

Identificazione della popolazione a rischio

La popolazione che deve essere considerata a rischio per malattia aterosclerotica, e che quindi deve essere sottoposta a trattamento profilattico dei fattori predisponenti, è la seguente: individui di età inferiore ai 50 anni affetti da diabete, ed almeno un altro fattore di rischio (ad esempio, il fumo, dislipidemia, ipertensione, o iperomocisteinemia); individui di 50 - 69 anni ed una storia di fumo o diabete; individui di età superiore a 70 anni; pazienti con arteriopatia ostruttiva periferica sintomatica con dolore ischemico a riposo o claudicazione; pazienti anche asintomatici con l'assenza di uno o più polsi arteriosi periferici; e quelli con una malattia aterosclerotica coronarica, carotidea, o renale già stabilita. In presenza di fattori multipli di rischio, la probabilità di complicanze a 10 anni può essere calcolata usando una modificazione dell'equazione di rischio di Framingham (Table 1 e Table 2). Il trattamento dei fattori di rischio, basato sulla modificazione terapeutica di particolari stili di vita e su interventi farmacologici, può ridurre la morbilità e mortalità cardiovascolare in pazienti portatori di AIOP (Figure 1). [1] [2] [3] Il Coordinating Committee del National Cholesterol Education Program (NCEP) del National Heart, con il supporto della American College of Cardiology e dell'American Heart Association, ha proposto la definizione di una categoria di pazienti at 'altissimo rischio' per i quali è necessario un trattamento molto aggressivo dei fattori di rischio, specialmente delle dislipidemie (Table 3). [4-7]

Conclusioni

Sulla base di quanto detto i pazienti con AIOP una volta diagnosticati devono essere trattati con interventi atti a modificare i fattori di rischio cardiovascolare e con un trattamento medico allo scopo di migliorare la deambulazione e la qualità di vita. Nei paragrafi seguenti discuteremo il trattamento medico conservativo dell'AIOP, mentre il trattamento interventistico endovascolare o con chirurgia classica sarà trattato in un altro capitolo.

MODIFICAZIONE DEI FATTORI DI RISCHIO

Fumo di sigaretta

Il fumo di sigarette causa circa 5 milioni di morti l'anno nel mondo e più di 400 mila morti l'anno negli Stati Uniti d'America, rappresentando quindi la prima causa di morte prevenibile. L'effetto negativo del fumo di sigarette è stato studiato in una coorte di claudicanti seguiti per un periodo di 10 anni: il rischio di progressione a dolore ischemico a riposo, di infarto del

miocardio e morte cardiaca era dello 0%, 11% e 6% in non fumatori e del 16%, 53% e 43% in fumatori.[8] Il beneficio dell'astensione dal fumo in pazienti che erano fumatori è dimostrato da una metaanalisi di 12.619 pazienti dimessi dall'ospedale dopo un infarto, un bypass coronarico, un'angioplastica, od una storia nota di cardiopatia ischemica. Il rischio di mortalità nei pazienti che avevano smesso di fumare era di circa la metà paragonato a coloro che avevano continuato a fumare (rischio relativo 0,64, 95% CI 0,58-0,71).[9] Nei pazienti con AIOP, il beneficio dell'astensione di sigarette si registra già dentro i primi 2 o 3 mesi e si raggiunge una condizione simile a quella dei non fumatori dentro 3-5 anni.

Per aiutare il paziente a smettere di fumare, suggeriamo che vengano trattati con una combinazione di interventi comportamentali e terapeutici. Noi suggeriamo che la prima linea di trattamento sia con un patch nicotinic, con il supplemento di gomme da masticare con nicotina. L'associazione del rilascio continuo del farmaco insieme a piccole dosi ad azione breve (come viene rilasciato dalla gomma da masticare) sembra avere un successo superiore al patch da solo. Se questo trattamento fallisce la nostra preferenza è di sostituire il patch nicotinic con il bupropion per via orale. Questo farmaco è un antidepressivo che aiuta a smettere di fumare con un meccanismo che include l'inibizione del reuptake della norepinefrina e della dopamina ed anche dei recettori nicotinici [3] [4]. Se questa prima linea di trattamento fallisce suggeriamo di associare il trattamento nicotinic con il Bupropion orale. Alternativamente si può provare anche l'amitriptilina da sola od in associazione con il trattamento nicotinic.

Diabete mellito

Il diabete di tipo II rappresenta un fattore di rischio per AIOP e complicanze cardiovascolari. Infatti un vasto studio prospettico di coorte ha dimostrato che in pazienti diabetici asintomatici, il rischio di complicanze coronariche a 7 anni è simile a quello di pazienti che hanno già avuto un pregresso evento coronarico, rispettivamente 20% e 19%. [10]

Lo studio CARDS e lo studio Heart Protection hanno dimostrato che in diabetici il trattamento con statine (rispettivamente Atorvastatina 10 mg o Simvastatina 40 mg) riducono di circa il 30% le complicanze cardiovascolari a 3 e 5 anni.[11] [12] Noi raccomandiamo uno stretto controllo della glicemia nei pazienti con vasculopatia periferica e cardiopatia ischemica

con lo scopo di ridurre l'HbA1c a meno del 7%. Questo livello di controllo glicemico è associato con una riduzione delle complicanze da patologia del microcircolo.[13]

Ipertensione

L'individuo normoteso è stato definito dal Seventh Joint Council National Committee (JNC 7) come quello che ha una pressione sistolica di 120 mmHg ed una diastolica <80 mm Hg. La pre-ipertensione si ha quando la sistolica è 120-139 mm Hg o la diastolica 80-89 mmHg, e l'ipertensione quando la sistolica è ≥ 140 mm Hg o la diastolica ≥ 90 mm Hg (non incluso i diabetici).[14] L'ipertensione si definisce maligna quando la pressione sistolica è >200 mm Hg o la diastolica > 130 mm Hg.

