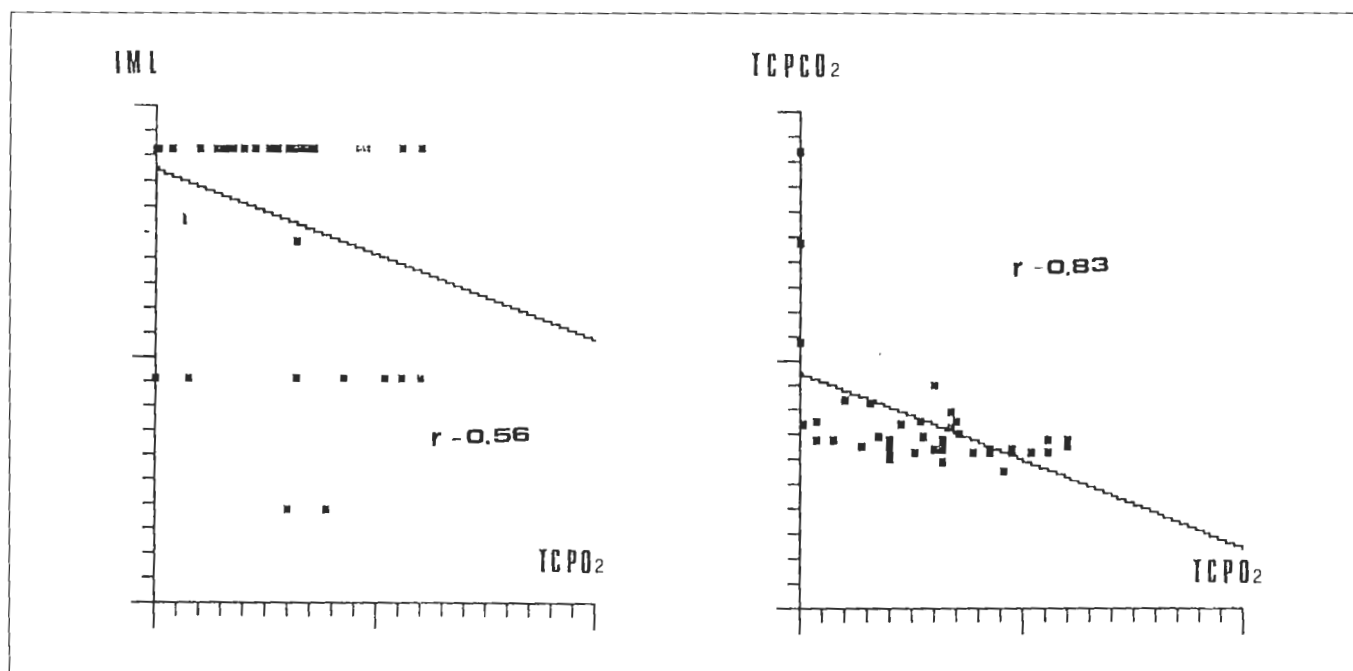


FIG. 5/a. — *Vedi testo.*

1. Analisi della varianza mediante il test della regressione lineare.
2. Intervallo di marcia libero da dolore (IML) misurato al tappeto ruotante.
3. Misura della pO_2 e della pCO_2 con tecnica transcutanea ($tcpO_2$ & $tcpCO_2$); misura del tempo di semirecupero della $tcpO_2$ dopo ischemia di 3' ($t/2tcpO_2$); (il $t/2tcpO_2$, proposto per primo dal nostro gruppo, ed ormai validato da nu-

merosi contributi di altre Scuole, esprime la riserva funzionale del tessuto tollerare lo stress ischemico; le misure vengono eseguite alla temperatura di 44 °C per consentire la massima diffusione dei gas attraverso la cute.

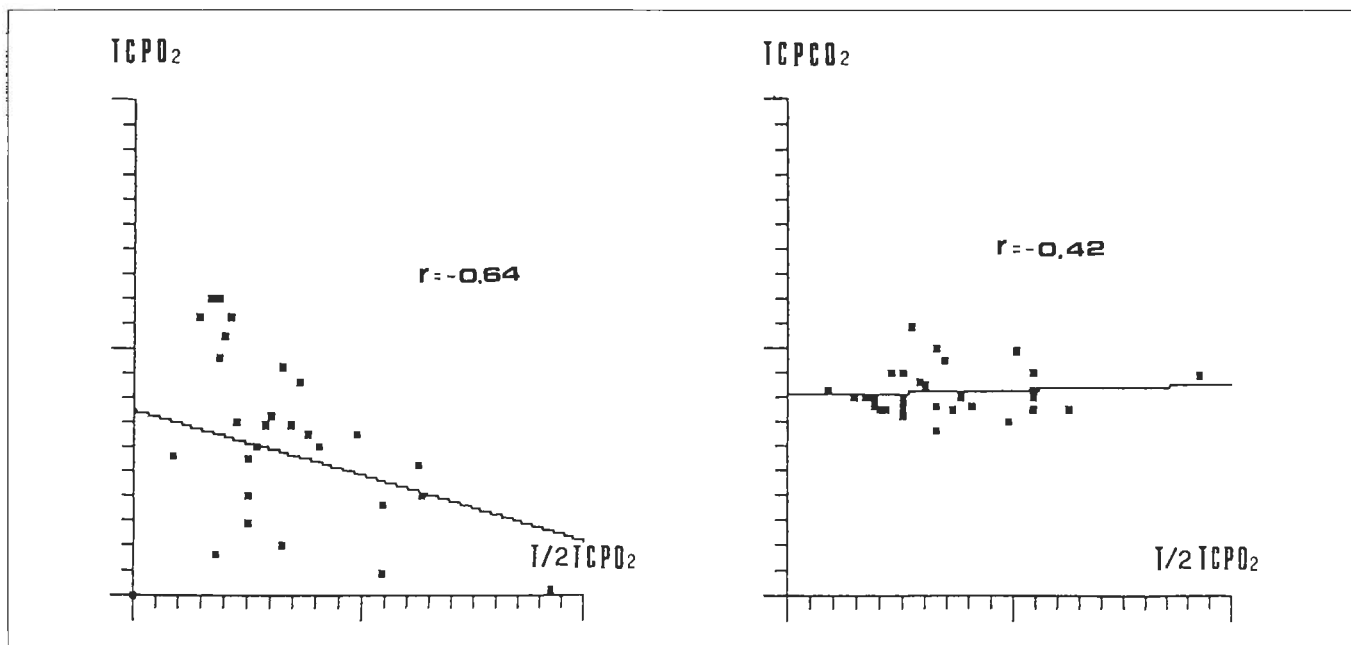


FIG. 5/b. — Vedi testo.

TABELLA III. — $tcpO_2$, $tcpCO_2$, $t/2 tcpCO_2$ nei diversi gruppi di pazienti con IAP.

Clinica	II A	II B stabile	Dolori a riposo	Dolori a riposo + turbe trofiche
$tcpO_2$				
average	48.6	40.5	22.3	11.6
sd	11.8	16.9	9.5	11.0
p <				
$tcpCO_2$				
average	38.8	38.2	43.7	58.9
sd	5.5	3.3	7.6	2.5
p <				
$t/2 tcpO_2$				
average	120.8	125.3	150.9	> 150 nv.
sd	5.5	4.1	7.4	nv.
p <				

Da Andreozzi G.M. [2].

le correlazioni; per quanto attiene lo stadio IIa non ritorniamo su quanto già detto⁴; riprendiamo invece i concetti relativi allo stadio IIb, per analizzarli insieme a quelli degli stadi più avanzati.

Stadio IIb: IML e $tcpO_2$ mostrano una correlazione inversa ai limiti della significatività ($r = -0.56$), la correlazione inversa tra $tcpO_2$ e $tcpCO_2$ aumenta ($r = -0.83$) (fig. 5a) rispetto allo stadio IIa ($r = -0.76$, v. fig. 2a), la correlazione inversa tra $t/2 tcpO_2$ e $tcpO_2$ diminuisce ($r = -0.64$), la correlazione tra $t/2 tcpO_2$ e

$tcpCO_2$ aumenta ma non raggiunge ancora valori significativi ($r = -0.42$) (fig. 5b).

Dolori a riposo: IML e $tcpO_2$ presentano una distribuzione disordinata dei dati con assoluta impossibilità di valutarne il grado di correlazione (fig. 6a); i parametri metabolici, pur presentando una progressiva riduzione della $tcpO_2$ con corrispondente aumento della $tcpCO_2$, com'era logico attendersi sul piano teorico per l'evoluzione del processo ischemico, mostrano un fenomeno molto interessante, la scomparsa della correlazione inversa tra $tcpO_2$ e $tcpCO_2$ (fig. 6b) e tra $tcpO_2$ e $t/2 tcpO_2$ (fig. 6c), riscontrate negli stadi IIa e IIb, con la comparsa di una correlazione diretta tra $t/2 tcpO_2$ e $tcpCO_2$ ($r = 0.64$) (fig. 6d).

Dolori a riposo e Turbe trofiche Iniziali: in questa fase si riscontra l'anarchia più assoluta, con valori di $tcpO_2$ la cui deviazione standard eguaglia la media, e tempi di semirecupero non valutabili; nessuna correlazione è valutabile.

I punti salienti dell'interpretazione fisiopatologica di questo studio possono così sintetizzarsi:

a) il fulcro fisiopatologico dello stadio 2a è senza dubbio l'ossigenazione del tessuto muscolare durante l'attività fisica, IML e ossigeno correlano direttamente, e l'insufficienza arteriosa è relativa all'attività muscolare; il tempo di semirecupero esprime la riserva metabolica di tolleranza alla carenza di ossigeno in quanto correla con questo e non con la CO_2 ;

b) la comparsa dei dolori a riposo rappresenta l'inizio dello scompenso metabolico conseguente a quello emodinamico, e realizza il quadro dell'insufficienza arteriosa assoluta; compare il fenomeno dell'adattamento al lavoro in ischemia (assenza di correlazione tra IML e $tcpO_2$) e l'IML non è più un parametro affidabile dello stato funzionale della IAP; la $tcpCO_2$ diviene il fulcro

4. Cfr. paragrafo 2.

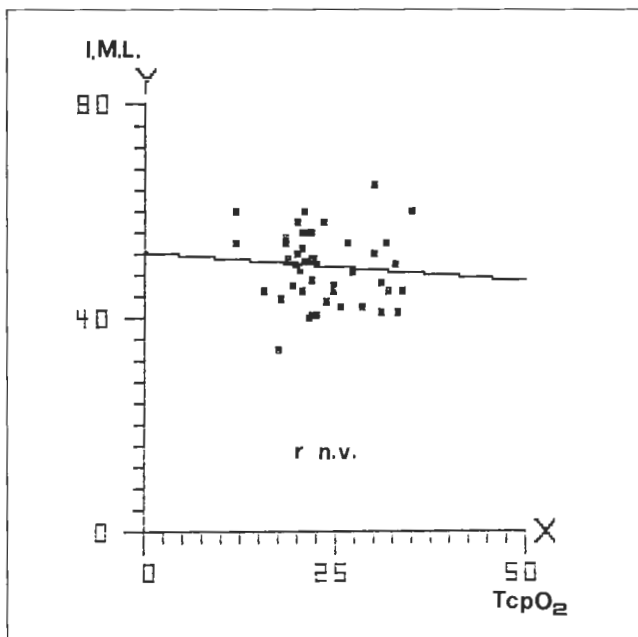


FIG. 6/a. — Vedi testo.

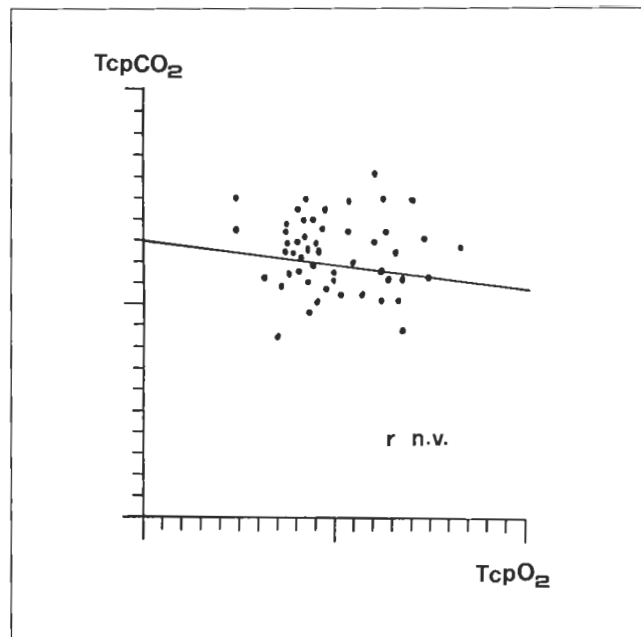


FIG. 6b. — Vedi testo.

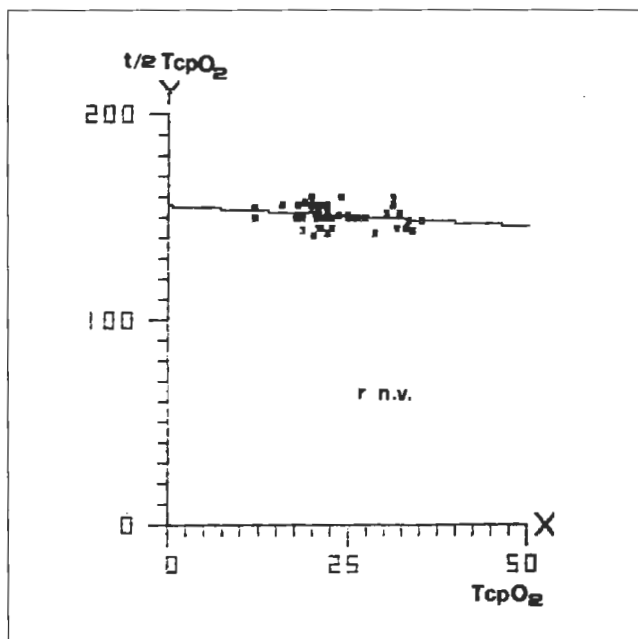


FIG. 6/c. — Vedi testo.

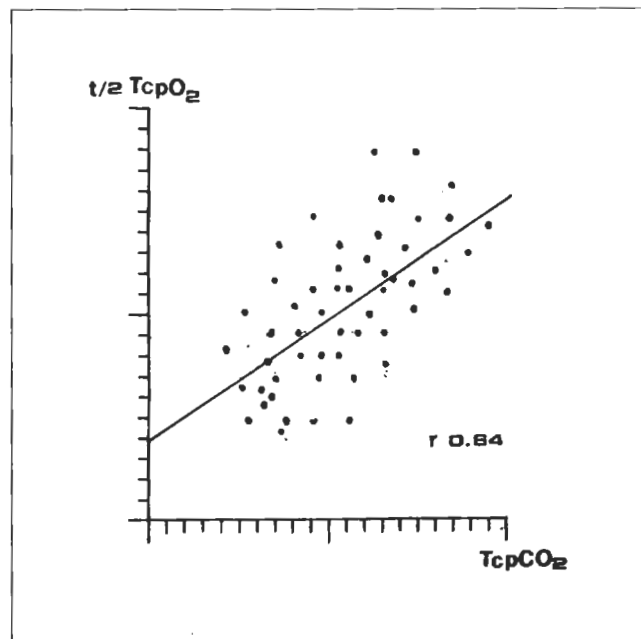


FIG. 6d. — Vedi testo.

fisiopatologico della IAP e la scomparsa della correlazione inversa con la $tcpO_2$ testimonia che la CO_2 non rappresenta più il risultato del metabolismo aerobico, ma viene prodotta anche da altre vie metaboliche (anaerobiosi); il tempo di semirecupero mostrando lo spostare la propria correlazione dall' O_2 alla CO_2 mostra di conservare il significato di riserva metabolica; c) l'assenza di correlazione di tutti i parametri nella fase di comparsa delle turbe trofiche testimonia la presenza di un'anarchia metabolica con livelli assoluti di $tcpCO_2$ da franca acidosi;

d) lo stadio IIb è ancora uno stadio con insufficienza arteriosa relativa, che però, ad onta della clinica che vuole il paziente sintomatico solo durante il lavoro muscolare, mostra una tendenza all'inversione delle correlazioni, con riduzione dei livelli di significatività, a dimostrazione che il metabolismo aerobico del muscolo comincia a deteriorarsi, anche se in modo estremamente variabile da soggetto a soggetto; anche questo stadio dunque rappresenta una fase di transizione con iniziale comparsa dell'adattamento al lavoro in ischemia.

