

Il Management intensivo dell'arteriopatia periferica in fase avanzata

G.M. ANDREOZZI, R. MARTINI, R.M. CORDOVA, A. D'ERI, A.R. TODINI*, M.M. DI SALVO*

L'arteriopatia obliterante periferica (AOP) in fase avanzata include diversi aspetti fisiopatologici e clinici, di cui gli stadi 3 e 4 della classificazione di Leriche e Fontaine rappresentano senza dubbio il gruppo più consistente. Dal 1989 essi sono indicati con il termine di Ischemia Cronica Critica degli Arti Inferiori (critical leg ischaemia, CLI), quadro clinico con elevato rischio di amputazione. La fisiopatologia, tuttavia, suggerisce di includere in questo gruppo a rischio anche i pazienti con claudicazione severa o invalidante (stadio 2B di Fontaine), nei quali la capacità deambulatoria dipende più dall'acidosi metabolica che non dalla riduzione dell'apporto di ossigeno¹. Sul piano epidemiologico e clinico, anche questi pazienti presentano un rilevante rischio di evoluzione verso la CLI e di amputazione e le recenti linee guida della TASC² indicano il valore di 70 mmHg come cut-off di pressione alla caviglia per la diagnosi di CLI o comunque di rischio di CLI.

L'indicazione terapeutica principale di questa fase della storia naturale dell'arteriopatia periferica è senza dubbio la rivascolarizzazione chirurgica, il cui decision making deve tener conto di diverse variabili, cliniche (autonomia di marcia assoluta, dolori a riposo,

*Unità Operativa di Angiologia
Azienda Ospedaliera - Università - Padova
* Unità Operativa di Angiologia
Azienda Ospedaliera San Camillo - Roma
* Unità Operativa di Angiologia
Azienda Ospedaliera Vittorio Emanuele - Catania*

piccole lesioni cutanee alle dita dei piedi, cancrena delle dita, cancrena dell'avampiede con impegno del metatarso, etc) angiografiche, che possono essere favorevoli (stenosi o blocchi isolati aorto-iliaci, iliaci, femoro-poplitei, sia sopra che sottoarticolari, con arterie di buona qualità anatomico-chirurgica in sede di riabilitazione), sfavorevoli con relativa possibilità di successo (lesioni steno-ostruttive molto estese, con discreta riabilitazione sino al 1/3 inferiore di gamba e arcate plantari pervie) o molto sfavorevoli (lesioni steno-ostruttive molto estese, ma senza riabilitazione di un'arteria di gamba e con arcate plantari poco o punto irrorate)³.

Alcune di queste condizioni, soprattutto quando siano già state eseguite diverse procedure di rivascolarizzazione, e quando l'età avanzata e l'eventuale comorbilità (scompenso cardiaco, malattie polmonari, tumori) appesantiscono notevolmente il quadro clinico, possono configurare una condizione non ideale all'intervento, per l'elevato rischio di mortalità post-operatoria (non peri-operatoria) e per il rischio di fallimento della rivascolarizzazione stessa.

Relazione presentata al XXIII Congresso Nazionale della Società Italiana di Angiologia e Patologia Vascolare (Trieste, 26-29 novembre 2001).

Le raccomandazioni internazionali sul comportamento da tenere in questo gruppo di pazienti nei quali l'intervento non è ideale o non è indicato, indicano genericamente l'opzione di un trattamento farmacologico con prostanoïdi prima di procedere all'amputazione (TASC, raccomandazione n. 85). L'impiego dei prostanoïdi è sempre stato unico, con durata di tre o quattro settimane. Tra i principali studi disponibili, particolare rilevanza, sia per la dimensione del campione sia per la durata del follow-up, ha lo studio ICAI, ma anche in esso non sono disponibili indicazioni relativamente al trattamento dei pazienti con CLI persistente ed al loro destino.

Nella pratica clinica corrente, almeno per quanto riguarda alcune unità operative di Angiologia, il management di questi pazienti non si limita ad un unico ciclo di trattamento, ma continua nel tempo, ripetendo i cicli terapeutici quando è necessario, intervallandoli e/o associandoli ad altri interventi terapeutici, farmacologici e non.

Scopo del presente studio è l'analisi cumulativa dei risultati clinici di tre unità operative italiane che adottano da diversi anni questo particolare management intensivo dell'arteriopatia cronica.

Disegno del Management

Il trattamento intensivo è caratterizzato dall'impiego contemporaneo di anticoagulanti, antitrombotici, prostanoïdi, ossigeno terapia iperbarica, antidolorifici (eventuale elettrostimolazione spinale), realizzato, anche con dosaggi aggressivi, in ambiente specialistico angiologico. L'aggettivo intensivo vuole anche sottolineare l'esecuzione di un rigoroso monitoraggio di alcuni parametri clinici e microcircolatori, sui quali tarare la tattica e la posologia del trattamento. La durata dei cicli di trattamento variano da alcune settimane a due o tre mesi, con intervalli più o meno lunghi, secondo l'andamento dei parametri monitorati^{4,6}.