Ci sono molte cause di ipertensione che devono essere accuratamente ricercate e diagnosticate: renovascolare, nefrogenica parenchimale, renale ostruttiva, iperaldosteronismo, feocromocitoma, sindrome di Cushing, coartazione aortica, tumori cerebrali, ed altre meno comuni cause di ipertensione secondaria.

Figure 2 Cortazione aortica



Figure 3 Stenosi dell'arteria renale sinistra con estesa calcificazione all'origine ed associato aneurisma renale



Figure 4 Tumore renal destro infiltrante la cava inferiore e causante ipertensione



Figure 5 Aneurisma dell'arteria renale destra causante ipertensione



Trattamento basato sulle modificazioni dello stile di vita

La prima linea di trattamento dell'ipertensione si basa sulla modificazione di alcune delle abitudini di vita incluso, una modesta restrizione del sale, perdita di peso, astensione dal fumo, riduzione della quantità di alcool e di bevande contenenti caffeina ed in fine un programma di attività aerobica regolare.

Trattamento con farmaci anti- ipertensivi

Il goal del trattamento medico in pazienti con AIOP è di una pressione arteriosa inferiore < 130/80 mmHg particolarmente se diabetici, allo scopo di ridurre le complicanze e la mortalità coronarica, l'insufficienza cardiaca e le complicanze cerebrovascolari. In genere il consenso è che il raggiungere il target dei valori pressori menzionati è più importante del tipo di farmaco usato. In un paziente anziano con ipertensione moderata isolata, noi suggeriamo un iniziale trattamento con monoterapia rappresentata da un diuretico tiazidico, o un inibitore ACE o un bloccante dei recettori dell'angiotensina II, o un calcioantagonista a lunga durata di azione del gruppo delle diidropiridine. Nel paziente con ipertensione più severa consigliamo di iniziare la terapia con un calcioantagonista a lunga durata di azione del gruppo delle diidropiridine. In questi casi spesso si deve aggiungere un secondo farmaco. Questo può essere rappresentato da un ACE inibitore o un bloccante dei recettori dell'angiotensina II. La combinazione di un calcio antagonista ed un farmaco che agisce sul sistema renina angiotensina è una combinazione da favorire in questo gruppo di pazienti.

Nei pazienti in cui l'ipertensione è associata ad altri processi patologici, altri regimi possono essere preferibili. Per esempio nei pazienti con pregresso infarto del miocardio, indipendentemente dal controllo pressorio, il trattamento suggerito è con un betabloccante e nella maggior parte dei casi con un ACE inibitore od un bloccante dei recettori dell'angiotensina; nei pazienti con angina stabile è da suggerire il trattamento con un betabloccante od un calcioantagonista a lunga azione; ed in pazienti con diabete il trattamento con un ACE inibitore o un diuretico tiazidico a basso dosaggio.

Diuretici

L'ipertensione sistolica lieve nell'anziano può essere trattata con un diuretico tiazidico. Infatti lo studio prospettico randomizzato ALLAHAT, ha messo a paragone su 41.000 pazienti (con ipertensione ed almeno uno dei fattori di rischio per cardiopatia coronarica) il clortalidone (12,5-25 mg /die), il lisinopril, l'amlodipina ed il doxazosin. Il braccio con il doxazosin fu interrotto precocemente a causa dell'elevato numero di complicanze; quello trattato con amlodipina ha presentato una più elevata incidenza di scompenso cardiaco congestizio e quello con lisinopril una incidenza più elevata di complicanze cardiache e scompenso cardiaco congestizio paragonato al braccio in cui fu utilizzato il clortalidone.[15] Il Clortalidone alla stessa dose è circa 1,5-2 volte più potente dell'idroclorotiazide ed ha anche una durata d'azione più lunga (24-72 ore contro 6-12 ore). Tra gli inibitori dell'aldosterone ricordiamo l'aldactone che somministrato ad una dose di 25-50 mg ha un effetto diuretico e risparmiatore di potassio. Quest'ultimo farmaco è raramente usato per la profilassi delle complicanze cardiovascolari e trova la sua applicazione negli iperaldosteronismi primari e secondari particolarmente se associati a insufficienza cardiaca congestizia o a cirrosi epatica.

Farmaci calcio-antagonisti

A nostro avviso non ci sono assolute indicazioni all'uso dei calcioantagonisti. E' chiaro che i derivati delle diidropiridine a lunga azione possono essere utilizzati per il trattamento dell'ipertensione e possono avere qualche vantaggio nei pazienti con broncopatia ostruttiva spastica. I calcioantagonisti non derivati dalle diidropiridine (verapamil e diltiazem) possono essere utilizzati per ridurre la frequenza cardiaca in pazienti con fibrillazione atriale o *angina pectoris*.

ACE inibitori

Gli ACE inibitori (Angiotensine Converting Enzyme) e gli inibitori dei recettori per l'angiotensina riducono la mortalità in pazienti infartuati con disfunzione ventricolare ed anche la progressione della disfunzione renale associata a proteinuria che è più frequente nei diabetici con cardiopatia ischemica. E' stato suggerito che gli ACE inibitori hanno un effetto cardioprotettivo che va al di là di quello ottenuto dal semplice controllo pressorio. Lo studio HOPE ha dimostrato che in pazienti ad alto rischio per cardiopatia ischemica il ramipril era associato ad una riduzione del rischio assoluto del 3,8% di infarti, ictus e mortalità.[16]). Tra gli ACE inibitori ricordiamo quelli a più breve durata d'azione come l'Enalapril (5-10 mg in una o due dosi giornaliere), il Lisinopril (2,5 a 20 mg in una singola dose giornaliera), il ramipril (1,5-10 mg in una singola dose giornaliera); fosinopril (10-20 mg in singola dose giornaliera fino ad un massimo di 40 mg).