6. Il concetto di ischemia critica

Osservando la *tabella IV*, che riassume sinotticamente in una tabella a doppia entrata l'andamento dei coefficienti di correlazione nei vari gruppi di pazienti esaminati, risalta chiaramente che le uniche correlazioni dirette sono quella tra IML e ossigeno nello stadio IIa, e quella tra $t/2$ e CO_2 nei pazienti con dolori a riposo; all'interno di questi due estremi si colloca un armonico andamento dei valori assoluti più elevati, dall'angolo in alto a sinistra a quello in basso a destra, che testimonia il graduale passaggio dall'una all'altra delle varie condizioni fisiopatologiche su accennate. Questo andamento sottolinea altresì la bontà dei rilievi effettuati e suggerisce di affiancare alla classificazione di Leriche e Fontaine una seconda *classificazione*, di tipo *funzionale* che prevede una *IAP stabilizzata e compensata*, ed una *fase di scompenso* a sua volta distinguibile in una fase iniziale, con metabolismo virante verso l'anaerobiosi ma ancora recuperabile, ed una fase di franca anaerobiosi nella quale il recupero è oltremodo difficile (*tabella V*). Secondo i nostri risultati il *punto di non ritorno*, quello che fino a qualche anno addietro veniva definito dall'aumento degli enzimi lisosomiali e del K^+ plasmatico, marker predittivo di un esito infausto, in amputazione, anche a seguito di una rivascolarizzazione, sarebbe da collocarsi intorno ai 60-65 mmHg di pCO_2 .

La *fase stabile della IAP*, corrisponde allo stadio IIa, mentre la *fase di scompenso* identifica il momento clinico in cui la teleologia perfusione-nutrizione è *messa in crisi* dal venir meno dei meccanismi citoprotettivi di compenso e dal prevalere dei meccanismi lesivi che portano al danno tissutale¹.

Questo momento clinico-funzionale accomuna sia il II° stadio b, che il III°, con la finalità di identificare

TABELLA IV. — Coefficienti di correlazione tra i vari parametri della IAP nei vari stadi.

	IML <> O_2	O_2 <> CO_2	$t/2O_2$ <> O_2	$t/2O_2$ <> CO_2
IIa	0.85	-0.76	-0.79	-0.39
IIb	-0.56	-0.83	-0.64	-0.42
Dolori a riposo	nv	-0.43	nv	0.64
Dolori a r. + t. trofiche	nv	nv	nv	nv

Da Andreozzi G.M. [2].

1. Cfr. paragrafo 1.

TABELLA V. — Classificazione funzionale della I.A.P.

IAP stabilizzata	Dolore da sforzo, IML e tR stabili nel tempo	Dolore da discrepanza
IAP instabile	Brusca riduzione IML comparsa di dolori a riposo	Sbilanciamento trombofilico microcircolatorio
AP evolutiva	Comparsa di turbe trofiche	Peggioramento emodinamico macrocircolatorio

una condizione fisiopatologicamente molto critica, facilmente passibile di grave, rapido e irreversibile peggioramento.

Dall'evoluzione delle conoscenze fisiopatologiche e dal progredire delle possibilità terapeutiche, nasce il concetto di *ischemia critica*, nel quale rientrano, secondo quanto sin qui esposto gli stadi IIb, III e IV iniziale di Leriche e Fontaine.

Può apparire una visione un po' più allargata rispetto a quanto definito dalla Consensus Conference del 1989 [6], verosimilmente perché i partecipanti a quella conferenza permanente sono prevalentemente chirurghi, che raramente hanno l'opportunità di valutare nelle proprie istituzioni i pazienti con IML inferiore a 150-200 mt ma senza dolori a riposo, mentre abbondano di pazienti con dolori a riposo e turbe trofiche.

L'angiologo internista, per la tipologia dei pazienti che ha modo di osservare e per la metodologia di studio che ha modo di attuare sistematicamente², ha avuto modo di cogliere clinicamente e di valutare fisiopatologicamente come *momento di crisi* anche quello immediatamente precedente alla comparsa dei dolori a riposo e delle turbe trofiche.

Questa lieve diversità legata al differente punto di osservazione si trasferisce anche sulla strategia terapeutica, a proposito della quale i chirurghi (e la Consensus Conference lo dice chiaramente) vedono le possibilità farmacoterapiche solo se la chirurgia è improponibile o fallisce, mentre l'angiologo internista le vede anche prima della chirurgia e finalizzate ad una chirurgia con migliori risultati.

2. In quanto privo dell'impegno operatorio.

7. Il microcircolo nell'ischemia critica

Come abbiamo accennato nei paragrafi precedenti, uno dei maggiori progressi degli ultimi anni in campo angiologico, riguarda l'approfondimento delle conoscenze sul ruolo della microcircolazione nel controllo di tutto il fenomeno circolatorio.

Particolare importanza in questo progresso ha assunto la sempre più precisa definizione del ruolo endoteliale che comprende molteplici funzioni.

La *funzione di barriera* si realizza con un meccanismo fisico chimico legato prevalentemente alla polarità elettrica di membrana, è massima nell'endotelio dei vasi di trasporto e distribuzione, minima in quello del microcircolo; la *permeabilità* è regolata dall'orientamento spaziale delle giunzioni cellulari e si modifica in funzione delle necessità locali, grazie alla sintesi di specifici ormoni tissutali (*tabella VI*); intimamente correlata con la permeabilità è la *funzione contrattile* che si attua di concerto con quella dei miociti (*tabella VII*) e che assicura costantemente il massimo della perfusione nelle zone e nei momenti in cui è necessaria. La regolazione della contrattilità si realizza grazie alla presenza sulla membrana endoteliale e su quella miocitica di *recettori specifici* per i vari ormoni (*tabella VIII*).

La *funzione recettoriale* dipende dal complesso ormone-recettore, e può essere di due tipi:

a) *endocellulare* (funzione recettoriale di I° tipo), nella quale il complesso ormone-recettore (*I° messaggero*) converte l'ATP in AMPc (*II° messaggero*) che a sua volta attiva la cascata enzimatica specifica della funzione;

b) *di membrana* (funzione recettoriale di II° tipo), nella quale il contatto dell'agonista con la parte più esterna del recettore stimola la restante porzione di esso, contenente già il messaggio specifico¹, ed avvia la risposta cellulare relativa alla specifica funzione controllata².

L'informazione stimolata dal complesso ormone-recettore diffonde verso valle (citoplasma), come II° messaggero, ad attivare la funzione cellulare specifica, e verso monte (plasma) a limitare la funzione di altro agonista e la formazione di altri complessi ormone-recettore (*feed-back*³), realizzando così un adeguato controllo omeostatico della funzione cellulare (*azione modulatrice*).

1. Questa teoria, oggi accettata dalla maggior parte degli autori, spiega l'azione di sostanze di sintesi che riescono a *mimare* l'azione degli agonisti naturali dei recettori.

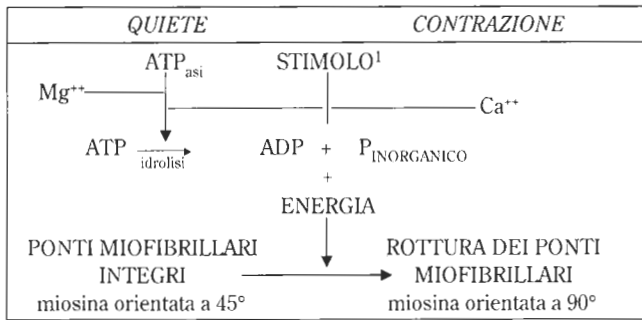
2. Ad esempio conversione dell'angiotensina 1 in angiotensina 2 che, liberata a sua volta nel plasma stimolerà i recettori specifici dell'angiotensina 2.

3. La diffusione dell'angiotensina 2 oltre a stimolare i recettori specifici, limita la conversione di altra angiotensina 1.

TABELLA VI. — *Sintesi endoteliale.*

<i>Mucopolisaccaridi acidi solforati</i>	Glucosaminoglicani, mesoglicani, eparani, costituenti della sostanza fondamentale, che esplicano un controllo della permeabilità e contribuiscono alla sintesi dell'eparina
<i>Glicoproteine strutturali</i>	Precursori di costituenti della sostanza fondamentale
<i>Proelastina</i>	Precursore dell'elastina
<i>Collagene della membrana endoteliale</i>	Con carica elettrica negativa (a differenza del collagene sottoendoteliale) che contribuisce alla realizzazione dell'effetto barriera
<i>Eparina</i>	Dotata di intensa attività antitrombotica di tipo recettoriale, mediante l'inattivazione del fattore X e II
<i>Fibronectina</i>	Importante nei processi immunitari ed autoimmunitari
<i>Attivatore tissutale del plasminogeno (tPA)</i>	Espluca attività trombolitica mediante la conversione del plasminogeno in plasmina, è inibito da un inibitore specifico (PAI), di sintesi endoteliale e piastrinica
<i>Endothelium derived relaxing factor (EDRF)</i>	Identificato come NO, ad attività vasodilatante e modulante la sintesi di PGI ₂ ; probabile mediatore dell'attività farmacologica dei nitrati
<i>Endotelina</i>	Ad azione vasocostrittrice liberata prevalentemente dall'endotelio in sofferenza
<i>Endothelium derived constricting factor (EDCF)</i>	Azione opposta all'EDRF, liberato dall'endotelio in sofferenza; non è ancora certo se sia l'endotelina o meno
<i>Prostaciclina (PGI₂)</i>	Dall'ac. arachidonico, per azione di una clossigenasi specifica (PGI ₂ -sintetasi), azione anti-disaggregante e vasodilatante
<i>Adenilatociclastasi</i>	Trasforma l'AMP in AMPc
<i>Enzima di conversione</i>	Trasforma l'angiotensina I in angiotensina II; attività peculiare dell'endotelio microcircolatorio polmonare
<i>Colinesterasi</i>	Inattivazione dell'acetilcolina, con finalità omeostatica
<i>Monoaminossidasi (MAO)</i>	Attività omeostatica mediante inattivazione della serotonina (5-idrossitriptamina, 5-HT)
<i>Istidina-decarbossilasi</i>	Importante nelle reazioni flogistiche, mediante la sintesi dell'istamina
<i>Esterasi del colesterolo</i>	Azione proaterogenetica, mediante la deposizione degli esteri del colesterolo nella parete arteriosa
<i>ADPasi e 5-nucleotidasi</i>	Trasformazione di ADP in AMP Trasformazione di AMP in Adenosina; importante azione antiaggregante piastrinica
<i>Fattore VIIIa E</i> <i>Fattore VIII vW</i> <i>Trombomodulina</i>	

TABELLA VII. — *Contrazione del miocita.*



¹ Legame recettore-agonista; l'agonista può giungere per via umorale, o per via nervosa, liberato dai granuli delle vescicole sinaptiche.

TABELLA VIII. — *Stimolazione e recettori dei miociti.*

STIMOLAZIONE NEUROGENA			
SINAPSI E NEUROTRASMETTITORE	AZIONE	RECETTORE	
ADRENERGICA	NORADRENALINA	COSTRITTRICE	$\alpha^1 \alpha^2$
COLINERGICA	ACETILCOLINA	DILATANTE	specifico
SEROTONINER-GICA	SEROTONINA	COSTRITTRICE	S^2
DOPIMINERGICA	DOPAMINA	COSTRITTRICE	specifico
GABAERGICA	GABA	COSTRITTRICE	specifico α^1
STIMOLAZIONE MIOGENA			
NEUROTRASMETTITORE	AZIONE	RECETTORE	
NORADRENALINA	COSTRITTRICE		$\alpha^1 \alpha^2$
DOPAMINA	COSTRITTRICE		$\alpha^1 \alpha^2$
ADRENALINA	DILATANTE		β^2
SEROTONINA	COSTRITTRICE		S^2
PROSTACICLINA	DILATANTE		specifico
TROMBOSSANO	COSTRITTRICE		specifico
EDRF	DILATANTE		specifico
ENDOTELINA	COSTRITTRICE		specifico
N.P.Y. ^a	COSTRITTRICE		specifico
			dopaminergico
V.I.P. ^b	DILATANTE		specifico
			istaminergico
CGRP ^c	DILATANTE locale		specifico o
	COSTRITTRICE sist.		α^1 presinap.

^a Neuropeptide "Y".

^b Vasointestinal peptide.

^c Calcitonin gene related peptide.

7.1 CONCETTI DI EMODINAMICA MICROCIRCOLATORIA

Gli scambi ematotissutali, finalità principale della microcircolazione, necessitano che il sangue nei capillari scorra a bassa velocità ed a bassa pressione, e che la sua quantità in ogni singolo distretto corporeo ed in ogni zona, sia proporzionale alle esigenze metaboliche del tessuto, le quali a loro volta variano repentinamente a seconda della funzione.

Per ottemperare a questa necessità il flusso ematico (e dunque la quantità di sangue in ogni segmento corporeo) è soggetto ad una regolazione di tipo sistemico (centrale) ed ad una regolazione distrettuale, squisitamente locale.

La *regolazione centrale* è di tipo neuroumorale, la *regolazione locale* è di tipo miogeno, l'effettore cellulare della regolazione è il miocita.

In macrocircolazione, a monte dei vasi di resistenza, il concetto di vasodilatazione → aumento di flusso e vasoconstrizione → riduzione di flusso, è abbastanza armonico e ubiquitariamente verificabile.

In microcircolazione il fenomeno non è così semplice; la vasodilatazione arteriolare si traduce in un aumento della perfusione del territorio capillare a valle soltanto se un'analogia ed equivalente decontrazione si realizza anche a livello delle metarteriole e degli sfinteri precapillari del territorio in questione. Se ciò non avvenisse il flusso prenderebbe la via anastomotica preferenziale bypassando del tutto il territorio capillare.

Affinché i capillari vengano perfusi è dunque necessario che si realizzi una regolazione armonica nei vari distretti del microcircolo; questa regolazione, oltre a risentire dell'energia residua della macrocircolazione a valle dei vasi di resistenza, si realizza grazie ad un finissimo gioco di contrazione-decontrazione dei miociti e delle cellule endoteliali capillari.

Questo fenomeno avviene ciclicamente, provocando periodiche e ritmiche variazioni del calibro dei microvasi che prende il nome di *vasomotion*. La *vasomotion* è dunque un fenomeno locale che si realizza con il concorso di tutti i sistemi di stimolazione, controllo e modulazione già ricordati, alcuni dei quali, accanto ad un *effetto locale* possiedono sovente un *effetto sistemico* contrario (*auto-feed-back*) o sono controllati da altri peptidi antagonisti.

Conseguenza fisiopatologica della *vasomotion* è la variazione ciclica della quantità di sangue presente all'interno del microvaso, definita come *flowmotion*.

Dal momento in cui il sangue oltrepassa i vasi di resistenza, sia per l'enorme aumento del letto vascolare, sia per il gioco arteriolare di contrazione-decontrazione, perde gran parte della energia meccanica (cinetica e potenziale, pressione e velocità) posseduta nella macrocircolazione, e perviene ai capillari a bassa pressione e bassa velocità, in modo da consentire gli scambi ematotissutali.

Lo scambio tra ambiente intra ed extravascolare si realizza con il concorso di numerosi fattori, da quelli *idrostatici*, *idrostatici ed oncologici* dell'ipotesi di Starling, all'intervento degli ormoni tissutali che regolano la permeabilità dell'endotelio e ne attivano la pino-fagocitosi.

Realizzato lo scambio, il sangue giunge alle pre-venule ed alle venule ove, grazie al tono venulare e alla quota anastomotica del flusso, prenderà origine il ritorno venoso. Lo stato tensivo dei miociti venulari regolerà, con una sorta di *feed-back* emodinamico, in via retrograda l'afflusso arteriolare mediante un riflesso assonico monodiastaltico, arteriolocostrittore, definito *riflesso venulo-arteriolare*, che è il principale fenomeno alla base della pompa venosa e della prevenzione dell'edema.

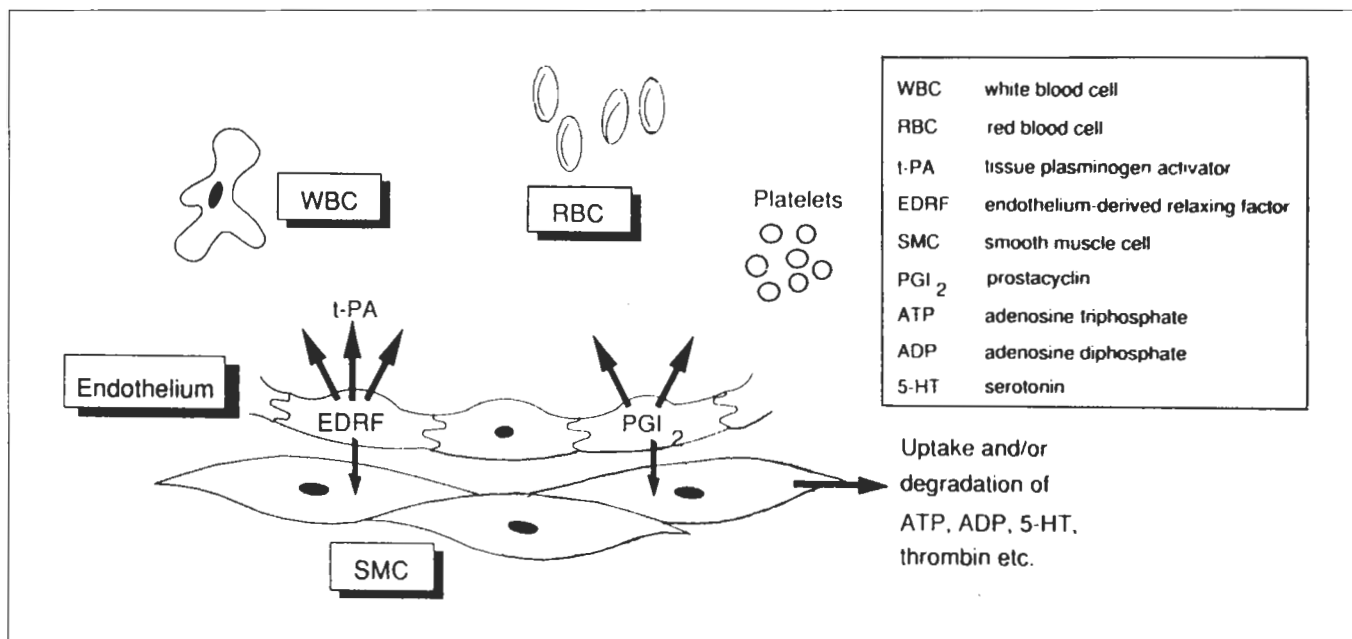


FIG. 7. — Vedi testo.