Criteri di ammissione

L'analisi è stata volutamente ristretta a 405 Pazienti con CLI, disponibili dagli archivi del-

le tre U.O., nei quali l'opzione chirurgica era stata temporaneamente o definitivamente esclusa da una valutazione collegiale angiologica, chirurgica e angioradiologica.

Trattamento

- PGE1 60 mg/die, o Iloprost 1,5-2,0 ng/kg/min/6h, o Emodiluzione Ipervolemica;
- Eparina non frazionata (25.000 u/die).
- Farmaci di supporto per l'ipertensione e lo scompenso cardiaco, se necessari.
- Insulina in caso di diabete in scarso compenso.
- Sbrigliamento chirurgico delle aree necrotiche e della gangrena, con medicazioni quotidiane e terapia antibiotica in base ai risultati del monitoraggio colturale e dell'antibiogramma.

La durata del ciclo di trattamento è stata in media di tre o quattro settimane.

Analisi dei Risultati

I risultati sono stati valutati alla dimissione, e dopo 3, 6, 12 e 18 mesi dall'inizio del trattamento, secondo le categorie utilizzate dallo studio ICCAI:

- Morti.
- Amputazioni (perdita dell'appoggio plantare o calcaneare; le amputazioni parziali con appoggio conservato sono considerati "salvataggio d'arto" ed inclusi nei risultati positivi).
- Persistenza sintomi CLI.
- Complicanze cardiovascolari (IMA e Stroke)
- Eventi periferici sfavorevoli (amputazioni + persistenza dei sintomi).
- Eventi negativi combinati (eventi periferici + morti).
- Risultati positivi (stabilizzazione della arteriopatia senza dolori a riposo e/o lesioni cutanee).

Follow-up

Dopo il primo ciclo di trattamento e la dimissione i pazienti sono stati controllati (valutazione clinica e strumentale) trimesistralmente, con invito ad anticipare la visita di controllo in caso di ricomparsa dei dolori

a riposo o di altri segni clinici di peggioramento.

I pazienti stabilizzati sono stati trattati con terapia antitrombotica, anticoagulante e/o vasoattiva. I pazienti con sintomatologia persistente hanno ricevuto dei nuovi cicli di trattamento infusione con frequenza variabile e personalizzata. Una elettrostimolazione spinale di supporto è stata adottata in meno nel 7,2% dei casi.

Risultati

Nella U.O. di Padova la prevalenza di amputazione alla dimissione è stata del 7,4%, e tale si è mantenuta per tutto il periodo di osservazione. La prevalenza dei pazienti con CLI persistente era del 29,6% alla dimissione, e si è progressivamente ridotta al 14,8% a 6 mesi e al 7,4% a 12 e 18 mesi. Nel 14,7% dei pazienti, dopo il primo ciclo di trattamento, le condizioni anatomiche sono state collegialmente ritenute ideali per la rivascolarizzazione, precedentemente ritenuta ad alto rischio. La mortalità è stata del 3,7% nel primo anno di osservazione e dell'11,1% dopo 18 mesi. Le cause di morte sono state per neoplasia, infarto miocardico e post-operatorie (intervento per aneurisma aorta addominale). Gli eventi periferici sfavorevoli hanno mostrato una prevalenza del 37% alla dimissione, con riduzione sino al 14,8% a 12 e 18 mesi. Gli eventi negativi combinati avevano una prevalenza di 37% alla dimissione, che si è ridotta al 25,9% a 18 mesi. La prevalenza di stabilizzazione del quadro clinico dell'AOP è stata del 62,9% alla dimissione, per aumentare progressivamente al 77,7% a 12 mesi ed attestarsi al 74% a 18 mesi.

Nelle altre due U.O. di Roma e Catania i risultati sono stati sovrapponibili, con lievi differenze temporali, come la più tardiva comparsa delle amputazioni ed una relativa maggiore incidenza di mortalità cardiovascolare.

I risultati cumulativi ottenuti nelle tre U.O. al follow-up 18 mesi, hanno mostrato delle prevalenze molto incoraggianti; mortalità 6,9%, amputazioni 6,9%, CLI persistente 12,3%, complicanze cv (IMA+Stroke) 2%,

eventi periferici sfavorevoli 18,9%, eventi negativi combinati 25,8%, stabilizzazione dell'AOP 74,2%.