Antagonisti dei recettori per l'Angiotensina II

Questi farmaci inibiscono il legame dell'Angiotensina II al recettore AT1 delle membrane cellulari, quindi inibendo l'azione della Angiotensina II. Tra questi farmaci ricordiamo il losartan e probabilmente i più potenti irbesartan, telmisartan, candesartan, e valsartan. Il trattamento combinato di un inibitore dei recettori dell'angiotensina e di un ACE inibitore non è consigliato a causa della più alta incidenza di complicanze.

Betabloccanti

Particolarmente in pazienti con insufficienza ventricolare sinistra o insufficienza cardiaca congestizia i betabloccanti riducono la frequenza delle ospedalizzazioni. In studi prospettici randomizzati il carvedilolo, bisoprololo e metoprololo sono stati associati con riduzione della mortalità.

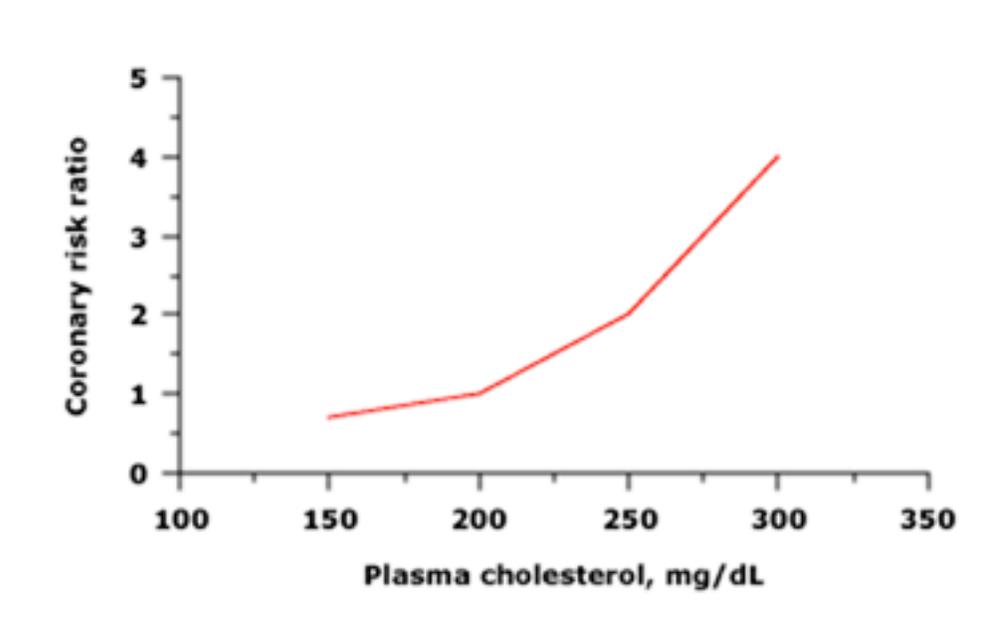
Trattamento delle alterazioni del metabolismo lipidico

Colesterolo legato alle LDL e statine

Esiste un rapporto diretto tra aumento del colesterolo serico e rischio di complicanze coronariche (Figure 6). Le statine (farmaci inibitori della HMG-coenzima A reduttasi che è la prima tappa metabolica di sintesi del colesterolo) sono il primo farmaco da utilizzare in tutti i pazienti con alterazioni del metabolismo lipidico dal momento che riducono il colesterolo legato alle LDL ed i trigliceridi ed aumentano le HDL. In più sembrano avere delle attività

benefiche che sono indipendenti dall'effetto sul colesterolo. Quattro studi randomizzati hanno dimostrato che le statine ad alte dosi sono efficaci per prevenire complicanze coronariche e cerebrovascolari. [17] [18] [19] [20]

Figure 6 Relazione tra colesterolo e complicanze coronariche



Rapporto tra la concentrazione plasmatica di colesterolo e rischio a sei anni di malattia coronarica in 361.662 uomini (età 35-57) (studio MRFIT). Vi è una continua, positiva, correlazione tra la concentrazione di colesterolo plasmatico e rischio coronarico. [21]

Le linee guida dell'ATP III e dell'CCA/AHA suggeriscono che le statine sono indicate per tutti i pazienti con malattia arteriosa periferica per raggiungere un target di colesterolo LDL inferiori a 100 mg / dL (2,6 mmol/L). Nei pazienti classificati ad 'altissimo rischio', il target del colesterolo dovrebbe essere 70mg/ dL. La dieta deve essere modificata per ridurre o mantenere il peso corporeo, la quantità totale di colesterolo deve essere inferiore ai 200 mg al giorno, le proteine circa il 15% delle calorie totali, i glicidi < al 60%, i grassi totali < al 25% - 35%, i grassi saturi (che aumentano le LDL) < al 7% delle calorie giornaliere totali. La terapia farmacologica non deve essere tuttavia ritardata aspettando che gli interventi dietetici raggiungano il valore target del colesterolo.

In pazienti con livelli serici di trigliceridi >200 mg/dL (2,26 mmol/L), il target per il colesterolo deve essere valutato in modo diverso dal momento che una certa quantità di colesterolo è legata ai trigliceridi. L'ATP III suggerisce di utilizzare come target appropriato non il colesterolo legato alle LDL, ma il colesterolo non legato alle HDL. Quest'ultimo è definito come la differenza tra il colesterolo totale e quello legato alle HDL. Il target da raggiungere per il colesterolo non legato alle HDL è 30 mg/L più alta di quello utilizzato per il colesterolo legato alle LDL.