Accanto alla regolazione del tono e della portata dei microvasi, l'emodinamica microcircolatoria deve considerare anche altre variabili, come lo scorrimento del sangue all'interno dei microvasi, la sua reologia, l'influenza del tessuto sui costituenti del microvaso [7].

La progressiva riduzione del calibro dei microvasi causa un aumento della viscosità relativa del sangue (*effetto Fahraeus-Lindqvist*), che, opponendo una maggiore resistenza, ostacola lo scorrimento ematico; al di sotto dei 150 μ , come già ricordato, questa tendenza si inverte per effetto della schiumatura del plasma, e la perfusione viene assicurata anche nei più piccoli vasi. Se però il fattore reologico supera certi limiti⁴ il diametro capillare soglia dell'inversione dell'effetto Fahraeus-Lindqvist si abbassa, con conseguente riduzione della perfusione.

Sotto il profilo emoreologico l'equazione di Hagen-Poiseuille dimostra chiaramente l'importanza del fattore viscosità già in condizione di flusso laminare; quando il numero di Reynolds scende al di sotto dell'unità, in condizioni di flusso viscoso il ruolo della viscosità sullo scorrimento ematico diviene ancora più importante.

Delle variabili determinanti la viscosità, maggiore importanza è rivestita dal *globulo rosso* sia come *ematocrito*⁵ che come *deformabilità* della membrana, che gli consentirà di passare o meno attraverso i capillari, di diametro nettamente inferiore. Per quanto concerne il *leucocita*, ritenuto qualche anno addietro determinante solo in condizioni di spiccatissima leucocitosi, recenti studi, tuttora in corso, stanno mettendo in luce tutta la sua importanza emoreologica, sia macro che microcircolatoria che si estrinseca preva-

lentemente attraverso un'intensa attività secernente. L'influenza delle *piastrine* sulla reologia del sangue è modesta per quel che riguarda il numero⁶, mentre è importantissima per quel che riguarda l'attività endotelio-modulatrice e l'attività di sintesi (prevalentemente PDGF⁷ e trombassano) che si ripercuote sia sulla vasomotion e flowmotion, che sulla reologia del globulo rosso. Anche il *plasma* concorre al determinismo della componente viscosità attraverso il ruolo esercitato dalla concentrazione del fibrinogeno, delle proteine e dei trigliceridi.

Infine, per quanto attiene la *componente tissutale* va ricordato che lo *spazio extravascolare* possiede una propria *pressione interstiziale*⁸, il cui aumento si oppone in modo considerevole allo scorrimento del sangue nei microvasi, soprattutto nei capillari dove l'energia meccanica è molto bassa, favorendo così un aumento del flusso anastomotico. L'aumento della pressione interstiziale provoca anche un aumento del tono venulare, che innescando il riflesso venoarteriolare riduce l'afflusso arteriolare, e limita il passaggio delle macromolecole dall'ambiente endocapillare al mesenchima iuxtamicrovasale, indicato di recente come il vero ultimo prato del fenomeno circolatorio, riducendo in definitiva la nutrizione del tessuto.

Sulla base di queste considerazioni possiamo dunque identificare un *sistema di regolazione microcircolatoria del flusso (MFRS)*⁹, costituito da prostaciline,

4. Solitamente 5.0-5.5 cps.

5. Inteso più come valore assoluto di emazie che non come rapporto plasma/globuli.

6. Diviene importante per valori superiori a 500.000/mm³.

7. Platelet Derived Growth Factor, ormone di accrescimento derivato dalle piastrine, di enorme importanza nei macrovasi per l'attività mitogena sulle miocellule, che rappresenta il primum movens del processo ats; a livello microcircolatorio ha importanza per l'attività proaggregante, piastrinica, leucocitaria ed eritrocitaria.

8. Pressione idrostatica, osmotica ed oncologica.

9. *Microvascular Flow Regulating System* [8].

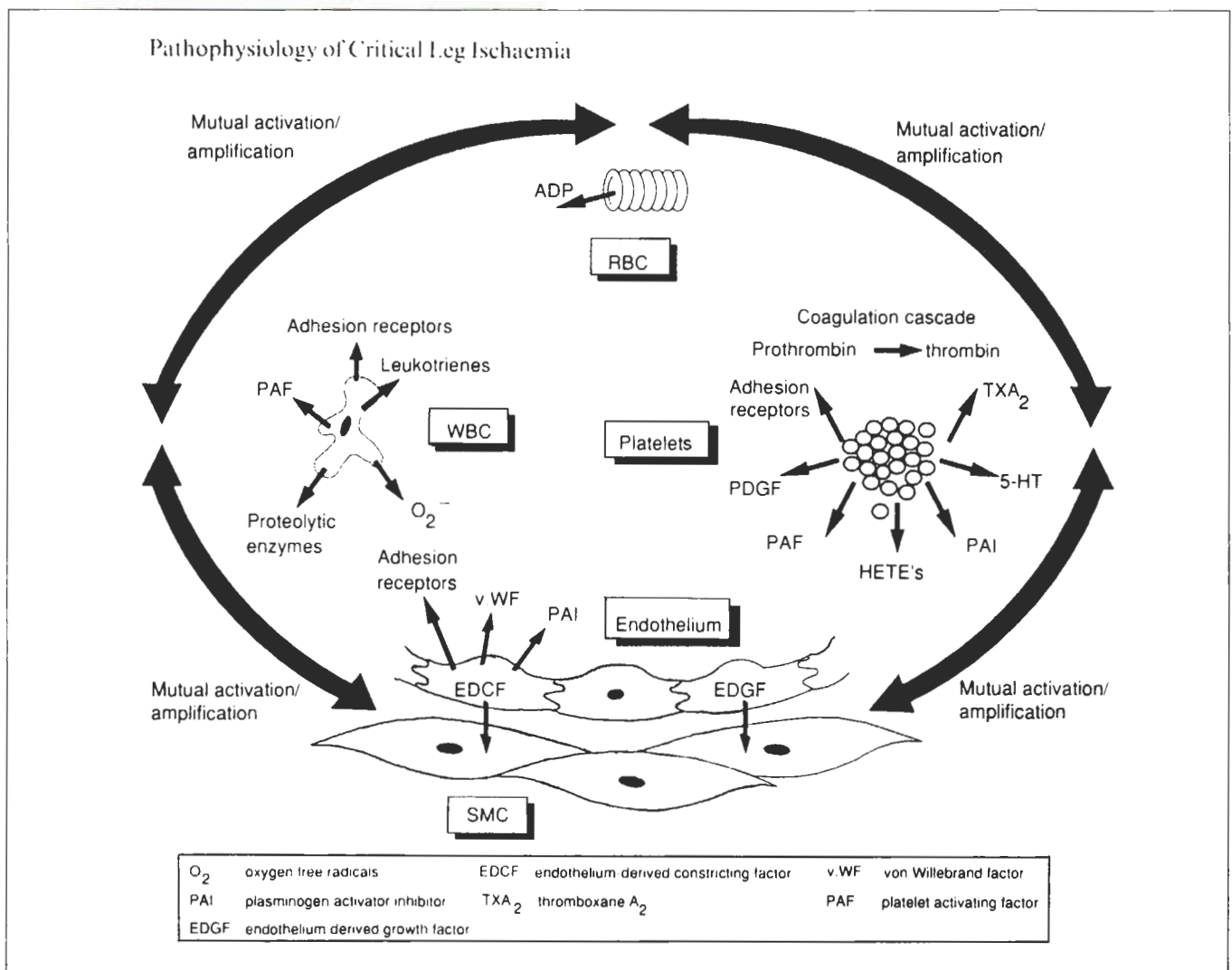


FIG. 8. — Vedi testo.

EDRF, attivatore tissutale del plasminogeno (r-tPA), che assicura una regolare perfusione tissutale, ed un sistema antagonista, costituito da EDCF, serotonina, trombossano, ADP, cascata coagulativa, inibitore dell'attivatore tissutale del plasminogeno (PAI₁), leucotrieni¹⁰ in grado di perturbare la naturale regolazione del flusso microcircolatorio, predisposto ad intervenire in condizioni di necessità come traumi o flogosi e che viene indicato come un *sistema microcircolatorio di difesa (MDS)*¹¹; i due sistemi sono fisiologicamente in equilibrio dinamico (fig. 7), cioè vengono sempre liberati e rimossi, in un perenne gioco di prevalenza di attivatore ed inibitore; solo così è possibile assicurare una pronta risposta in caso di necessità, fisiologica o patologica¹².

Nella IAP l'equilibrio è precario, infatti, dato che l'ats

è un processo reattivo proliferativo, la presenza di un solo ateroma¹³ comporta un persistente stato di all'erta del MDS, che, se è di difesa nei confronti dei traumi e della flogosi, diviene autolesivo e responsabile dell'automantenimento nel processo ats (fig. 8).

Orbene nell'evoluzione della IAP, la progressiva riduzione della portata e la conseguente ipossia che ne deriva, porta ad uno stato di turbamento dell'equilibrio precario, con prevalenza del MDS; se il MFRS sarà in grado di reagire e di prevalere si ristabilirà il compenso e sul piano clinico avremo l'*arteriopatia compensata stabilizzata*¹⁴, se il MFRS non riuscirà a compensare persisterà la prevalenza del MDS con effetti negativi sulla clinica che sarà caratterizzata da un peggioramento dell'IML, dalla comparsa della cianosi e di saltuari dolori a riposo (*arteriopatia instabile*) che, non trattata e ricompensata evolverà verso quadri sempre più gravi (figg. 9, 10) [8].

10. I mediatori del MFRS sono prevalentemente endoteliali, i mediatori del MDS sono prevalentemente piastrinici e leucocitari, ma possono essere sintetizzati anche dall'endotelio in sofferenza.

11. *Microvascular Defense System* [8].

12. L'MDS fisiologicamente viene attivato nella flogosi, con l'obiettivo specifico di circoscrivere e neutralizzare la noxa patogena.

13. E le lesioni non sono mai uniche.

14. Che andrà in scompensazione solo durante lo sforzo (claudicazione) e si ricompenserà subito col riposo.

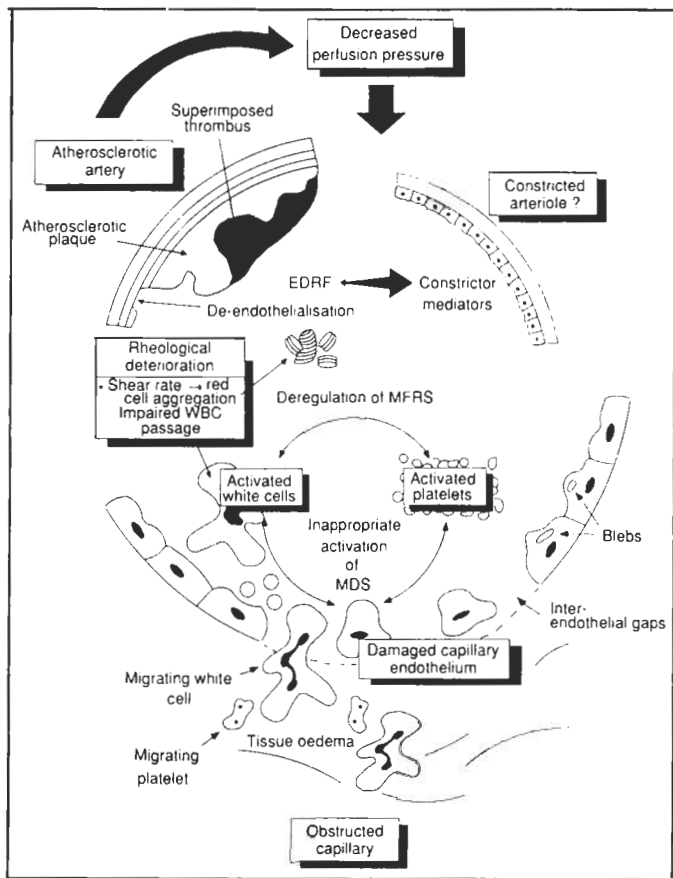


FIG. 9. — Vedi testo.

Tenendo presenti tutti i concetti espressi in questo capitolo e collegandoli con l'esperienza clinica viene agevole comprendere che:

- a) un difetto dell'equilibrio precario di MFRS e MDS può insorgere indipendentemente dal peggioramento macrocircolatorio, e che quindi una crisi delle teleologia perfusione nutrizione può essere primariamente microcircolatoria;
- b) bisogna intervenire elettivamente su questo distretto, e sui sistemi cellulari maggiormente coinvolti¹⁵ per tentare di ricompensare una condizione in scompenso;
- c) un rivascolarizzazione macrocircolatoria¹⁶, che da sola è in grado di ricompensare un'ischemia critica, in alcuni casi può avere dei risultati a distanza migliori se attuata con un microcircolo già ricompensato farmacologicamente.

15. In questa ottica non trova spazio l'intervento sulle piastine.
16. Chirurgica o PTA.

Pathophysiology of Critical Leg Ischaemia

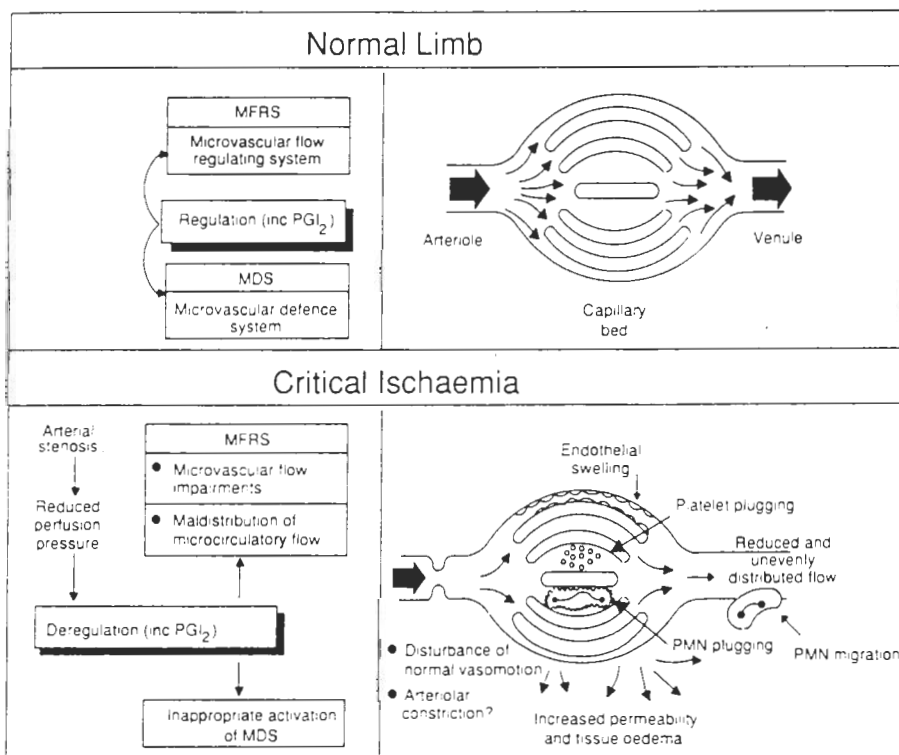


FIG. 10. — Vedi testo.

8. Definizione di ischemia critica

La Consensus Conference del 1989 ha definito l'*ischemia critica* in base a tre criteri clinici principali:

a) dolore a riposo persistente e ricorrente che richiede una regolare assunzione di analgesici da più di due settimane;

b) turbe trofiche o gangrena delle dita o del piede;

c) pressione sistolica alla caviglia inferiore a 50 mmHg (raccomandazione 2a) (tabella IX).

Questa definizione clinica viene subito integrata dalla necessità di una definizione più accurata (motivata soltanto da interessi culturali e scientifici, e ritenuta non indispensabile sul piano clinico) fornita da:

d) pressione sistolica al dito del piede < 30 mmHg;

e) $\text{tcpO}_2 < 10$ mmHg, priva di incremento dopo inalazione di ossigeno;

f) assenza di pulsatilità (valutata pletismograficamente) arteriosa all'alluce sia a riposo che dopo test vasodilatante;

g) significative alterazioni strutturali o funzionali dei capillari cutanei (raccomandazione 2b) (tabella X) [6].