Discussione e conclusioni

Pur con tutte le limitazioni metodologiche di un'analisi retrospettiva fondata su criteri clinici, i risultati confermano che il trattamento intensivo della CLI non suscettibile di rivascolarizzazione chirurgica è in grado di indurre una stabilizzazione dell'AOP in oltre il 70% dei pazienti trattati, con risultati immediati dopo il primo ciclo di trattamento in almeno il 60%, confermando i dati riferiti da studi di più ampie dimensioni^{7,8} e dalla precedente esperienza personale⁹.

La prevalenza delle amputazioni è contenuta intorno al 7% e, nell'esperienza padovana, è abbastanza precoce. Questo comportamento, a nostro avviso, è peculiare dell'intensa attività farmacologica dei prostanoïdi, che favoriscono la demarcazione precoce tra i tessuti rivitalizzabili e quelli ormai necrotici e definitivamente perduti. Il trattamento intensivo, inoltre, ha permesso la realizzazione di un intervento di rivascolarizzazione in alcuni pazienti precedentemente giudicati inoperabili.

Il confronto numerico con i risultati a sei mesi pubblicati dallo studio ICAI, anche se metodologicamente poco corretto, mostra che il management intensivo si accompagna ad una prevalenza di complicanze ed eventi negativi nettamente inferiore sia rispetto al gruppo controllo sia rispetto al gruppo trattato dello studio ICAI.

L'importanza dei risultati non si limita all'outcome locale dell'arto in CLI, ma si estende anche al rischio combinato di eventi fatali e non fatali, come se il trattamento intensivo dell'ischemia locale migliorasse anche la storia naturale dell'aterosclerosi in altri distretti.

Questa considerazione perde di significatività se si considera soltanto la prevalenza di stroke e infarto; tuttavia va segnalato, per una più approfondita analisi, che anche nello studio ICAI questi eventi hanno una prevalenza maggiore nel gruppo dei tratti rispetto ai controlli.

TABELLA I.— *Risultati.*

	Death	Amputation	Table of Results				Stabilised PAD
			Persistent CLI	CV event IMA-Stroke	Peripheral Negative Event	Combined Negative Event	
Padua							
Hospital Discharge	0	7,4	29,62	0	37,03	37,03	62,96
3 months	0	7,4	22,22	0	29,62	29,62	70,37
6 months	3,7	7,4	14,81	0	22,22	25,92	74,07
12 months	3,7	7,4	7,4	0	14,81	22,22	77,77
18 months	11,11	7,4	7,4	0	14,81	25,92	74,07
*Cumulative Results							
18 months	6,9	6,9	12,03	2,00	18,9	25,8	74,2
ICAI cntr	14,2	11,3	31,6	0,6	42,6	57,5	42,4
ICAI treat	10,9	11,2	29,3	1,2	40,5	52,6	47,4

* Padua, Rome, Catania Angiology Unit Care

Il messaggio che scaturisce da questa osservazione, senza abbandonarsi a conclusioni trionfalistiche, riguarda l'opportunità di curare i pazienti con CLI presso strutture dedicate (U.O. di Angiologia) con un trattamento intensivo e la necessità di uno studio prospettico appositamente disegnato per validare i risultati clinici raccolti (tab. D).

Bibliografia

1. Andreozzi GM, Martini R, Cordova R, Busacca GC, D'Erri A: Could the severe claudication be classified in the critical legs ischaemia? *Min Cardioangiol* 2000 48(s1): 26-28.
2. TransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC): Management of Peripheral Arterial Disease (PAD). *International Angiology* 2000 S1 No. 1.
3. Deriu GP, Andreozzi GM, Grego F, Martini R: Indicazioni alla rivascularizzazione chirurgica, classica ed endovascolare, nel paziente con arteriopatía obliterante periferica: il protocollo di Padova. *Min Cardioangiol*, in press.
4. Martini R, Camporese G, Salmistraro G, et al: Short term treatment with prostanoids in critical limb ischaemia: three months follow-up. *Min Cardioangiol* 1999 47:656-7.
5. Andreozzi GM: *Arteriopatie Periferiche: da Leriche-Fontaine all'Ischemia Critica*. Mediserve Firenze 1999.
6. Pedrini L, Spartera C, Ponzio F, Arosio E, Andreozzi GM, Signorelli S, Scondotto G, Stella A, Todini AR: Definizione dei percorsi diagnostici e terapeutici nelle arteriopatie ostruttive croniche periferiche. *Linee guida della SLAPAV*. *Min Cardioangiol* 2000 settembre s 3.
7. ICAI Study Group: Prostanoids for Chronic Critical Leg Ischaemia. *Ann Intern Med* 1999 130: 412.
8. GISAP Group-Italy: Evaluation of a conservative treatment with iloprost in severe peripheral occlusive arterial disease (POAD). *Intern Angio* (1994) 13:1 70-74.
9. Andreozzi GM: *L'ischemia Critica*. *La Presse Médicale* (ed it) 1993 (s1) 1-40.