Alcuni esperti suggeriscono di utilizzare la proteina C reattiva (PCR) per ottimizzare il trattamento con statine, basandosi sull'osservazione che in pazienti con valori di PCR >2mg/L gli eventi cardiovascolari sono superiori a quelli con valori bassi di PCR, anche a parità di livello di colesterolo serico. Dal momento che non ci sono studi randomizzati sull'argomento, un approccio sensibile è che nei pazienti trattati con statine in cui la PCR è elevata, bisogna trattare aggressivamente tutti gli altri fattori di rischio incluso fumo, obesità, vita sedentaria, ipertensione e diabete. Se la PCR rimane elevata, si suggerisce di aumentare l'atorvastatina a 80 mg o la rosuvastatina a 40 mg od anche a dosaggi più elevati o sostituire con una statina più potente.

Colesterolo legato alle HDL e trigliceridi, fenofibrato e niacina

E' importante notare che non solo l'aumento del colesterolo legato alle LDL costituisce un fattore di rischio, ma anche valori bassi di colesterolo legato alle HDL e valori elevati di trigliceridi, costituiscono fattori di rischio.[22], Diversi studi hanno confermato il ruolo benefico dei fibrati[23], e della niacina (vitamina B3) soli o in combinazione con le statine [24] nei soggetti con valori bassi di HDL ed alti di trigliceridi. Tra i fibrati il più usato è il fenofibrato che viene somministrato alla dose di 50-200 mg al dì. Negli anziani e nei pazienti con insufficienza renale le dosi devono essere ridotte sulla base della clearance della creatinina. La dose suggerita di niacina ad assorbimento regolare è di 1.5-6 g al dì in tre dosi separate con i pasti cominciando al dosaggio di un terzo ed aumentandolo ogni 4-5 giorni; mentre per la formulazione ad azione prolungata la dose è di 500 mg - 2 g al dì la sera, cominciando sempre con dosi ridotte.

Bisogna considerare che l'associazione di fibrati e statine aumenta il rischio di tossicità muscolare e rabdomiolisi. Per questo motivo si raccomanda di ottimizzare prima la terapia

con statine e normalizzare il colesterolo legato alle LDL. Se il colesterolo legato alle HDL rimane ancora basso (<40 mg/ dL o < 1.03 mmol/L) e i trigliceridi sono ancor alti (>200 mg/dL o > 2.6 mmol/L) bisogna prima usare mezzi non farmacologici di terapia (esercizio fisico aerobico, astinenza dal fumo, e perdita di peso nei soggetti obesi). Si può quindi aggiungere la niacina o i fenofirati se tutte queste misure sono inefficaci.

Riduzione del peso

L'obesità è un fattore di rischio per le complicanze cardiovascolari. La Table 4 mostra la relazione tra peso corporeo e complicanze ischemiche coronariche.

Table 4 Rischio di complicanze ischemiche coronariche ed indice di massa corporea

Indice di Massa Corporea	Rischio di complicanze Coronariche Ischemiche (Rischio Relativo)
Normale	
<21 kg/m ²	
Sovrappeso	
21-22.9 kg/m ²	1,19
23-24.9 kg/m ²	1,46
25-28.9 kg/m ²	2,06
Obeso	
>29 kg/m ²	3,56

L'obesità centrale sia negli uomini che nelle donne è particolarmente associata al rischio cardiovascolare. Tutti i pazienti con AIOP dovrebbero essere valutati con la misurazione dell'indice di peso corporeo e la riduzione del peso dovrebbe fare rientrare l'individuo dentro un range da 18,5 a 24,9/kg m².

TRATTAMENTO MEDICO DELLA AIOP

Riabilitazione fisica

Esistono diversi studi che dimostrano l'effetto benefico dell'esercizio fisico sulla claudicazione. [25] [26] [27] Una metaanalisi di studi prospettici randomizzati ha dimostrato che l'esercizio fisico aumenta la distanza massima di deambulazione in modo statisticamente significativo con una differenza media di 6,5 minuti paragonato al gruppo di controllo; il beneficio era superiore anche a quello ottenibile nei pazienti trattati con angioplastica ad un follow up di 6 mesi.[28]

Questi studi hanno utilizzato un tappeto ruotante come modalità di esercizio, tuttavia sembra che anche l'esercizio controllato degli arti superiori sia associato ad un aumento della distanza di deambulazione simile a quello descritto precedentemente. [29]

L'esercizio fisico può migliorare la claudicazione con diversi meccanismi: miglioramento della funzione endoteliale con aumentata produzione di prostaciline e della sintesi dell'ossido nitrico (con conseguente vasodilatazione ed azione inibitoria delle piastrine) [30]; riduzione dei radicali liberi ossidanti con riduzione del danno cellulare e della risposta infiammatoria [31]; aumento della tolleranza al dolore [29]; aumento dell'attività angiogenetica [32]; miglioramento del metabolismo muscolare[33]; riduzione della viscosità ematica e dell'aggregazione dei globuli rossi.[34]

Prescrizione del tipo di esercizio

I pazienti devono essere indirizzati ad un programma di esercizi di riabilitazione. Questi devono consistere in un periodo di deambulazione su un tappeto ruotante o su una pista durante la quale il paziente cammina fino al punto di provare dolore, quindi si ferma fino a quando il dolore scompare, e riprende a camminare fino alla ricomparsa del dolore (deambulazione-dolore-riposo-assenza di dolore-deambulazione). La sessione iniziale di solito deve essere di 35 minuti e con ogni successive sedute che aumentano di 5 minuti fino a raggiungere i 50 minuti di cammino intermittente. Queste sessioni si dovrebbero ripetere per almeno tre volte la settimana e per un minimo di 12 settimane. L'esercizio si dovrebbe fare con la supervisione di un medico, di un fisioterapista o di una infermiera i quali devono monitorizzare la distanza di deambulazione e le limitazioni fisiche del paziente che possono richiedere cambiamenti del carico di lavoro. Durante questo programma, il medico deve monitorizzare la comparsa di aritmie, sintomi di angina od altri sintomi relati a limitazioni