Abbiamo già visto quanto sia difficile, in una patologia come la IAP, caratterizzata da una storia naturale molto lunga, tracciare dei limiti netti tra un momento evolutivo e l'altro, e dunque qualunque sia la li-

nea di demarcazione proposta va presa come quella più convincente per la maggioranza degli autori che hanno partecipato alla definizione; tuttavia non si può non sottolineare il carattere aleatorio del limite di 2 settimane, quasi che se il dolore a riposo persistesse da una settimana soltanto non fosse espressione anch'esso di un *momento fisiopatologico estremamente* critico; e ancora, perché è necessario attendere la comparsa delle turbe trofiche per definire critica l'ischemia, quando sappiamo da tempo che un momento critico di viraggio dalla fase di compenso a quella di scompenso è rappresentato dalla stasi microcircolatoria e che essa ha un segno clinico inequivocabile e facilmente obiettivabile, come la *cianosi* (fig. 11).



FIG. 11. — Comparsa di "cianosi" nella fase iniziale dell'ischemia critica (impone una diagnosi differenziale con la sindrome del "dito blu" da ateroembolia; quest'ultimo quadro clinico, di solito, si manifesta in pieno benessere ed è espressione di una ateroembolia a partenza da aterosclerosi aortiche).

TABELLA IX. — *European Consensus on critical limb ischemia* — 1989 Recommendation 2a.

Critical limb ischemia is defined by the following criteria:

* persistently recurring rest pain requiring regular analgesia for >2 weeks

* ulceration or gangrene of the foot or toes

* puls ankle systolic pressure < 50 mmHg

!!! — Calcification of the arteries in diabetes and other diseases makes measurement of the ankle pressure unreliable; absent palpable pulses are sufficient for definition of critical limb ischaemia in diabetics and patients with calcified arteries

TABELLA X. — *European Consensus on critical limb ischemia* — 1989 Recommendation 2b.

A more precise definition is required for published reports or for design and reporting of clinical trials.

In addition to the above definition, further evidence of ischaemia has to be obtained by angiography and/or one of the following tests:

* toe systolic blood pressure < 30 mmHg

* tcpO_2 of the ischaemic area < 10 mmHg and which does not increase with inhalation of oxygen

* absence of arterial pulsations in big toe (measured with strain gauge or photoplethysmography after vasodilatation)

* marked structural or functional changes of the skin capillaries in the affected area

Personalmente riteniamo che la cianosi rappresenti un segno precoce di ischemia critica e che una valutazione capillaroscopica cutanea sia in grado di aiutarci nella definizione del rischio trofico ben prima della comparsa delle lesioni di continuo.

Ecco dunque che la visione allargata con la quale concludevamo il paragrafo precedente trova una conferma clinica alla interpretazione fisiopatologica che ci suggeriva di includere anche lo stadio IIb nella ischemia critica.

E a tal proposito va sottolineata la possibilità, tutt'altro che rara, che uno scompenso microcircolatorio, in grado di dare cianosi, si realizzi clinicamente anche con pressioni alla caviglia superiori a 50 mmHg. Gli eventi che possono condurre ad una simile condizione sono l'*abolizione della reattività microcircolatoria*, con

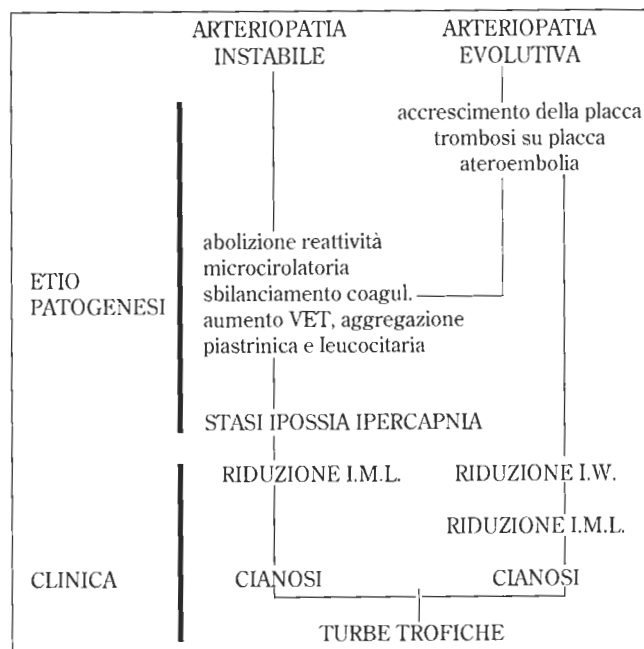
stasi e formazione di laghi stagnanti forieri di ipossia ed ipercapnia distrettuali croniche, lo *sbilanciamento in senso coagulativo* dell'omeostasi fibrinolitico-coagulativa, con trombosi microvasale¹, l'*aumento della viscosità ematica totale*, lo *sludge eritrocitario*, l'*aggregazione leucocitaria*.

Accanto alla patogenesi primitivamente microcircolatoria dello scompensamento della IAP, va considerata anche una patogenesi primitivamente macrocircolatoria; gli eventi scatenanti più frequenti in questo caso sono l'*accrescimento della placca*, la *trombosi su placca* e l'*ateroembolia*. In questo caso l'evoluzione dell'ischemia critica è più rapida che nel precedente, oltre alla cianosi compaiono precocemente i dolori a riposo e le turbe trofiche.

L'osservazione quotidiana di questi fenomeni clinicamente simili ma fisiopatologicamente differenti, che non possono sfuggire a chi passa la maggior parte del proprio tempo nei laboratori di emodinamica o al letto del malato, ci ha indotto a proporre, sette anni fa [9], la distinzione semantico-nosologica delle due fasi di scompensamento, indicando la condizione sostenuta dallo scompensamento microcircolatorio come *arteriopatia instabile* e quella sostenuta dallo scompensamento macrocircolatorio come *arteriopatia cronica evolutiva* (tabella XI).

Nell'*arteriopatia instabile* il sintomo soggettivo più importante non è il dolore a riposo² bensì la recente e significativa riduzione dell'IML, mentre il segno clinico oggettivo più frequente è la cianosi; essa è molto sensibile al trattamento farmacoterapico che nella gran parte dei casi riesce a ristabilire lo *statu quo ante*.

TABELLA XI. — *Ischemia critica.*



L'*arteriopatia cronica evolutiva*, invece, riconosce come fulcro patogenetico e fisiopatologico il peggioramento macrocircolatorio, presenta una riduzione dell'indice di Winsor, il sintoma soggettivo più importante è il dolore a riposo che necessita molto spesso della somministrazione di analgesici; essa necessita di un trattamento chirurgico prioritario, mentre il trattamento farmacologico rimane di seconda scelta, quando la chirurgia non è eseguibile nell'immediato o in assoluto (cfr. paragrafo 9).

1. La trombosi microvasale sotto il profilo fisiopatologico è del tutto sovrapponibile alla trombosi macrovasale dell'ischemia acuta classica, e dunque può giustificare provvedimenti terapeutici qualitativamente analoghi.

2. Quando è presente, il dolore a riposo nell'arteriopatia instabile è estremamente localizzato.

9. Storia naturale dell'ischemia critica

L'ischemia critica, arteriopatia instabile o arteriopatia cronica evolutiva, rimane una condizione fisiopatologica di transizione che deve essere riconosciuta, valutata e trattata rapidamente. La strategia terapeutica adottata dal nostro gruppo prevede (tabella XII):

Arteriopatia instabile: terapia farmacologica, che ha come obiettivo quello di recuperare la condizione di stabilità precedente lo scompenso; successivo bilancio emodinamico completo, comprendente il doppler ad onda continua (tensiometria e velocimetria), ecoduplex ed angiografia per la valutazione morfologica, treadmill test, pletismografia s.g., capillaroscopia, laser-doppler e gasanalisi transcutanea per la valutazione funzionale; sulla base del risultato, avvio del paziente a rivascolarizzazione chirurgica in elezione¹, ovvero mantenimento del compenso con terapia fisica e farmacologica, con controlli frequenti al fine di cogliere nuove iniziali fasi di scompenso. Nella nostra esperienza la soluzione più frequentemente adottata è quella della rivascolarizzazione chirurgica in elezione. Un eventuale secondo episodio di scompenso rappresenta un'indicazione assoluta alla rivascolarizzazione anche dopo riconversione a condizioni di stabilità.

Arteriopatia cronica evolutiva: ha nella nostra visione una indicazione chirurgica prioritaria; un trattamento farmacoterapico può essere intrapreso se l'intervento chirurgico deve essere differito per qualsivoglia moti-

vo. Se la chirurgia non è indicata, la scelta farmacologica viene operata, ma con motivazione "extrema ratio" e di solito non è seguita da successo, anche se talvolta consente di limitare l'intervento demolitivo ad amputazioni minori [10,11].

Sulla base del rationale sin qui esposto si evince chiaramente che la terapia farmacologica ha un ruolo preciso nel trattamento dell'ischemia critica; tuttavia una domanda è d'obbligo: *quale terapia farmacologica?*

Solitamente la letteratura riguardante la storia naturale della IAP ed il follow-up dei pazienti in funzione dei differenti trattamenti adottati², indica la farmacoterapia con il termine generico di *terapia medica*, senza alcuna specificazione sul farmaco o sul rationale che ne ha guidato la scelta. Nella maggior parte dei casi la terapia medica è quella *antiplatestrinica* (tabella XIII), indipendentemente dal fatto che l'obiettivo dello studio sia quello di interferire sull'evoluzione della fase stabilizzata della malattia, ovvero il miglioramento della performance deambulatoria, o di trattare momenti evolutivi di particolare gravità. La scelta antiplatestrinica, con maggiore frequenza ASA, viene fatta in funzione dei risultati dei grandi trial che hanno dimostrato che *l'ASA riduce significativamente la mortalità cardiovascolare*, o in mancanza di presidi migliori se l'amputazione è l'unica prospettiva razionalmente ipotizzabile. Ogni altra scelta terapeutica viene appe-

TABELLA XII. — *Strategia terapeutica dell'ischemia critica.*

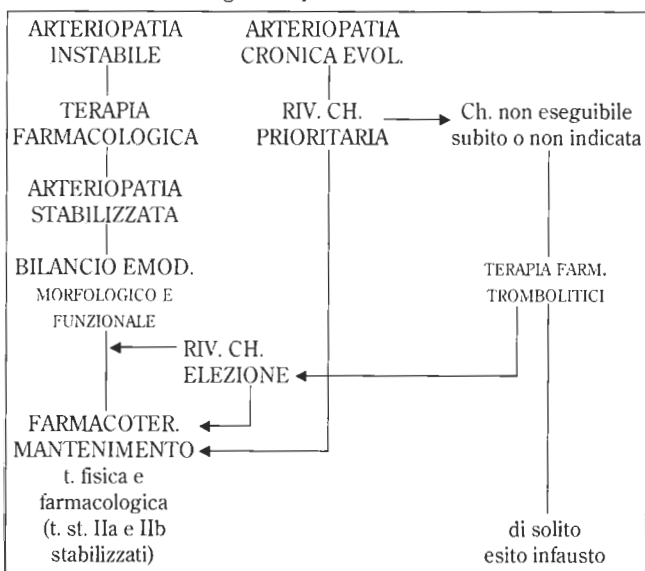


TABELLA XIII. — *Critical limb ischaemia — 1991 Recommendation 14.*

Routine antiplatelet drug prophylaxis in ambulatory patients by using aspirin is strongly recommended

TABELLA XIV. — *Critical limb ischaemia — 1991 Recommendation 30.*

Because there is some evidence of efficacy, it is recommended that individual patients in whom revascularization procedures are impossible or carry a poor chance of success, particularly when the alternative is amputation, can be treated with prostanooids

!!! — Further clinical trials are required to show evidence of efficacy of primary medical treatment of CLI

!!! — ...in some patients primary amputation may be better than subjecting the patient to prolonged primary medical treatment if there is a little chance of success

1. O angioplastica percutanea se ne esistono le indicazioni.

2. Rivascolarizzazione chirurgica, PTA, terapia farmacologica.

na accennata, senza alcuna possibilità di successo³ (*tabella XIV*) [12].

Orbene crediamo che una puntualizzazione sia d'obbligo; personalmente riteniamo che la terapia della IAP debba impiegare farmaci differenti, eventualmente in associazione, in funzione dei meccanismi fisiopatologici sui quali si deve intervenire⁴.

Utilizziamo quotidianamente gli antiplastrinici con il preciso obiettivo di *rallentare la progressione della malattia* distrettuale e delle lesioni ats pluridistrettua-

li, di *prevenire le ateroembolie*, sia cerebrali che periferiche, tenendo ben presente anche l'end point generale di riduzione della mortalità, solitamente coronarica [13,14]. Riteniamo però che nel paziente in *ischemia critica*, condizione fisiopatologica di scompenso (emodinamico, microcircolatorio, metabolico) l'*obiettivo principale* sia il *salvataggio dell'arto* [9] per il quale occorrono scelte terapeutiche precise⁵ che non possono essere le stesse di quelle adottate nel trattamento della fase stabile della malattia.

3. Non siamo assolutamente d'accordo con tale impostazione, soprattutto quando, nella convinzione che solo gli antiplastrinici siano dei farmaci validi nel trattamento delle arteriopatie periferiche in fase di scompenso, essi vengono scelti come farmaci di confronto di altre terapie; così come non siamo d'accordo a studi eseguiti versus placebo, quando l'end point è l'amputazione.

4. Cfr. paragrafo 11.

5. Autentica *farmacoterapia di salvataggio*; eparina nell'ipercoagulabilità, trombolitici (UK, SK, rtPA), potenti attivatori e modulatori della regolazione microcircolatoria, nei casi più gravi.

10. Strategia terapeutica della insufficienza arteriosa periferica

Gli obiettivi principali della terapia della IAP sono rallentare la *progressione della malattia e migliorare la perfusione tissutale*, tentando di mantenere il più a lungo possibile un valido stato di *compenso della sindrome ischemico-ipossica* in modo da consentire una vita di relazione adeguata alle esigenze del singolo paziente.

I trattati di terapia distinguono tre momenti terapeutici differenti, l'*etiologico*, il *patogenetico*, ed il *sintomatico*. Orbene, dato che nella storia naturale della IAP, tra il momento di intervento della noxa patogena, l'instaurarsi della lesione parietale e la manifestazione clinica della sindrome ischemico-ipossica intercorre un'importante latenza temporale (in ordine di anni), a parte le lacune conoscitive che ancora sussistono su alcuni aspetti etiopatogenetici, la terapia non può essere di tipo etiopatogenetico, e sarebbe decisamente fallimentare se fosse soltanto sintomatica.

Se le conoscenze di etiopatogenesi non sono ancora complete, quelle di fisiopatologia, relative all'adattamento o non adattamento del distretto in IAP alla riduzione della portata, come abbiamo più volte ricordato, sono invece abbastanza avanzate, e su di esse si basa ogni rationale di intervento terapeutico sulle arteriopatie periferiche volto ad attivare i meccanismi di compenso, in ogni modo possibile, chirurgicamente, farmacologicamente, o mediante attività fisica controllata.

Si caratterizza così quella che potremmo definire una *terapia fisiopatologica*, caratterizzata da specifici interventi guidati appunto dalla fisiopatologia dello stadio evolutivo che si deve curare.

10.1 STADIO I: ARTERIOPATIA SILENTE

La diagnosi di IAP al I stadio, come abbiamo visto, è spesso casuale; quando viene posta è obbligatorio attuare un programma terapeutico che ripropone le strategie della profilassi primaria e secondaria dell'ats.

Abitudini di vita e fattori di rischio¹ vanno assolutamente corretti; tuttavia tale strategia da sola non comporta risultati molto soddisfacenti. In un follow-up di 3 anni, con l'unico ausilio di norme igienico-dietetiche, solo il 16% dei casi ha ottenuto un miglioramento funzionale, mentre il 43% è rimasto stazionario ed il 41% è evoluto verso il II stadio.

Associando alla correzione dei fattori di rischio un trattamento farmacologico volto al *miglioramento del-*

la funzione endotelio-intimale e di quella piastrinica la quota dei pazienti che migliorano sale al 60% [15].

Se da un lato ciò dimostra che la quota dei pazienti che peggiorano non si modifica, verosimilmente perché caratterizzati da una elevata potenzialità evolutiva² dall'altro l'aumento della quota dei pazienti migliorati, nei quali dunque la progressione della malattia è stata rallentata, giustifica clinicamente tale intervento terapeutico.

I farmaci utilizzabili a tal riguardo sono molteplici, li ricordiamo soltanto (glucosaminoglicani³, l'eparina calcica a basse dosi, il defibrotide, gli antiplastrinici⁴, il piridinolcarbamato, il cloricromene, il trapidil, etc.), senza entrare nel dettaglio del meccanismo d'azione di ognuno di essi.

I vari medicinali vanno scelti sulla base dell'esperienza personale e del parametro fisiopatologico maggiormente alterato sul quale si vuole intervenire; l'efficacia terapeutica a breve termine è sufficientemente dimostrata, la verifica a lungo termine è ancora in corso, ma sembra certo che il non intervenire aumenti significativamente le possibilità evolutive della malattia.

Rallentare la progressione della malattia è dunque l'obiettivo terapeutico principale della fase iniziale della malattia, va tuttavia ricordato che esso deve essere perseguito anche quando ci si appresta a curare pazienti al II o III stadio, in quanto l'evoluitività della malattia è sempre in agguato, e costituisce il tallone d'achille di ogni provvedimento terapeutico, pronto a vanificare i risultati ottenuti a breve termine sul compenso del singolo stadio.

10.2 STADIO IIa: ARTERIOPATIA STABILIZZATA

L'obiettivo principale della terapia del II stadio, oltre al rallentamento della progressione della malattia sulla quale non torneremo, è il *miglioramento della performance deambulatoria* del paziente, che può ottenersi o mediante un *aumento della perfusione tissutale* o *aumentando l'utilizzazione dell'O₂*.

10.2.1 Aumento della perfusione tissutale

L'aumento della perfusione tissutale può ottenersi

1. Fumo, dismetabolismi, ipertensione arteriosa.

2. Familiarità, incompleta correzione dei fattori di rischio.

3. Sulodexide, mesoglicansolfati, eparansolfati, dermatansolfati.

4. ASA a basse dosi, ticlipidina, indobufene, picotamide.

mediante *interventi di rivascolarizzazione diretta* o mediante *trattamento farmacologico*.

Rivascolarizzazione diretta

La rivascolarizzazione diretta allo stadio IIa trova indicazione nei pazienti giovani, nei quali è presente una scarsa collateralità che minimizza le possibilità di compenso, e, per lo stesso motivo, nelle stenozioni prossimali, ovvero quando la vita lavorativa e di relazione del paziente esige prestazioni funzionali non ottenibili altrimenti.

A questa tattica terapeutica potrebbe obiettarsi che, limitare l'indicazione chirurgica ai casi suddetti, di fatto priverebbe un certo numero di pazienti di una qualità di vita di livello superiore; ciò non è esatto, per una serie di considerazioni che vanno valutate al momento di porre un'indicazione chirurgica.

Innanzitutto va tenuto presente che, al di fuori delle suaccennate condizioni, il miglioramento della performance deambulatoria è sovrapponibile nei pazienti operati ed in quelli trattati farmacologicamente, con rapporto costo/beneficio a favore dei costi; inoltre, per mantenere pervia la rivascolarizzazione sono spesso necessari trattamenti farmacologici più impegnativi di quelli adottati per migliorare la performance deambulatoria; infine non va dimenticato che la rivascolarizzazione ha una durata sua propria, oltre la quale è necessario reintervenire, con ulteriore aumento dei costi, e che la durata della seconda rivascolarizzazione è di regola inferiore alla precedente.

Sembra dunque razionale limitare l'indicazione chirurgica allo stadio IIa ai casi suaccennati, e riserVARLA, negli altri, a fasi più avanzate della malattia.

Trattamento farmacologico

La spinta culturale iniziale della terapia farmacologica delle arteriopatie periferiche, circa cinquanta anni addietro, era rappresentata dall'equazione di Hagen Poiseuille, che consente un aumento teorico del flusso o aumentando il numeratore o riducendo il denominatore.

Fu soprattutto l'aumento del numeratore a stimolare farmacisti e clinici, illusi da quel r^4 che diede origine al concetto di *farmaco vasodilatatore*. Nacquero così varie strategie terapeutiche, dalla ipertensivante⁵, alla vasodilatante vera e propria, con farmaci ad azione sulla regolazione neurogena⁶, e sulla regolazione miogena⁷ (cfr. paragr. 7).

Con l'evoluzione della metodologia di studio e delle conoscenze fisiopatologiche, ci si rese conto che modificare il raggio di arterie malate era impossibile, e che talvolta l'impiego di questi farmaci poteva privi-

legiare distretti meno malati a scapito di distretti più compromessi⁸.

Nonostante l'errore teorico iniziale però, l'efficacia terapeutica di questi farmaci continua ad essere documentata da una quotidiana verifica clinica; sulla base delle conoscenze fisiopatologiche attuali il razionale terapeutico del loro impiego non è quello dell'azione emodinamica macrocircolatoria, bensì quello di *migliorare lo scorrimento ematico nel microcircolo* e di ridurre la responsività delle miocellule del sistema arteriolo capillare, particolarmente eccitabili a causa della sofferenza ischemica e della conseguente depolarizzazione persistente, ai numerosi stimoli vasocostrittori⁹ sempre presenti.

Nascono così i concetti di *terapia emoreologica ed antivasospastica* i cui farmaci attuali di riferimento sono quelli ad azione elettiva sul globulo rosso ed i calcio-modulatori¹⁰.

Alcuni AA. includono tra i farmaci che migliorano la performance deambulatoria anche gli antiipertensivi, e sono in corso dei trial per verificare su larga scala questo aspetto; ricerche personali hanno dimostrato che tutti i farmaci ricordati nel paragrafo sull'arteriopatia silente, il cui obiettivo principale è quello di rallentare la progressione della malattia, inducono in monoterapia anche un aumento dell'IML, che si realizza però non come azione farmacologica diretta, bensì con meccanismo emoreologico indiretto [16,17].

La strategia terapeutica da adottare nello stadio IIa secondo l'esperienza personale è quella dell'associazione farmacologica di emoreologici o antivasospastici, con antiipertensivi, GAG o eparina calcica a basse dosi, che consente generalmente un significativo miglioramento della performance deambulatoria con stabilizzazione della evolutività della malattia. In un follow-up di 4 anni, su 454 pazienti, il nostro gruppo ha ottenuto un significativo miglioramento della performance deambulatoria nel 46% dei casi, il 42% è rimasto stabile con qualità di vita soddisfacente, e soltanto il 12% è evoluto verso stadi più avanzati (fig. 12) [13,14].

10.2.2 Aumento dell'utilizzazione dell'O₂

Il miglioramento della performance deambulatoria può essere realizzato, indipendentemente dall'aumento della perfusione tissutale, anche migliorando l'utilizzazione tissutale dell'ossigeno, che può essere ottenuta attraverso un programma di attività fisica controllata o con presidi farmacologici.

Attività fisica controllata

È il metodo più fisiologico per ottenere la massima

5. Basata sul corretto razionale di aumento della pressione distrettuale, fu abbandonata per gli effetti ipertensivanti sistemici; di tale razionale rimane attuale la terapia ipervolemizzante con destrano a basso p.m. (ingiustamente limitata da superficiali provvedimenti ministeriali), dotata anche di effetti reologici importanti.

6. Betastimolanti, alfamodulatori.

7. Miolitici.

8. Emometacinesia o furto ematico.

9. Amine adrenergiche, TXA₂, EDCF, endotelina, etc.

10. Eredi dei farmaci miolitici.

Follow Up 48 mesi
454 pazienti con AOCP II° stadio

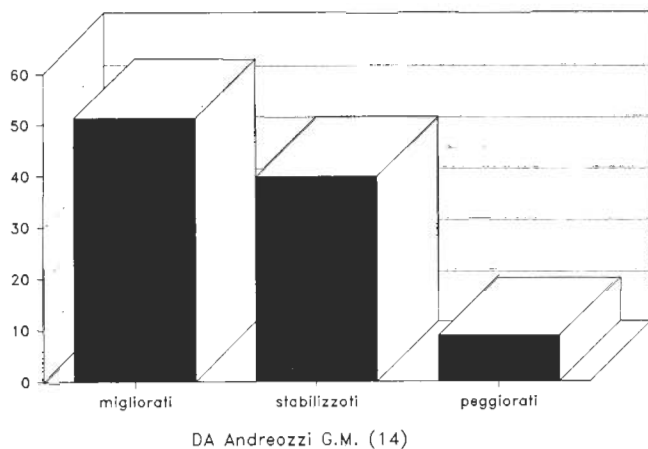


FIG. 12.

vasodilatazione possibile in un distretto muscolare, che si realizza mediante un allenamento dei recettori arteriosi delta (stimolati dalla CO_2 e dai cataboliti muscolari acidi (lattato) ad aumentare in modo massimale la risposta vasodilatante¹¹.

L'attività fisica controllata nel II stadio stabile è in grado di aumentare significativamente ed anche raddoppiare l'IML, tuttavia è importante che l'allenamento sia proporzionale alla performance deambulatoria del singolo paziente ed eviti di raggiungere, per ogni seduta, condizioni emodinamiche di debito di ossigeno, nel qual caso il miglioramento della performance deambulatoria avverrebbe non per un aumento dell'utilizzazione dell' O_2 ma per adattamento al lavoro ischemico (cfr. paragr. 5).

Farmaci che aumentano l'utilizzazione dell' O_2

Di recente sono stati effettuati studi pilota sugli effetti sull'IML di farmaci che agiscono sul metabolismo del muscolo striato¹² che hanno dimostrato la possibilità di ottenere un significativo aumento della performance deambulatoria di arteriopatici al II° stadio stabile; trial di verifica clinica sono in corso.

10.3 STADIO IIb

Come abbiamo più volte ricordato nei capitoli precedenti, nella gran parte dei casi lo stadio IIb rappresenta un'indicazione chirurgica d'elezione alla rivascolarizzazione diretta.

Tuttavia se il paziente è di prima osservazione e non ha mai eseguito, per i più svariati motivi, alcuna terapia angiologica¹³, può essere utile attuare un trattamento farmacologico volto a migliorare la performance deambulatoria, e che aiuti anche a comprendere se esso si trovi in una fase di arteriopatia stabile (anche se con IML inferiore a 150-200 mt) o instabile.

La scelta farmacologica può cadere su strategie analoghe a quelle proposte per l'arteriopatia stabilizzata, ovvero possono adottarsi strategie più impegnative come quelle dell'arteriopatia instabile. Personalmente preferiamo questa seconda soluzione che, non di rado, si è mostrata capace di riportare il paziente allo stadio IIa.

Nella pratica clinica non di rado si ricorre, osservando nel tempo l'evoluzione della malattia nel singolo paziente, all'associazione di entrambe le strategie, opportunamente e ciclicamente integrate, inserendo la scelta chirurgica nel momento più opportuno secondo le esigenze distrettuali e generali del paziente.

11. In virtù della vasodilatazione da stimolazione dei recettori delta il meccanismo d'azione con cui l'attività fisica controllata migliora la performance deambulatoria fu ritenuto quello dell'aumento della portata; ricerche personali hanno smentito tale ipotesi, dimostrando che essa non migliora il flusso a riposo, ma i parametri microcircolatori e la risposta microcircolatoria allo stress ischemico [18,19].

12. Propionil-carnitina, ubidecarenone.

13. O ha seguito terapie improprie.

11. L'eparina calcica nella terapia dello stadio IIb

L'eparina calcica a basse dosi è stata proposta nel trattamento delle arteriopatie periferiche ormai da molti anni [17], con il preciso obiettivo di ridurre l'ipercoagulabilità ematica che può causare sia una progressione macrocircolatoria della malattia, sia un deterioramento dell'efficacia dei meccanismi di compenso.

Nonostante i risultati clinici inconfutabili e facilmente verificabili, non pochi AA. criticano tale approccio perché metodologicamente non suffragato da studi controllati. Questa critica è superata da uno studio controllato del nostro gruppo, di recente pubblicazione [20].

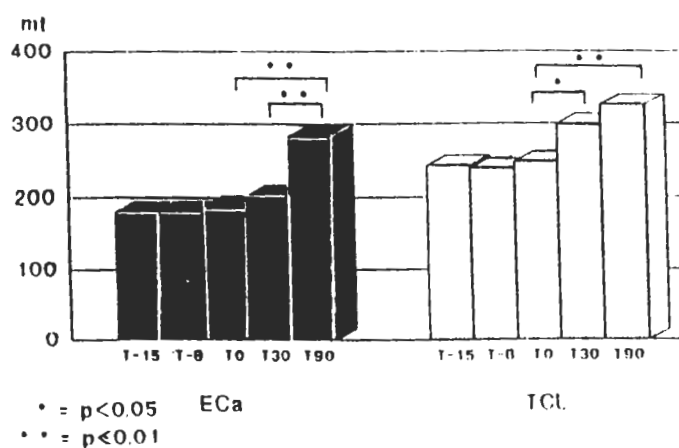
Due gruppi di 20 arteriopatici allo stadio IIb di Fontaine sono stati sottoposti, per un periodo di tre mesi, ad un trattamento randomizzato con eparina calcica (12.500 u/die) o con ticlopidina (250 mg/die).

Alla fine della randomizzazione i due gruppi apparivano ben bilanciati (tabella 15), ma ciononostante i pazienti del gruppo eparina calcica sono risultati maggiormente compromessi (IML e $tcpO_2$ significativamente inferiori) rispetto al gruppo ticlopidina.

TABELLA XV. — Main Clinical Characteristics of Patient Population.

Variable	Calcium Heparin	Ticlopidine	P Value
Number of patients	20	20	—
Gender (M/F)	17/3	19/1	NS
Age (years)	63.5 ± 5.6	61.7 ± 6.7	NS
Body weight (kg)	69.6 ± 10.7	68.9 ± 8.2	NS
Height (cm)	165.9 ± 6.9	166.7 ± 5.9	NS
Family history of vasculopathies	6	4	NS
Diabetes	6	4	NS
Cigarette smoking			
Nonsmokers	5	1	
< 10 cigarettes/day	3	4	NS
≥ 10 cigarettes/day	3	8	
Former smokers	9	7	
Alcohol consumption			
None	13	10	
Occasional	2	10	NS
Moderate	2	0	
Frequent	3	0	
Obesity	0	0	—
Physical activity			
No	9	5	NS
Yes	11	15	

I.M.L.



I.M.L. max

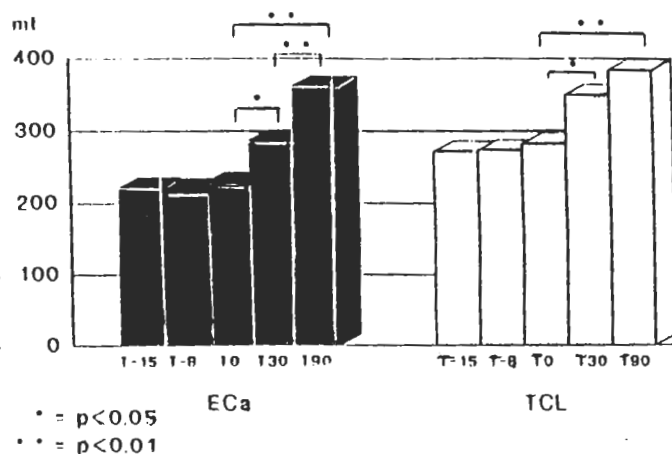


FIG. 13. — Modificazioni dell'IML relativo e dell'IML massimale durante terapia con eparina calcica (ECA) o ticlopidina (TCL).

11.1 RISULTATI

Sia l'IML che l'IML_{max} sono aumentati significativamente in entrambi i gruppi, con un incremento percentuale rispetto ai valori basali leggermente superiore nel gruppo eparina (fig. 13). La pressione arteriosa

alla caviglia non ha mostrato alcuna variazione in nessuno dei due gruppi¹, mentre la sua riduzione dopo

1. A testimonianza che nessuno dei trattamenti ha un'efficacia macrocircolatoria.

△ P.A. tibiale posteriore
dopo sforzo

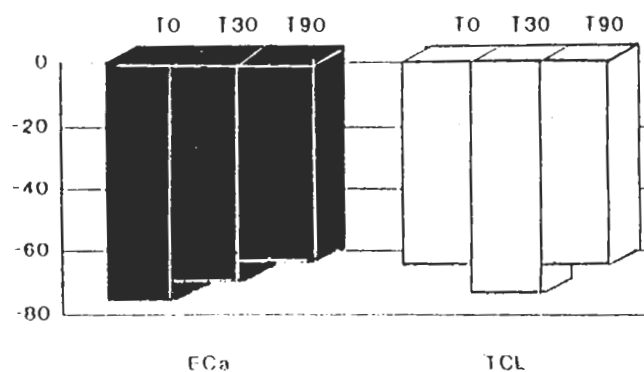


FIG. 14. — Modificazioni della caduta della pressione arteriosa alla caviglia "dopo sforzo" durante terapia con eparina calcica (ECA) o ticlopidina (TCL).

sforzo ha fatto registrare un significativo trend migliorativo, segno preciso di aumentata tolleranza allo sforzo, nel gruppo eparina ma non nel gruppo ticlopidina (fig. 14). La $tcpO_2$ è significativamente aumentata nel gruppo trattato con eparina², ma non in quello ticlopidina (fig. 15).

Questo studio, oltre a dimostrare che entrambi i farmaci sono in grado di migliorare la performance deambulatoria degli arteriopatici allo stadio IIb, conferma, con i migliori risultati riscontrati nel gruppo eparina calcica, quanto abbiamo detto nei paragrafi 1 e 4 a proposito della fisiopatologia dello stadio IIb. Questo è infatti uno stadio di transizione, con chiara tendenza al

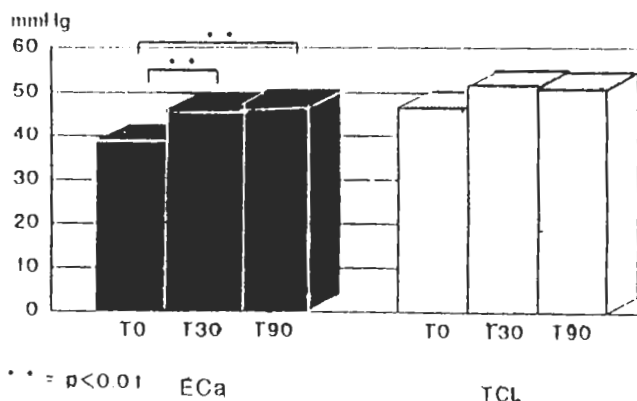


FIG. 15. — Modificazioni della tensione transcutanea di ossigeno durante terapia con eparina calcica (ECA) o ticlopidina (TCL).

viraggio del metabolismo muscolare e comparsa dell'adattamento al lavoro in ischemia; tutti eventi, come abbiamo più volte ricordato in queste pagine, che traggono origine da un deterioramento dei meccanismi microcircolatori di compenso e che dunque si avvantaggiano maggiormente di terapie di ordine microcircolatorio come l'eparina calcica a basse dosi.