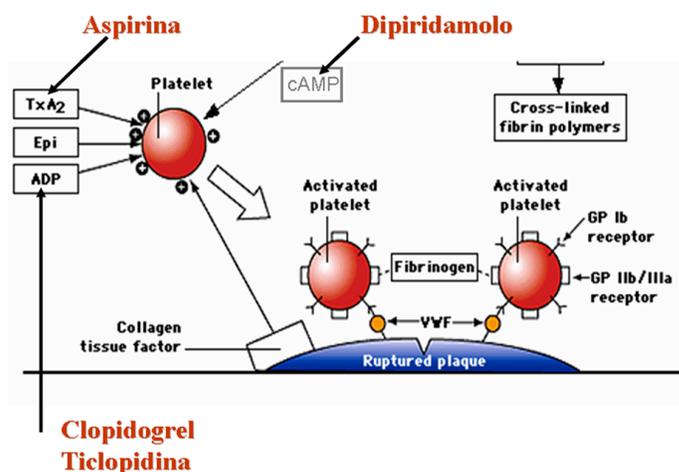
fisiche del paziente che devono richiedere un intervento medico o la modificazione del programma.[35] La maggior parte dei pazienti che rispondono al trattamento fisico migliorano entro 2 mesi, ma i benefici si riducono con l'interruzione dell'esercizio. Un altro punto da considerare è il beneficio relativo dell'esercizio fatto sotto supervisione e di quello non supervisionato. Una metaanalisi di 8 studi prospettici randomizzati ha dimostrato che l'esercizio fatto sotto supervisione in media aumentava la distanza di deambulazione di 150 metri. [36]

TERAPIA FARMACOLOGICA

Antiplatelet agents

Gli inibitori delle piastrine rappresentano un componente chiave dei pazienti con AIOP. La Figura 7 illustra il meccanismo di azione dei principali agenti antiplateletici. La Ticlopidina ed il clopidogrel sono antagonisti del recettore piastrinico dell'ADP, inibendo la via ADP-dipendente di attivazione piastrinica; l'aspirina inibisce l'attivazione piastrinica mediata dal trombossano A₂; in fine il dipyridamolo ha un meccanismo non ancora del tutto elucidato. Si pensa che come inibitore delle fosfodiesterasi aumenti l'AMPc ed il GMPc che a loro volta hanno un effetto inibitore sull'adesione ed aggregazione piastrinica.

Figura 7 Meccanismo di azione dei principali agenti inibitori delle piastrine



Aspirina

Una metaanalisi di 26 studi in pazienti con AIOP ha dimostrato che la terapia con antiaggreganti piastrinici riduce l'incidenza d'infarto del miocardio, ictus, o morte da

complicanze vascolari. Nella maggior parte degli studi l'antipiastrinico più comunemente utilizzato è stato l'*aspirina* ad una dose giornaliera di 75-325 mg. [37]

Aspirina/dipiridamolo

La combinazione aspirina/dipiridamolo è stata associata con un aumento della distanza di deambulazione e del flusso ematico nell'arto, ma l'evidenza per questo effetto terapeutico non è forte. [38, 39] L'associazione tuttavia è stata dimostrata efficace nella prevenzione di attacchi ischemici cerebrali in pazienti con stenosi carotidiche sintomatiche.

Ticlopidina e clopidogrel

La ticlopidina è stata anche associata ad un modesto miglioramento della deambulazione, ma ha anche diversi effetti collaterali incluso un'incidenza relativamente alta di leucopenia e trombocitopenia che richiedono il monitoraggio trimestrale. Inoltre è associata a disturbi come nausea, diarrea, eritemi e vertigini. La dose media è di 250 mg due volte al dì da assumere con i pasti.

Il clopidogrel è un farmaco simile al precedente ma meglio tollerato. Lo studio CAPRIE ha dimostrato che il clopidogrel alla dose di 75 mg al dì aveva un effetto statisticamente superiore, sebbene limitato, a quello dell'*aspirina* per la prevenzione d'infarto del miocardio, ictus e mortalità da complicanze cardiache. [40]

Riassumendo

Nella nostra attività clinica usiamo l'*aspirina* come il trattamento antipiastrinico di prima scelta, riservando il clopidogrel a coloro che non tollerano l'*aspirina* o a quei pazienti particolarmente ad alto rischio.

Anticoagulanti

Dicumarolici

I dicumarolici nei pazienti con AIOP non sono stati associati né ad un miglioramento della claudicazione né ad una riduzione delle complicanze cardiovascolari. In assenza di altre indicazioni, il trattamento con dicumarolici nei pazienti con AIOP è indicato solo in quei rari casi di intolleranza all'*aspirina* o al clopidogrel.

Eparina

Una metaanalisi del gruppo Cochrane ha concluso che l'eparina non frazionata, quella a basso peso molecolare e gli anticoagulanti orali non migliorano la claudicazione e si associano a complicanze emorragiche. Come tale questi anticoagulanti non devono essere usati per il trattamento della claudicazione. [41]

Cilostazol

Il Cilostazolo (Pletal) è un inibitore selettivo della fosfodiesterasi di tipo 3, ed è quindi nella stessa classe di farmaci ad attività cardiaca inotropica come per esempio il milrinone. Il cilostazolo inibisce l'aggregazione piastrinica attraverso un'attivazione della cAMP-dependent protein kinase ed ha anche una potente azione vasodilatatrice. [42] Una metaanalisi di studi prospettici randomizzati a doppio cieco che ha valutato un numero complessivo di 2702 pazienti ha mostrato che questo farmaco aumenta la distanza di deambulazione del 67%, alla dose di 100 mg due volte al giorno. [43]

Il farmaco deve essere preso lontano dai pasti dal momento che i pasti grassi ne aumentano la bioattività attraverso un aumento dell'assorbimento. La bioattività può anche essere aumentata attraverso un'inibizione della degradazione che può occorrere a causa della simultanea assunzione di omeprazolo, diltiazem e succo di pompelmo. Gli effetti collaterali comuni includono cefalea, diarrea, vertigini e palpitazioni. Più raramente sono stati descritti episodi transienti di tachicardia ventricolare. Il farmaco è controindicato nei pazienti con insufficienza ventricolare grave come lo sono i farmaci inotropi di questa classe dal momento che sono stati associati ad un aumento della mortalità. Il cilostazolo può essere preso in associazione all'aspirina ed al clopidogrel senza un aumento del tempo di sanguinamento.

Pentossifillina

La pentossifillina (Trental) è un inibitore non selettivo delle fosfodiesterasi e a questo farmaco sono state attribuite funzioni emoreologiche, vasodilatatrici ed antipiastriniche. La realtà è tuttavia che il beneficio della pentossifillina non è stato stabilito e se ce n'è uno è certamente marginale. In uno studio prospettico randomizzato con tre bracci che mettevano a paragone la pentossifillina, il cilostazolo e un placebo, la pentossifillina aveva un effetto uguale al placebo. [44]

Una metaanalisi degli studi disponibili su questo farmaco ha mostrato che la pentossifillina può essere associata ad un miglioramento minore della claudicazione (in media 29 metri) rispetto al placebo. [45] L'entità del miglioramento è definitivamente inferiore a quello ottenibile con un programma supervisionato di deambulazione. [26] Le linee guida del 2008 dell' American College of Chest Physicians basandosi sull'evidenza disponibile non raccomandano l'uso della pentossifillina. [46] Le linee guida dell'ACC/AHA concludono, invece, che la pentossifillina (400 mg 3 volte al giorno) può essere considerata come un farmaco di secondo livello dopo il cilostazolo per migliorare la claudicazione. [7]

Naftidrofurile

Il Naftidrofurile (Praxilène) è un inibitore dei recettori di tipo 2 della 5-idrossi-triptamina ed ha un meccanismo d'azione complesso e non chiaro: vasodilatazione, miglioramento del metabolismo del glucosio, e aumento della concentrazione intracellulare dell'adenosina trifosfato. Una metaanalisi del 2008 dimostra che il farmaco è associato ad un modesto miglioramento della distanza di deambulazione massima ad una dose di 200 mg, somministrata 2 o 3 volte al giorno. [47] Il farmaco è stato anche usato per il trattamento di ulcere venose croniche e diabetiche, sindrome di Raynaud, morbo di Buerger, acrocianosi ed eritrocianosi. Noi suggeriamo il farmaco come secondo o terzo livello nel trattamento della claudicazione.

Gli inibitori dell'angiotensina

Come abbiamo detto lo studio HOPE ha dimostrato che il trattamento con Ramipril causa una riduzione delle complicanze cardiovascolari in pazienti con AIOP.[48] Uno studio prospettico randomizzato suggerisce che, in pazienti non diabetici con occlusione o stenosi della arteria femorale superficiale, il trattamento con Ramipril a 10 mg al dì è associato con un aumento della deambulazione di circa 3 minuti e mezzo. La generalizzazione di questo studio è limitata dal fatto che il numero di pazienti inclusi era modesto (40 in tutto) e che pazienti ipertesi, diabetici e con malattia coronarica sono stati esclusi dallo studio. Correntemente noi non suggeriamo l'uso di questo farmaco come terapia della claudicazione. [49]

Buflomedil

Il Buflomedil è un farmaco alfa 1- ed alfa 2-adrenolitico ed essenzialmente un vasodilatatore. I dati migliori riguardante l'efficacia di questo farmaco derivano dallo studio prospettico randomizzato LIMB che ha incluso 2078 pazienti. L'analisi degli endpoints cardiovascolari non

erano differenti tra il Buflomedil ed il placebo, ma ci sarebbe stata un effetto sul miglioramento clinico della progressione della vasculopatia periferica. Purtroppo la valutazione di quest'ultimo endpoint è resa dubbia dal fatto che la quantificazione era relegata a uno studio qualitativo su questionario dove le risposte erano riportate dal paziente senza dati obbiettivi come potrebbe essere la distanza di deambulazione massima o indici emodinamici.[50] Conte [51] commentando questo studio ha concluso che "The clinical evidence to date does not support the inclusion of buflomedil among the few pharmacological agents that provide meaningful benefit for PAD patients". La più recente Cochrane Database Systematic Review conclude che "there is little evidence available to evaluate the efficacy of buflomedil for intermittent claudication". [47]

Ginkgo biloba

Una metaanalisi della libreria Cochrane conclude che non c'è evidenza che la Ginkgo biloba abbia alcun effetto clinico nel migliorare la claudicazione o ridurre le complicanze cardiovascolari nei pazienti con AIOP. [52]

Terapia chelante

La terapia chelante si basa sulla infusione endovenosa di EDTA (acid etilen diamino tetracetico) che avrebbe la funzione di chelare i sali di calcio. Uno studio prospettico randomizzato a doppio cieco ha dimostrato che il trattamento con EDTA non migliora la distanza di claudicazione. [53] [54] Le linee guida dell ACC/AHA concludono che la terapia chelante non ha effetto sul trattamento della claudicazione e può anche essere nociva. [7]

Vitamina E

La vitamina E non ha alcun effetto nel trattamento del paziente claudicante.