Abbiamo voluto citare questo studio, non solo per completezza di trattazione, ma anche per sottolineare che la terapia con eparina calcica è una delle possibili strategie da adottare subito dopo la stabilizzazione di un'ischemia critica, per mantenerne e rafforzarne i risultati.

2. Nel quale, all'inizio dello studio, era significativamente più bassa.

12. I prostanoidi e l'iloprost nel trattamento dell'ischemia critica

La scoperta della prostaciclina (PGI_2) e del suo ruolo nella regolazione dell'omeostasi tra contenente (endotelio) e contenuto (eritrociti, piastrine, leucociti) del microcircolo (cfr. par. 7), è senza dubbio la svolta più importante della ricerca angiologica degli ultimi 15 anni [21,22,23]; da allora uno degli interessi principali di farmacologici e clinici è stato quello di utilizzare la potente azione vasodilatante ed antiaggregante nella terapia delle sindromi ischemiche come le arteriopatie obliteranti, ed il fenomeno di Raynaud.

I primi studi clinici consegnati alla letteratura, hanno utilizzato due prostanoidi (PGI_2 e PGE_1) versus placebo, per un periodo di 72 ore in infusione continua¹, proponendo come end point il dolore a riposo e l'estensione delle lesioni trofiche. I risultati non sono stati incoraggianti, nessuna modificazione significativa rispetto al placebo è stata segnalata; soltanto una serie di 28 pazienti ha mostrato una iniziale significativa riduzione del dolore e del consumo di analgesici che si manteneva per un certo tempo [24] (tabella XVI) [12].

In studi successivi il trattamento, sempre con PGE_1 , è stato protratto per una media di 28 giorni, con un incremento dei risultati positivi sul dolore rispetto agli studi con infusione per 3-4 giorni, e la comparsa di effetti positivi anche sulle ulcere ischemiche che gli studi a breve termine non avevano mostrato (tabella XVII) [12].

I risultati poco incoraggianti sono stati messi in relazione alla instabilità farmacologica dei prostanoidi naturali, e da allora la ricerca è stata orientata verso la sintesi farmacologica di sostanze simili ai prostanoidi naturali.

Un importante passo avanti è stata la sintesi dell'iloprost (fig. 16), analogo stabile della PGI_2 , che sotto il profilo farmacologico presenta maggiore stabilità, maggiore attività antiaggregante ed un minor effetto vasodilatante [25,26]; l'iloprost esplica la propria attività farmacologica elettivamente nel distretto microcircolatorio come stimolante e modulatore di vari si-

stemi cellulari e molecolari del MFRS.

Negli studi farmacologici in vitro ha mostrato di inibire la produzione ed il rilascio del trombossano piastrinico [27,28] e del PDGF [27] e la sua presenza richiede una concentrazione di induttore di aggregazione piastrinica dieci volte superiore rispetto a quella necessaria in sua assenza [29]; anche la produzione di fattore V da parte delle piastrine umane viene significativamente inibita [30].

In vivo, nell'animale, ilprost ha mostrato di inibire le interazioni piastrine endotelio, con riduzione dell'adesione piastrinica in arterie private dell'endotelio e della proliferazione miointimale sulla lesione endoteliale stessa [31]; anche l'adesione e l'aggregazione leucocitarie, in modelli di flogosi sperimentale e di iperproduzione di radicali liberi dell'ossigeno, risultano inibite [32,33].

La presenza di ilprost è stata in grado di ridurre significativamente la formazione del trombo nelle trombosi sperimentali, nonché di attivare la fibrinolisi endogena [26]. In vivo, sull'uomo ha inoltre mostrato di ridurre significativamente l'uptake piastrinico a livello della placca ats, attuando un significativo rallentamento dell'evoluzione della placca stessa [32,33].

Sotto il profilo emodinamico ilprost ha confermato di possedere una potente attività vasodilatante, sia in arterie isolate [35] che sull'animale in vivo. In questo modello ha mostrato non solo di indurre la vasodilatazione, ma anche di ridurre significativamente gli effetti vasoconstrictori della somministrazione di leucotriene; all'azione vasodilatante si accompagna un aumento dei capillari perfusi ed una riduzione dell'aumento della permeabilità indotta da istamina, serotonina e bradichinina [36]. Analogo comportamento protettivo ha mostrato anche sull'aumento della permeabilità indotta dall'ipossia, che si attua attraverso un aumento dell'EDRF endoteliale [37].

Il meccanismo molecolare che media le attività farmacologiche sudescritte non è del tutto noto, l'ipotesi attualmente più accreditata è quella di una mediazione attraverso il cAMP, che è in grado di indurre la gran parte degli effetti farmacologici suindicati [38] e che risulta significativamente aumentato dopo una completa saturazione dei recettori della PGI_2 da parte dell'iloprost [35].

Attività vasodilatante, disaggregante, fibrinolitica e citoprotettiva [25] rappresentano dunque i requisiti teorici per un valido impiego di ilprost nel trattamento dell'*ischemia critica degli arti*, il cui obiettivo principale, lo ribadiamo, è il *salvataggio dell'arto* e la realizzazione di mutilazioni contenute e che non compromettano la funzione di appoggio dell'arto medesimo.

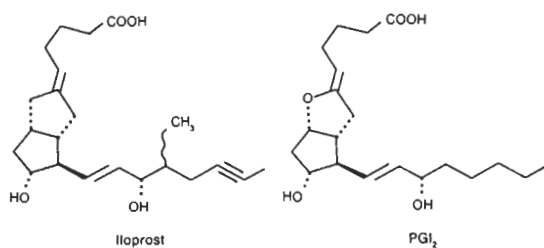


FIG. 16. — Struttura chimica dell'iloprost e della PGI_2 .

1. È la durata media della terapia trombolitica nelle arteriopatie periferiche.

TABELLA XVI. — Short-term (3-4 days).

	No. of pts. (% diabetes)	Drug	Dosage	Follow-up	End points	Results	Stat. sign.	Open (O) Double-Blind (DB)
Nizankowski et al. ¹⁴⁵	30	PGI ₂ vs. placebo (i.a.)	2.5-5 ng/kg/min × 72 hr cont inf	6 wk	ulcer size pain	reduced negative	<i>p</i> < 0.02	DB
Negus et al.	29	PGI ₂ vs. placebo (i.a.)	8 ng/kg/min × 72 hr cont inf	4 yr	ulcer size pain	negative negative	NS NS	DB
Eklund et al.	24 (32%)	PGE ₁ vs. placebo (i.a.)	20 µg × 7 hr/day × 3 days (twice, 1 mo apart)	2 mo	ulcer size pain	negative negative	NS NS	DB
Schuler et al.	120 (60%)	PGE ₁ vs. placebo (i.v.)	20 ng/kg/min × 72 hr (repeated every 2 wk)	2 mo	ulcer size pain	negative negative	NS NS	DB
Telles et al.	30 (43%)	PGE ₁ vs. placebo (i.v.)	10 ng/kg/min × 72 hr cont inf	1 mo	ulcer size pain amputation	negative negative negative	NS NS NS	DB
Belch et al.	28	PGI ₂ vs. placebo (i.v.)	2.5 5-10 ng/kg/min × 96 hr cont inf	6 mo	pain analg cons ankle pressure	early benefit long-lasting effect negative	<i>p</i> < 0.05 NS	DB
Cronenwett et al.	26 (62%)	PGI ₂ vs. placebo (i.v.)	6 ng/kg/min × 72 hr cont inf	6 mo	ulcer size pain	negative negative	NS	DB

TABELLA XVII. — Long-term (7-28 days).

Sakaguchi	65	PGE ₂ (i.a.) niacinate oral (200 mg 6 × daily)	0.05 or 0.15 ng/kg/min × 24 cont inf for 2-6 wk	end of infusion	ulcer size pain	reduced by higher dose vs. niacinate + lower dose	<i>p</i> = 0.039	DB
Bohm	34	PGE ₁ (i.a.) vs. ATP	10-20 µg/60 min × 23 days	end of infusion	ulcer size rest pain	reduced reduced	NS NS	O
Trübestein et al.	57	PGE ₁ vs. 30 mg ATP (i.a.)	20 mg over 60 min daily × 3 wk	3 wk	analg cons ulcer size amputation	reduced reduced reduced	<i>p</i> < 0.04 <i>p</i> < 0.02 <i>p</i> = 0.02	O
Diehm et al.	46	PGE ₁ vs. placebo (i.v.)	60 µg/4 hr/day × 3 wk	1 mo	pain analg cons clinical stage	reduced reduced improved vs. pentoxifylline:	<i>p</i> = 0.038 <i>p</i> = 0.038 <i>p</i> = 0.007	DB
Trübestein et al.	70	PGE ₁ (i.v.) vs. pentoxifylline	2 × 40 µg over 2 hr daily × 4 wk	6 mo	rest pain analg cons ulcer size	reduced reduced reduced	NS <i>p</i> < 0.005 <i>p</i> < 0.05	O

12.1 STUDI CLINICI CON ILOPROST

Dal momento della sua sintesi, numerosi studi clinici sono stati realizzati o sono in corso con l'obiettivo di verificare l'efficacia clinica di *iloprost* nelle sindromi ischemiche gravi, di definire in modo sempre più preciso la posologia ed il distretto vascolare peculiare dell'attività terapeutica, nonché di valutare eventuali estensioni delle indicazioni.

La *tabella XVIII* riporta sinotticamente i risultati degli studi più importanti già consegnati alla letteratura, i cui end point principali sono stati il dolore a riposo e le lesioni trofiche; la durata media del trattamento è stata di 28 giorni, con infusioni giornaliere della durata media di 5-6 ore, ad una posologia di 2-2,5 ng/kg/min²

2. La scelta della posologia si basa sul criterio generico della *dose massima tollerata*; il valore di 2,5 ng/kg/min è farmacologicamente assunto come il valore massimo che non da ipotensione; la dose individuale viene stabilita sulla base della ricerca clinica della dose che non da rush cutaneo e cefalea; la *tabella 19* riporta lo schema guida per la scelta del dosaggio e della velocità di infusione.

Tutti gli studi riportano risultati positivi sul dolore, precoci ma limitati alle ore di infusione; nei giorni seguenti si assiste ad un allungamento del tempo di assenza di dolore anche alla fine dell'infusione, con riduzione del consumo di analgesici. Intorno alla 15ª giornata l'effetto sul dolore può considerarsi stabile e quasi massimale; l'efficacia sulle turbe trofiche si manifesta più tardivamente e dipende in larga misura dall'entità iniziale delle lesioni; il processo di cicatrizzazione prosegue anche dopo la fine del ciclo di infusione, verosimilmente per un riguadagnato equilibrio microemodinamico e metabolico. I risultati positivi, globalmente considerati, si attestano mediamente intorno al 50% dei pazienti trattati.

Un aspetto discretamente trascurato dalla maggioranza di questi studi è quello relativo alla strategia terapeutica tenuta alla fine del ciclo infusione; esso forse non rientrava nel disegno sperimentale iniziale (volto a verificare soltanto l'efficacia del farmaco e non alla gestione generale del malato), tuttavia non è dato

TABELLA XVIII. —

Autore	Versus	End-P.	N Pazienti	Durata	Clau- dic.	Dolore			Ulcera			Eff. Collaterali
						I	R	S	I	R	S	
Andreozzi	Aperto	Ulcere Dolore	15	28 giorni	/	20	27	47	25	33	25	Flush cutaneo Cefalea
Muller	Placebo	Ulcera	Diab.:109 AOP:101	28 giorni	/		/				D: 62 ND: 61	/
Pessi	Aperto	Dolore	5	72 ore	/	33	33	17	60		17	/
M. Burger		Ulcere	4									
Pessi	Aperto	Claudicatio Dolore Ulcere	1 9 8	72 ore	I: 10	30	40	20	60		20	Nausea 80 Mot. intest. 60 Flush 100 Cefalea 70 Intolleranza: 4
Todini	Aperto	Dolori	AOP: 17 19	20,2 ± 8,4 die 16,5 ± 9,4 die	/	65 42	6 21	29 37		/		
Norgren	Placebo	Ulcere	AOP: 70 Diab: 33	14 giorni	/		/			100		/
Brock	Placebo	Dolori Ulcere	Diab:109	28 giorni	/		100			100		/
Diehm	Placebo	Ulcere	101	28 giorni	/		/			62		Cefalea Nausea
Balzer	Placebo	Consumo analgesici	AOP: 74 Diab: 38	14 giorni	/		100			/		/

I: invariato; R: regredito; S: scomparso.

sapere, nemmeno dalla 2^a Consensus Conference se i pazienti con risultati stabili fino a 6 mesi dalla fine del trattamento, abbiano eseguito o meno una terapia di mantenimento e quale, nè quale sia stata la strategia terapeutica adottata nei non responder.

12.2 ILOPROST E ISCHEMIA CRITICA (ESPERIENZE PERSONALI)

L'esperienza personale del nostro gruppo nel trattamento dell'*ischemia critica* con *iloprost* conta a tutt'oggi 15 pazienti³ trattati con lo schema posologico già descritto. Tutti i pazienti non avevano, su parere dell'angiocirurgo, indicazione chirurgica, o questa era differibile.

I parametri presi in considerazione sono stati il dolore a riposo e le turbe trofiche, valutati secondo uno score arbitrario a quattro livelli, il rischio trofico cutaneo desunto mediante capillaroscopia del vallo ungueale del piede, valutato secondo la classificazione di Fagrell [47] (tabella XIX), la pletismografia s.g. con occlusione venosa, la gasanalisi transcutanea.

La tollerabilità generale è stata valutata mediante il controllo dell'ecg e della PAO, e mediante l'esecuzione della routinaria chimica clinica.

Risultati

I pazienti *responder* (R), nella valutazione globale, sono stati 9 pari al 60%; i 6 *non responder* (NR) sono stati i pazienti in cui il trattamento è stato iniziato con

3. Circa 1/5 di tutte le ischemie critiche osservate nel periodo novembre 89-febbraio 91; i restanti 4/5 sono stati avviati ad altri protocolli farmacologici (perché non rientravano nei criteri di inclusione del protocollo iloprost o per altri interessi culturali) o presentavano indicazione chirurgica prioritaria.

TABELLA XIX. — Classificazione del rischio trofico secondo Fagrell [41].

Stadio	Morfologia
0	capillari a virgola (anse perpendicolari alla cute)
1	capillari moderatamente dilatati
2	capillari fortemente dilatati
3	capillari poco distinguibili + alone pericapillare
4	3+ sludges, trombosi, emorragie
5	4+ marcate zone avascolari
6	assenza totale di capillari
Rischio trofico	
Stadio 0, 1 e 2, rischio nessuno; stadio 3 e 4, basso rischio; stadio 5 e 6, alto rischio.	

un certo ritardo rispetto all'inizio dello scompenso⁴.

Dolore a riposo: è scomparso del tutto in 7 pazienti, in 3 la sua intensità si è ridotta significativamente (fig. 17).

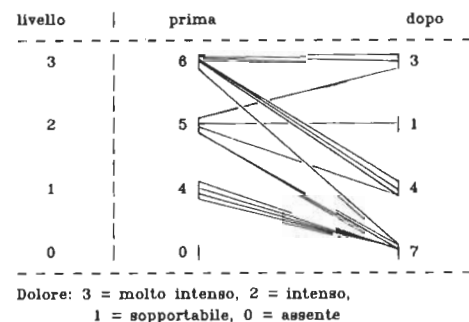


FIG. 17. — Modificazioni del dolore dopo iloprost.

4. La scarsa risposta dei pazienti a ricovero tardivo è una costante della nostra esperienza clinica sull'ischemia critica ed è stata più volte segnalata; rappresenta una conferma indiretta di quanto s'è detto nel paragr. 8 a proposito del limite temporale di 2 settimane fissato dalla Consensus Conference per porre la diagnosi di ischemia critica.

Turbe trofiche: guarigione completa in 3 pazienti, 4 hanno ridotto la superficie della lesione (figg. 18, 19, 20).

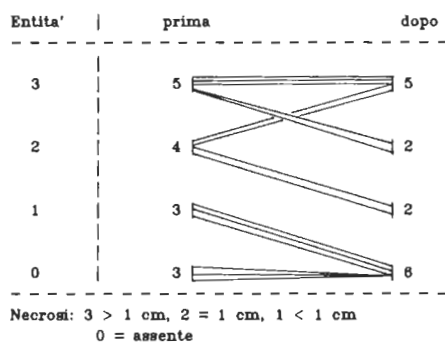


FIG. 18. — *Modificazioni delle lesioni dopo iloprost.*



A



B

FIG. 19. — G.A. anni 64: Cianosi I dito con lesioni di continuo della faccia plantare interessante tutta la falange distale (A); dopo 28 gg. di terapia scomparsa della cianosi e guarigione della maggior parte della lesione (B).