Prostaglandine

Le prostaglandine E1 sono dei potenti vasodilatatori che vengono rapidamente inattivati a livello polmonare (iloprost, alprostadi) e quindi devono essere somministrate per via intraarteriosa od endovenosa ad alte dosi. Una systematic review della libreria Cochrane ha concluso che questi farmaci sembrano conferire un miglioramento della distanza di claudicazione, ma l'evidenza è fornita da piccoli studi eterogenei e quindi altri studi randomizzati sono necessari per valutare la loro efficacia.

I prostanoidi somministrati per via endovenosa o intarteriosa possono essere indicati in quei pazienti con dolore ischemico a riposo o limitate ulcere superficiali ed in cui un intervento di rivascolarizzazione non è fattibile.[55][56][57]

Trattamenti con efficacia non provata

Molti farmaci e prodotti dietetici sono stati usati per il trattamento della claudicazione incluso il verapamil, farmaci contro la Clamidia, la Propionil-L-carnitina, il Defibrotide, i Mesoglicani, il Glutazione, terapie angiogenetiche, etc. Per nessuna di queste è stato provato un effetto benefico nella AIOP.

CONCLUSIONI

La terapia dei pazienti con claudicazione richiede l'uso di agenti antiplastrinici, la modificazione dei fattori di rischio tra cui un programma di esercizi, e la terapia eventualmente medica per un miglioramento dei sintomi.

Agenti antiplastrinici – in questi pazienti riducono il rischio d'infarto miocardico, ictus e mortalità cardiovascolare. L'Aspirina (da 75 a 162 mg / die) deve essere somministrata a tempo indeterminato, in particolare nei pazienti con malattia coronarica clinicamente evidente o cerebrovascolare. L'aspirina può anche essere considerata nei pazienti senza sintomi, ma con evidenza di vasculopatia periferica (esempio, assenza dei polsi periferici o un indice caviglia/braccio < 0.8). Il Clopidogrel (75 mg / die) è un trattamento alternativo, perché il costo è molto più elevato dell'aspirina ed il vantaggio del clopidogrel è di piccola entità paragonato a quello dato dall'aspirina (come dimostrato dallo studio CAPRIE).

Modificazione dei fattori di rischio - I fattori di rischio per la AIOP sono simili a quelli per altre forme di malattia vascolare aterosclerotica e la AIOP è associata ad un aumento del rischio di malattie coronariche, cerebrovascolari e renovascolare. A causa di questo rischio, si raccomanda di implementare tutte le modalità di prevenzione secondaria, incluso la cessazione dal fumo, la terapia ipolipemizzante con statine, ed il trattamento del diabete, dell'obesità e dell'ipertensione.

Pazienti asintomatici - Alcuni di pazienti sono a maggior rischio per AIOPD, come quelli di età \geq 70 anni o di età \geq 50 anni con una storia di fumo e / o diabete. Tali pazienti dovrebbero

essere sottoposti a screening per AIOPD con misurazione dell'indice caviglia-braccio. Anche questi pazienti asintomatici dovrebbero essere trattati con le stesse misure di prevenzione secondaria descritte per i pazienti con claudicazione.

L'Esercizio fisico - Un programma di esercizi di deambulazione supervisionata è raccomandato come parte del regime di trattamento iniziale. Questi esercizi dovrebbe essere eseguiti per un minimo di 30 - 45 minuti almeno tre volte a settimana per un minimo di 12 settimane. Durante ogni sessione, si raccomanda un esercizio di intensità sufficiente da causare claudicazione.

Terapia Medica - Tra le terapie mediche che sono state valutate per il trattamento della claudicazione, l'evidenza più convincente è disponibile per *Cilostazolo*. In pazienti che non hanno insufficienza cardiaca, questo farmaco a 100 mg per via orale due volte al giorno aumenta la distanza di claudicazione. Per quanto riguarda la *Pentossifillina*, i dati disponibili indicano che il beneficio è marginale. Terapie inefficaci per la claudicazione sono la ginkgo biloba, la vitamina E, L-arginina e la propionil-L-carnitina. La terapia chelante è inefficace e può essere pericolosa.

Bibliografia

1. ATP III, *Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report*. *Circulation*, 2002. **106**(25): p. 3143-421.
2. Grundy, S.M., et al., *Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines*. *Circulation*, 2004. **110**(2): p. 227-39.
3. Eidelman, R.S., G.A. Lamas, and C.H. Hennekens, *The new National Cholesterol Education Program guidelines: clinical challenges for more widespread therapy of lipids to treat and prevent coronary heart disease*. *Arch Intern Med*, 2002. **162**(18): p. 2033-6.
4. Fleisher, L.A., et al., *ACC/AHA 2006 guideline update on perioperative cardiovascular evaluation for noncardiac surgery: focused update on perioperative beta-blocker therapy: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2002 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery): developed in collaboration with the American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Rhythm Society, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society for Vascular Medicine and Biology*. *Circulation*, 2006. **113**(22): p. 2662-74.
5. Fleisher, L.A., et al., *ACC/AHA 2006 guideline update on perioperative cardiovascular evaluation for noncardiac surgery: focused update on perioperative beta-blocker therapy: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2002 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery) developed in collaboration with the American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Rhythm Society, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society for Vascular Medicine and Biology*. *J Am Coll Cardiol*, 2006. **47**(11): p. 2343-55.
6. Fuster, V., et al., *ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: full text: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation) developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society*. *Europace*, 2006. **8**(9): p. 651-745.
7. Hirsch, A.T., et al., *ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients with Peripheral Arterial Disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): a collaborative report from the American Associations for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (writing committee to develop guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease)--summary of recommendations*. *J Vasc Interv Radiol*, 2006. **17**(9): p. 1383-97; quiz 1398.
8. Jonason, T. and R. Bergstrom, *Cessation of smoking in patients with intermittent claudication. Effects on the risk of peripheral vascular complications, myocardial infarction and mortality*. *Acta Med Scand*, 1987. **221**(3): p. 253-60.
9. Critchley, J.A. and S. Capewell, *Mortality risk reduction associated with smoking cessation in patients with coronary heart disease: a systematic review*. *JAMA*, 2003. **290**(1): p. 86-97.
10. Haffner, S.M., et al., *Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction*. *N Engl J Med*, 1998. **339**(4): p. 229-34.