A



B

FIG. 20. — P.M. anni 67: Ischemia critica a ricovero tardivo (5 settimane), diffusa gangrena umida di tutto il piede (A); dopo 28 gg. di terapia (B) accenno ad una autodemarcazione della necrosi, persistenza dell'edema (Pz. Non Responder).

Capillaroscopia: 8 pazienti hanno presentato un significativo miglioramento, 3 sono peggiorati, 4 non hanno mostrato modificazioni (fig. 21).

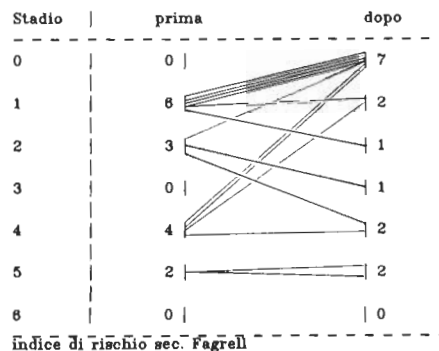


FIG. 21. — *Modificazioni del quadro capillaroscopico dopo iloprost.*

Pletismografia s.g., con occlusione venosa: il rest flow non ha mostrato alcuna variazione, il peak flow è significativamente aumentato nei R, non si è modificato nei NR⁵ (fig. 22); il tempo di comparsa dell'iperemia reattiva (tPF) e la sua durata (t/2PF), pur privi di significatività, hanno mostrato un trend in aumento in entrambi i gruppi (fig. 23).

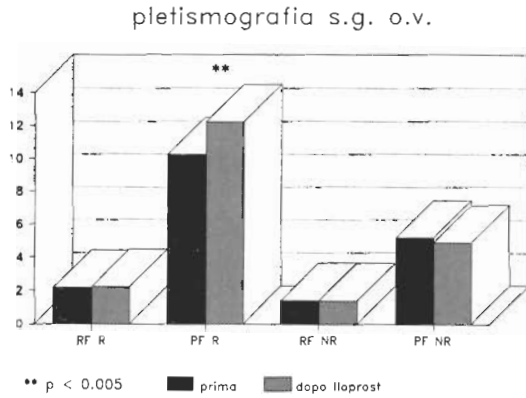


FIG. 22. — Vedi testo.

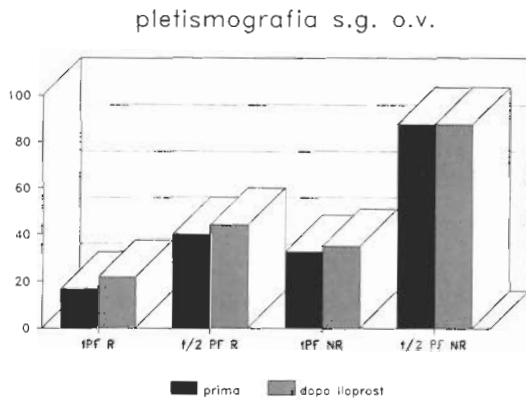


FIG. 23. — Vedi testo.

Gasanalisi transcutanea: nei pazienti R si è registrato un aumento significativo nella tcpO₂ ed una riduzione della tcpCO₂; i pazienti NR non hanno presentato modificazioni significative⁶. Il t/2 di tcpO₂ si è ridotto in entrambi i gruppi, ma con significatività statistica soltanto nei R; nel corso del rilievo post-ischemico, nei pazienti R, si è riscontrata una riduzione del tasso di tcpCO₂ prodotto durante l'ischemia, che esprime una maggiore tolleranza cellulare all'ipossia (fig. 24) (36 bis), conferma sul piano clinico di quanto osservato sperimentalmente [37].

Chimica clinica: l'iloprost è stato ben tollerato da tutti i pazienti, in nessun caso si è registrato un peggioramento della funzione epatica o di quella renale; que-

5. L'assetto pletismografico basale era peggiore in questi pazienti, verosimilmente per la maggiore durata dello stato di scompenso.

6. Il miglioramento di entrambi i parametri testimonia la presenza di una tendenza alla ripresa del metabolismo aerobico, che tuttavia non è stata sufficiente a ripristinare una stabile vitalità cellulare.

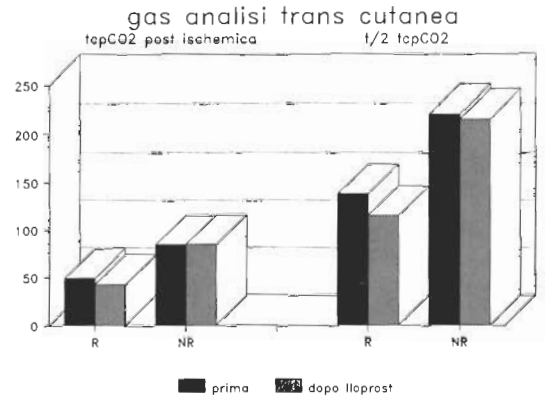


FIG. 24. — Vedi testo.

st'ultima, nei pazienti R, uno dei quali presentava anche un'insufficienza renale ats borderline, ha mostrato un significativo trend migliorativo; comportamento analogo ha fatto registrare il fibrinogeno (fig. 25).

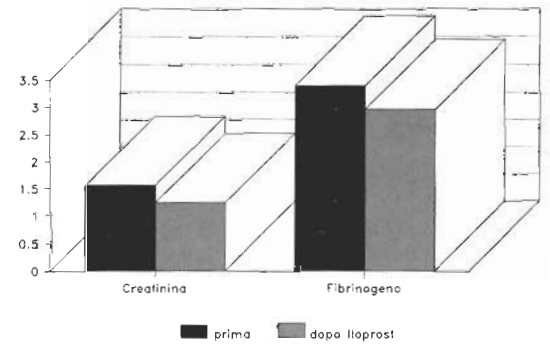


FIG. 25. — Vedi testo.

Pressione arteriosa omerale: la PAO ha mostrato una riduzione sia dei valori sistolici che dei diastolici nei pazienti R, mentre nei NR non si è registrata alcuna variazione (fig. 26).

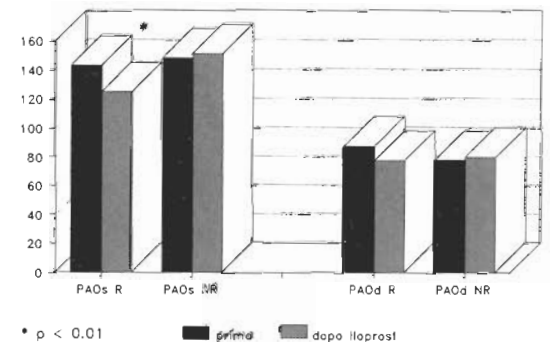


FIG. 26. — Vedi testo.

Elettrocardiogramma: un solo paziente ha presentato in 9ª giornata un episodio di ipotensione e di insufficienza coronarica, ecograficamente documentata, che hanno suggerito la sospensione del trattamento.

Effetti collaterali: flushing cutaneo, cefalea, nausea e flebite chimica. La loro intensità è stata ben tollerata dalla maggior parte dei pazienti, ed ha richiesto un aggiustamento posologico soltanto in alcuni casi. A proposito della flebite chimica, riferito costantemente in tutti gli studi, anche se con minore intensità rispetto agli studi con PGI₂ e PGE₁, va detto che esso scompare immediatamente alla sospensione dell'infusione e pertanto non si tratta di una vera flebite chimica⁷, bensì una *venodilatazione massiva locale* farmacodipendente.

Follow-up 20 mesi. Pazienti R⁸: 7 in buon compenso allo stadio 2b (3 con amputazioni minori); 1 paziente ha eseguito una rivascolarizzazione chirurgica in elezione con ottimi risultati; 1 paziente ha rifiutato la rivascolarizzazione in elezione e ha sospeso arbitrariamente la terapia di mantenimento, dopo 18 mesi ha presentato un nuovo episodio di scompenso⁹ ed è stato subito avviato alla rivascolarizzazione chirurgica di salvataggio.

Pazienti NR [6]: 2 pazienti, d'accordo con l'angiocirurgia sono stati sottoposti a rivascolarizzazione di salvataggio esitata in amputazione; 2 pazienti sono morti per infarto miocardico; 1 paziente è stato sottoposto ad amputazione transmetatarsale e non si è più presentato ai controlli.

Considerazioni

Questi risultati permettono di effettuare alcune interessanti considerazioni.

Innanzitutto va ribadito ancora una volta che la bontà del risultato è strettamente dipendente dalla *durata dello scompenso circolatorio* e che la terapia deve pertanto essere iniziata il *più precocemente possibile* se si vuole ottenere una efficace stabilizzazione del quadro clinico; terapia di salvataggio quindi, non terapia estrema.

Per quanto concerne il meccanismo d'azione dell'iloprost, i nostri dati confermano che esso si esplica squisitamente a livello *microcircolatorio cutaneo* come testimoniato dai significativi miglioramenti locali della gasanalisi transcutanea che, oltre ai miglioramenti in assoluto, ha mostrato anche un *miglioramento nella tolleranza del tessuto allo stress ischemico* [37bis], confermando in vivo e nell'uomo [39,40], quanto descritto su strisce di aorta di coniglio da Turker e Demirel [37].

Ulteriore conferma dell'attività microcircolatoria si

7. Come quelle indotte dagli anestetici o dalle soluzioni ipertoniche.

8. La terapia di mantenimento dopo il ciclo con iloprost ha utilizzato eparina calcica, antiplastrinici, emoreologici secondo le tattiche esposte nei paragrafi 10 e 11.

9. Con impegno macrocircolatorio, art. cr. evolutiva.

ha dalle modificazioni capillaroscopiche e dall'assenza di modificazioni della portata macrocircolatoria, dove si registra soltanto un aumento dell'iperemia reattiva post-ischemica che concorda con il miglioramento della tolleranza allo stress ischemico.

Diretta conseguenza del miglioramento della perfusione locale cutanea sono la riduzione/scomparsa dei dolori a riposo ed il miglioramento/guarigione delle lesioni trofiche.

Degna di nota, infine, l'ottima tollerabilità dimostrata ed i benefici effetti sulla funzione renale che costituisce una conferma della polidistrettualità dell'efficacia di iloprost e suggerisce futuri ampliamenti dell'orizzonte terapeutico ad altre sindromi ischemiche o ischemizzanti¹⁰.

Per quanto concerne gli effetti collaterali, chiarita l'interpretazione del turgore venoso in sede di infusione legato alla venodilatazione locale, riteniamo che l'unico effetto collaterale da noi osservato sia stata l'*insufficienza coronarica*, molto verosimilmente legata ad una sindrome da bassa portata, ma che potrebbe essere dovuta anche ad un aumento del lavoro cardiaco¹¹; è in ogni caso un fenomeno già descritto in letteratura.

L'effetto ipotensivante da noi osservato è a parer nostro espressione della vasodilatazione, al pari del flushing cutaneo e della cefalea, e soltanto in un caso ha raggiunto la dignità di vero effetto collaterale indesiderato. Flush cutaneo e cefalea sono espressione dell'attività farmacologica vasodilatante, e se ben tollerati non rappresentano un effetto collaterale indesiderato. La persistenza dell'efficacia terapeutica anche a dosaggi che non inducono flush e cefalea¹², fa ipotizzare che essi siano legati all'attuale metodo di determinazione della dose personalizzata.

12.3 ILOPROST NELLA TROMBOANGIOITE OBLITERANTE O MALATTIA DI LEO BURGER

Abbiamo sottolineato che la fisiopatologia della IAP è sostanzialmente analoga in tutte le etiologie, anche nel 15-20% di origine non ats, tra le quali rientra la *tromboangioite obliterante*.

Una fisiopatologia sostanzialmente analoga significa spesso analoghi razionali di terapia, tuttavia, alcune peculiarità, non solo anatomiche¹³ e cliniche¹⁴, differenziano nettamente la TAO dall'arteriopatia aterosclerotica.

10. Insufficienza renale aterosclerotica, nefropatia diabetica, etc.

11. Si tratta di ipotesi interpretativa che merita conferma.

12. Che si spiega agevolmente con il meccanismo d'azione squisitamente microcircolatorio prima illustrato.

13. Primitivo impegno dei piccoli vasi (distribuzione e scambio) degli aa. sup. ed inf., in sede prevalentemente distale, interessamento venovenulare, istopatologia squisitamente infiammatoria (pangioite a cellule giganti) differenziazione fibroblastica della media.

14. Breve durata tra il momento della claudicazione la comparsa di dolori a riposo e turbe trofiche, presenza di flebiti migranti, evoluzione a pousseé con possibili lunghe dimissioni anche dopo episodi di necrosi e gangrene parcellari o dopo amputazioni maggiori, presenza di spiccata eritrosi anziché pallore, dolore a riposo di tipo urente.

Sul piano fisiopatologico va ricordato che l'ischemia nella TAO è sostenuta dall'ispessimento flogistico parietale dei piccoli vasi e che soltanto tardivamente la trombosi¹⁵ fa la sua comparsa partecipando al processo obliterativo; che la topografia delle lesioni con l'assenza di collateralità utilizzabile per una buona perfusione limita le possibilità di compenso spontaneo¹⁶; che la responsività microcircolatoria alla regolazione sistemica e locale è oltremodo scarsa.

Per tali motivi la terapia della TAO deve essere innanzitutto una *terapia dell'angioite*, quindi terapia antireazionale¹⁷, solo secondariamente (o se si vuole parallelamente) emodinamica, e solo in terza scelta antitrombotica.

Da queste indicazioni si evince che l'iloprost trova indicazione terapeutica nella TAO in fase conclamata, con paziente in ischemia critica, ad elevato rischio trofico. Dati i risultati positivi ottenuti nell'ischemia critica aterosclerotica e data la elevata aspettanza di vita del burgeriano al III e IV stadio, decisamente superiore a quella dell'arteriopatico ats, questa possibilità terapeutica è stata testata in studi clinici anche in considerazione della povertà dei presidi terapeutici della TAO.

Lo studio di Fiessinger [48], nel quale 152 pazienti sono stati in modo randomizzato assegnati a terapia

con iloprost ai dosaggi di 2 ng/kg/min o con ASA 100 mg/die riferisce una "risoluzione completa dei sintomi e dei segni" nell'85% dei pazienti, mentre analoghi risultati positivi venivano ottenuti solo nel 17% dei casi trattati con ASA.

Questo studio, anche se positivo come risultati, richiede ulteriori conferme sperimentali.

12.4 INTERAZIONI DI ILOPROST CON ALTRI FARMACI

Negli studi di farmacologia iloprost ha mostrato di potenziare gli effetti antipertensivi di betabloccanti calcioantagonisti, vasodilatatori e ACE inibitori; il pretrattamento con glicocorticoidi riduce l'azione vasodilatante di iloprost, ma non ne modifica l'attività antiplastrinica; anche se non sono stati descritti effetti analoghi nell'uomo, è consigliabile sorvegliare attentamente la PAO in caso di associazione terapeutica con antipertensivi.

L'utilizzo di iloprost in pazienti in trattamento antiplastrinico, anticoagulante o antinfiammatorio aumenta il rischio teorico di emorragia, pertanto in questi casi deve essere accuratamente monitorizzato l'assetto coagulativo.

15. Elemento fondamentale per l'appalesarsi clinico della malattia ats.

16. E le possibilità chirurgiche di rivascularizzazione diretta.

17. Corticosteroidi, immunomodulatori e immunosoppressori, colchicina, plasmaferesi, immunoassorbimento specifico.

13. Iloprost nel fenomeno di Raynaud

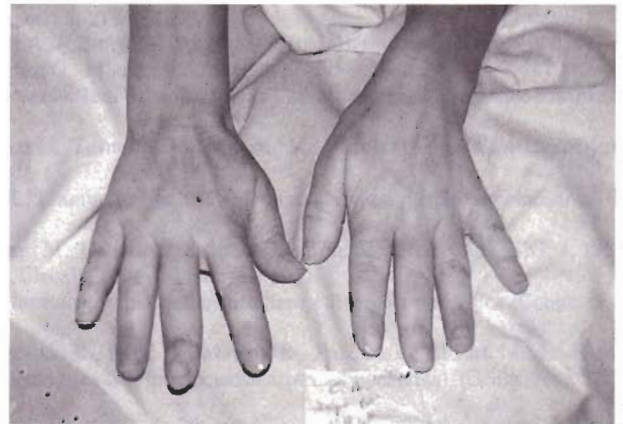
Il fenomeno di Raynaud (fR) è una crisi vasospastica parossistica delle estremità acrali, scatenata dal freddo, che si manifesta in soggetti costituzionalmente predisposti¹; clinicamente viene distinto in *fR secondario* ad altre patologie², e *fR primitivo* nel quale non si riesce ad

identificare una patologia di fondo cui correlarlo. L'orientamento attuale ritiene i fenomeni primitivi, puramente funzionali, alquanto rari, e suggerisce di ricercare ostinatamente la possibile malattia di fondo.

Tra i fR più severi, nei quali il parossismo è meno



A



A



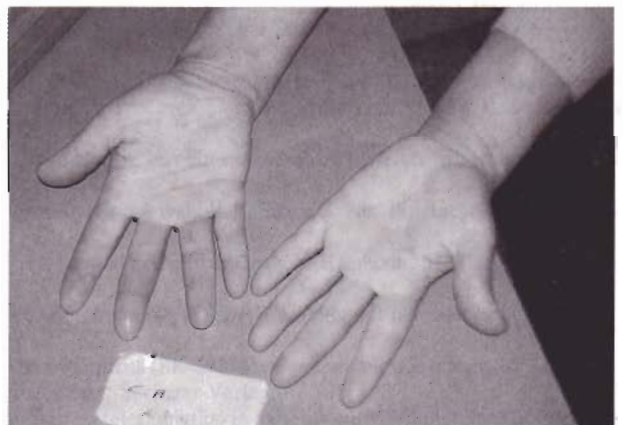
B



B



C



C

FIG. 27. — C.A. a. 50 — Sclerosi sistemica, fenomeno di Raynaud cianotico. A: vistose lesioni di continuo 2, 3 e 4 dito della mano destra; B: fenomeno di Raynaud cianotico 2 e 4 dito della mano destra; C: guarigione delle lesioni dopo 28 giorni di terapia con iloprost.

evidente, la compromissione organica maggiore e l'ischemia più persistente, che clinicamente si manifesta molto frequentemente come *fenomeno di Raynaud cianotico* [49,50,51], va ricordato quello che si osserva in pazienti con *sclerosi sistemica*, nei quali il circolo vizioso connettivopatia → ischemia → connettivopatia rappresenta il fulcro fisiopatologico principale.

In questi casi la terapia si fonda sull'impiego di immunosoppressori³ e glucosioaminoglicani⁴, plasmaferesi, nonché di farmaci volti a migliorare la perfusione del microcircolo e a ridurne la permeabilità. In quest'ottica è stato impiegato anche l'iloprost, in vari stu-

di, il più noto dei quali è quello di Mc Hugh [52] che ha trattato 29 pazienti, ottenendo una riduzione del 30% sul numero e del 40% sulla gravità delle crisi, con dosaggi analoghi a quelli impiegati nell'ischemia critica, e con il mantenimento dei risultati per tutta la durata delle sei settimane di follow-up.

La nostra esperienza personale è ancora molto limitata, sia per la difficoltà all'ospedalizzazione dei pazienti, sia perché la terapia immunosoppressiva riduce sensibilmente la gravità della malattia; tuttavia sotto il profilo clinico ci sentiamo di confermare gli effetti benefici segnalati da Mc Hugh (*fig. 27*).

1. *Terreno Raynaud*, J.F. Merlen.

2. *Sistemiche* (sclerosi sistemica, artrite reumatoide, connettiviti, leucosi, crioglobulinemia, macroglobulinemia, etc), *regionali* (sindrome dello stretto toracico, costole soprannumerarie, ipertrofia dello scaleno antico, dei pettorali), *locali* (tunnel carpale, malattie da strumenti vibranti, tumori glomici, fav).

3. Ciclosporina, per ridurre la risposta autoimmunitaria.

4. Per migliorare la sintesi della sostanza fondamentale.

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

1. Andreozzi G.M.: Manuale di Semeiotica Strumentale Angiologia. Editoriale Grasso, Bologna 1992.
2. Andreozzi G.M., Signorelli S., Buttò G., Garagozzo G., Di Pino L., Martini R.: Il bilancio funzionale metabolico nella insufficienza arteriosa periferica. *Min. Angiol.*, 16, 1 (suppl.) 41-45, 1991.
3. Signorelli S., Antignani P.L., De Fabritiis A., Poli L., Zappalà D., Pinto A., Alletto D., Amitrano A., Secreto M.: Il test da sforzo al tappeto ruotante. Confronto di quattro differenti protocolli. *Min. Angiol.*, 16, 1 (suppl.) 84-87, 1991.
4. Andreozzi G.M., Signorelli S.: Problemi diagnostici aperti nelle vasculopatie degli arti inferiori. *Angiologia '86*, pagg. 107-124, Monduzzi ed., 1986 Bologna.
5. Andreozzi G.M., Signorelli S., Buttò G., Scrofani C., Leotta R., Li Pira M., Ferrara M.: Oxygen transcutaneous tensiometry (tcpO₂) on the microcirculatory evaluation of peripheral arterial diseases. *C.V. World Report*, 3, 37-39, 1990.
6. *Critical Leg Ischaemia. Its Pathophysiology and Management* Dormandy J.A. & Stock G.: Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, 1990.
7. Andreozzi G.M., Martini R.: Il microcircolo: anatomia funzionale. In: Belcaro G.: *Microcircolazione* in press.
8. Lowe G.: Pathophysiology of Critical Leg Ischaemia. In: *Critical Leg Ischaemia. Its Pathophysiology and Management*, pag. 33. Dormandy J.A. & Stock G.: Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, 1990.
9. Andreozzi G.M., Signorelli S., Monaco S., Minardo G., Ferrara M., Di Pino L., Tornetta D., Magnano V.: Possibilità di una farmacoterapia di salvataggio degli arti. *Min. Angiol.*, 12, (suppl. 1), 147, 1987.
10. Berretta S., Andreozzi G.M., Giardina G., Signorelli S., Conti A., Saitta R.: L'amputazione transmetatarsale in patologia vascolare (nota I - considerazioni di tecnica chirurgica). *Arch. Sic. Med. Chir.*, XX, 6, 1979.
11. Andreozzi G.M., Berretta S., Signorelli S., Magnano V., Giardina G., Ferrara M., Galioto S., Zappalà D.: *Arch. Sic. Med. Chir.*, XXI, 4, 1980.
12. Second European Consensus Document on Chronic Critical Leg Ischemia. *Circulation*, 84, 4 (suppl.), 1991.
13. Andreozzi G.M.: Introduzione al Simposio su Risultati e Follow-up della farmacoterapia dell'insufficienza arteriosa periferica (Congr. Naz. SIPV 1990). *Min. Angiol.*, 15, 255-256, 1990.
14. Andreozzi G.M., Signorelli S., Di Pino L., Monaco S., Manferoce O., Pasquale R., Buttò G., Martini R., Palazzo V., Li Pira M.: La farmacoterapia del II stadio stabile (Simposio su Risultati e Follow-up della farmacoterapia dell'insufficienza arteriosa periferica), (Congr. Naz. SIPV 1990). *Min. Angiol.*, 15, 261-267, 1990.
15. Signorini G.P., Salmistraro G., Avruscio G.P., Verlatto F., Schivo L.: Diagnosi e trattamento dell'arteriopatia silente. *Min. Angiol.*, 15, 257-260, 1990.
16. Andreozzi G.M.: Il razionale della terapia antiplastrinica nell'ischemia cerebrale. *RPM Cardiologia*, 262 (suppl.), 23-28, 1988.
17. Andreozzi G.M., Signorelli S., Ferrara M.: Le basi fisiopatologiche della terapia eparinica in angiologia. *Basi Raz. Ter.*, XVI, 595-608, 1986.
18. Andreozzi G.M., Signorelli S.: La pratica riabilitativa nell'insufficienza arteriosa cronica periferica. *Min. Angiol.*, 10, 4, 263-274, 1985.
19. Andreozzi G.M., Signorelli S., Tornetta D.: The rehabilitation in angiology. *Advances in vascular pathology* vol. III. Strano & Novo ed. Elsevier Sc. Publ. Amsterdam (p. 591-597), 1990.
20. Andreozzi G.M., Signorelli S., Cacciaguerra G., Di Pino L., Martini R., Monaco S., Buttò G., Sardina M.: Three-month therapy with calcium-heparin in comparison with ticlopidine in patients with peripheral arterial occlusive disease at Leriche-Fontaine IIb class. *Angiology*, in press, 1993.
21. Moncada S., Vane J.R.: Arachidonic acid metabolism and the interactions between platelets and blood vessel walls. *N. Engl. J. Med.*, 300, 1142-1147, 1979.
22. Moncada S., Vane J.R.: Pharmacological and endogenous roles of prostaglandin endoperoxides, thromboxane A₂ and prostacyclin. *Pharmacol. Rev.*, 30, 293-331, 1979.
23. Moncada S., Vane J.R.: Prostacyclin: hemostatic regulator or biological curiosity? *Clin. Sci.*, 61, 369-372, 1981.
24. Belch J.J.F., McKay A., McArdle B., Leiberman P., Lowe G.D.O., Pollock J.G., Forbes C.D., Prentice C.R.M.: Epoprostenol (prostacyclin) and severe arterial disease: A double blind trial. *Lancet*, i, 315-317, 1983.
25. Witt W., Muller B.: Antithrombotic profile of iloprost in experimental models of in vivo platelet aggregation and thrombosis. *Adv. Prostaglandin Thromboxane Leukotriene Res.*, 17, 279-284, 1987.
26. Muller B., Sturzebecher S., Kraiss T.: The experimental and clinical pharmacology of iloprost. In: *The pathophysiology of Critical Limb Ischaemia and pharmacological intervention with a stable prostacyclin analogue, iloprost*. Ed. Royal Society of Medicine Services, London 1989.
27. Sturzebecher S., Nieuweboer B., Matthes S., Schillinger E.: Effects of PGD₂, PGI₂ and PGI₂ analogues, on PDGF release and aggregation of human gel-filtered platelets. In: Schor K., Sinzinger H., eds.: *Prostaglandins in clinical research. Cardiovascular system*. New York: Alan Liss, 365-369, 1989.
28. Menys V.C., Davies J.A.: Inhibitory effects of ZK 36374, a stable prostacyclin analogue, on adhesion of rabbit platelets to damaged aorta and serotonin release by adherent platelets. *Clin. Sci.*, 65, 149-153, 1983.
29. Sturzebecher C.S., Losert W.: Effects of iloprost on platelet activation in vitro. In: Gryglewski R.J., Stock G. eds. *Prostacyclin and its stable analogue iloprost*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 39-45, 1987.
30. Baruche D., Hemker H.C., Lindhout T.: Kinetic study of platelet factor V release and activation *Thromb. Haemost.*, 54, 130, 1985.
31. Takacs E., Jellinek H.: (unpublished observations).
32. Sizinger H., Silberbauer K., Fitscha P., Kaliman J.: Wertigkeit des Nachweises atherosklerotischer Läsionen mit markierten autologen Thrombozyten. *Acta Med. Austriaca*, 9, 181-184, 1982.
33. Belch J.J.F., Saniabadi A., Dickson R., Sturrock R.D., Forbes C.D.: Effects of iloprost (ZK 36374) on white cell behaviour. In: Griglewski R.J., Stock G., eds. *Prostacyclin and its stable analogue iloprost*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 97-102, 1987.
34. Fitscha P., Tiso B., Kraiss T., Sinzinger H.: Effects of iloprost in vivo and in vitro platelet function in patients with peripheral vascular disease (PVD). *Adv. Prostaglandin Thromboxane Leukotriene Res.*, 17, 450-454, 1987.
35. Schroder G., Beckmann R., Schillinger E.: Studies on vasorelaxant effects and mechanism of iloprost in isolated preparations. In: Griglewski R.J., Stock G., eds. *Prostacyclin and its stable analogue iloprost*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 129-137, 1987.
36. Muller B., Schmidtke M., Witt W.: Action of the stable prostacyclin analogue iloprost on microvascular tone and permeability in the hamster

- cheek pouch. Prostaglandins Leukotrienes Med., 30, 187-98, 1987.
37. Turker R.K., Demirel E.: Iloprost maintains acetylcholine relaxations of isolated rabbit aortic strips submitted to hypoxia. Pharmacology, 36, 151-155, 1988.
 - 37 bis. Andreozzi G.M., Di Pino L., Li Pira M., Buttò G., Martini R., Signorelli S.: Iloprost, stable analogue of the prostacyclin, is able to improve the tissue resistance to ischaemia. 2nd Int. Workshop on "Atherosclerosis peripheral arterial disease New Trends in Cardiovascular Therapy". Monte-Carlo, January 1993.
 38. Muller B., Schmidtke M., Witt W.: Adherence of leucocytes to electrically-damaged venules in vivo: effects of iloprost, PGE₁, indomethacin, forskolin, BW755C, sulotroban, hirudin, and thrombocytopenia. Eicosanoid, 1, 13-17, 1988.
 39. Andreozzi G.M.: Comunicazione personale non pubblicata. (Congr. Naz. SIPV 1990).
 40. Di Pino L., Li Pira M., Barresi M., Pennisi G., Signorelli S., Andreozzi G.M.: Basi fisiopatologiche e razionali di farmacoterapia dell'ischemia critica degli arti inferiori. Min. Angiol., 17, 2 (suppl.), 271-275, 1992.
 41. Pessi T., Kauliken S., Ylitalo P., Reinikainen P., Vappatalo H.: Iloprost, a prostacyclin analogue in the treatment of advanced peripheral arterial disease. Vasc. Surg., 20, 301-306, 1986.
 42. Todini A.R., Izzo A.M., Paiella A.M., Ricci A., Bartolo M.: Trattamento con iloprost degli arteriopatici al III-IV stadio. Min. Angiol., in press, 1992.
 43. Morgren L., Alwmark A., Angqvist K.A., Hedberg B., Bergqvist D., Takolander R., Claes G., Lundell A., Holm J., Risberg B., Ortengren T., Ortenwall P., et al.: A stable prostacyclin analogue (iloprost) in the treatment of ischemic ulcers of the lower limb. A Scandinavian Polish placebo-controlled, randomised multicenter study. Eur. J. Vasc. Surg., 4, 463-467, 1990.
 44. Brock F.E., Abri O., Baitsch G., Bechara G., Beck K. et al.: Iloprost in der behandlung ischaemischer geweblesionen bei diabetikern. Schweiz Med. Wochenschr., 120, 1477-1482, 1990.
 45. Diehm C., Abri O., Baitsch G., Bechara G., Beck K., Breddin H.K., et al.: Iloprost, ein stabiles prostacyclinderivat bei arterieller verschlusskrankheit im stadium IV: Dtsch Med. Wochenschr., 114, 783-788, 1989.
 46. Balzer K., Bechara G., Bisler H., Clevert H.D., Diehm C., et al.: Placebo-kontrollierte, doppel-blinde multicenterstudie zur wirksamkeit von Iloprost bei der behandlung ischamischer rhunschmerzen con patienten mit peripheren arterielleren Durchblutungsstorungen. Vasa, 20 (suppl.), 379-381, 1987.
 47. Fagrell B.: Monitoring the effects of vasoactive drugs by capillaroscopy and capillary blood flow velocity measurement. Intern. Angiol., 2, 153, 1983.
 48. Fiessinger J.N., Schafer M.: Trial of iloprost versus aspirin treatment for critical limb ischaemia of thromboangiitis obliterans. Lancet, 335, 555-57, 1990.
 49. Andreozzi G.M., Martini R., Monaco S., Palazzo V., Signorelli S.: Il fenomeno di Raynaud cianotico. Patologia Vascolare 87, Monduzzi ed. Bologna, (p. 11-20), 1987.
 50. Andreozzi G.M., Signorelli S., Monaco S., Martini R., Ferrara M., Palazzo V.: Le phenomene de Raynaud cyanotiques: unite semeiologique particuliere. J. Mal. Vascul., 13, 179, 1988.
 51. Andreozzi G.M., Martini R., Signorelli S., Di Pino L.: Cyanotic Raynaud's Phenomenon: Prognostic value Invited Lecture 16th World Cong. International Union of Angiology, Paris sept., IL091-0927, p. 227, 1992. Proceedings in press.
 52. McHugh N., et al.: Infusion of iloprost, a prostacyclin analogue, for treatment of Raynaud's phenomenon in systemic sclerosis. Ann. of the Rheumatic. Disease, 47, 437, 1988.

POSTAFAZIONE E RINGRAZIAMENTI

Da cinque mesi, e anche adesso, continuo a chiedermi se fosse stato meglio limitare la trattazione ai capitoli sull'ischemia critica e a quelli sull'efficacia terapeutica dell'iloprost? Forse sarei stato più essenziale nell'informazione, ma sarei stato altrettanto chiaro?

Pur non essendo per nulla certo di essere stato esauriente, anzi temendo di aver messo troppa carne al fuoco, credo che definire l'ischemia critica ed indicarne il trattamento, senza sottolineare il carattere squisitamente temporaneo di questo stato fisiopatologico, senza dire a chiare lettere che essa rappresenta l'equivalente moderno, fisiopatologicamente più approfondito, del III e del IV stadio di Leriche e Fontaine, senza indicare quali sono gli obiettivi che il terapeuta deve porsi dopo aver stabilizzato un'ischemia critica, sarebbe stato ancora meno chiaro.

Forse non sarebbe stata una cattiva soluzione lasciare al lettore di inquadrare, nella storia naturale della malattia, nel prima e nel dopo, secondo il proprio pensiero il momento dell'ischemia critica; forse la scelta che ho fatto è stata dettata, piuttosto che da una reale esigenza dottrina, che pure esiste, da una deformazione metodologica di cui sono schiavo e che mi obbliga ad avere e a dare sempre una visione completa del problema. Forse è stato superfluo, e ne chiedo scusa, ma i miei Maestri, i miei Studenti ed i miei Malati mi hanno plasmato così!

Un grazie particolare all'editor per la fiducia dimostratami, e ai dottori Leone, Pennisi, Barresi, Li Pira, Martini, Di Pino e Signorelli, per l'aiuto prestatomi nella ricerca e in reparto.

Gravina di Catania, gennaio 1993

G.M. Andreozzi