11. Colhoun, H.M., et al., *Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial*. Lancet, 2004. **364**(9435): p. 685-96.
12. Collins, R., et al., *MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial*. Lancet, 2003. **361**(9374): p. 2005-16.
13. Smith, S.C., Jr., et al., *AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute*. J Am Coll Cardiol, 2006. **47**(10): p. 2130-9.
14. Chobanian, A.V., et al., *The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report*. JAMA, 2003. **289**(19): p. 2560-72.
15. (ALLHAT), T.A.a.L.-L.T.t.P.H.A.T., *Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT)*. JAMA, 2002. **288**(23): p. 2981-97.
16. Yusuf, S., et al., *Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators*. N Engl J Med, 2000. **342**(3): p. 145-53.
17. MRC/BHF, *MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial*. Lancet, 2002. **360**(9326): p. 7-22.
18. Study, S., *Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S)*. Lancet, 1994. **344**(8934): p. 1383-9.
19. Sacks, F.M., et al., *The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators*. N Engl J Med, 1996. **335**(14): p. 1001-9.
20. Tonkin, A.M., et al., *Effects of pravastatin in 3260 patients with unstable angina: results from the LIPID study*. Lancet, 2000. **356**(9245): p. 1871-5.
21. Stamler, J., D. Wentworth, and J.D. Neaton, *Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356,222 primary screenings of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT)*. JAMA, 1986. **256**(20): p. 2823-8.
22. Ballantyne, C.M., et al., *Influence of low high-density lipoprotein cholesterol and elevated triglyceride on coronary heart disease events and response to simvastatin therapy in 4S*. Circulation, 2001. **104**(25): p. 3046-51.
23. Rubins, H.B., et al., *Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group*. N Engl J Med, 1999. **341**(6): p. 410-8.
24. Brown, B.G., et al., *Simvastatin and niacin, antioxidant vitamins, or the combination for the prevention of coronary disease*. N Engl J Med, 2001. **345**(22): p. 1583-92.
25. Wolosker, N., et al., *Evaluation of walking capacity over time in 500 patients with intermittent claudication who underwent clinical treatment*. Arch Intern Med, 2003. **163**(19): p. 2296-300.
26. Hiatt, W.R., et al., *Benefit of exercise conditioning for patients with peripheral arterial disease*. Circulation, 1990. **81**(2): p. 602-9.
27. Gardner, A.W., et al., *Stair climbing elicits a lower cardiovascular demand than walking in claudication patients*. J Cardiopulm Rehabil, 1995. **15**(2): p. 134-42.

28. Leng, G.C., B. Fowler, and E. Ernst, *Exercise for intermittent claudication*. Cochrane Database Syst Rev, 2000(2): p. CD000990.
29. Zwierska, I., et al., *Upper- vs lower-limb aerobic exercise rehabilitation in patients with symptomatic peripheral arterial disease: a randomized controlled trial*. J Vasc Surg, 2005. **42**(6): p. 1122-30.
30. Brendle, D.C., et al., *Effects of exercise rehabilitation on endothelial reactivity in older patients with peripheral arterial disease*. Am J Cardiol, 2001. **87**(3): p. 324-9.
31. Tisi, P.V. and C.P. Shearman, *The evidence for exercise-induced inflammation in intermittent claudication: should we encourage patients to stop walking?* Eur J Vasc Endovasc Surg, 1998. **15**(1): p. 7-17.
32. Gustafsson, T. and W.E. Kraus, *Exercise-induced angiogenesis-related growth and transcription factors in skeletal muscle, and their modification in muscle pathology*. Front Biosci, 2001. **6**: p. D75-89.
33. Hiatt, W.R., et al., *Effect of exercise training on skeletal muscle histology and metabolism in peripheral arterial disease*. J Appl Physiol, 1996. **81**(2): p. 780-8.
34. Ernst, E.E. and A. Matrai, *Intermittent claudication, exercise, and blood rheology*. Circulation, 1987. **76**(5): p. 1110-4.
35. Watson, L.E., B.; Leng, G.C., *Exercise for intermittent claudication*. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008(Issue 4. Art. No.: CD000990).
36. Bendermacher, B.L., et al., *Supervised exercise therapy versus non-supervised exercise therapy for intermittent claudication*. Cochrane Database Syst Rev, 2006(2): p. CD005263.
37. *Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients*. BMJ, 2002. **324**(7329): p. 71-86.
38. Libretti, A. and M. Catalano, *Treatment of claudication with dipyridamole and aspirin*. Monogr Atheroscler, 1986. **14**: p. 207-9.
39. Libretti, A. and M. Catalano, *Treatment of claudication with dipyridamole and aspirin*. Int J Clin Pharmacol Res, 1986. **6**(1): p. 59-60.
40. CAPRIE, *A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE)*. CAPRIE Steering Committee. Lancet, 1996. **348**(9038): p. 1329-39.
41. Cosmi, B., E. Conti, and S. Coccheri, *Anticoagulants (heparin, low molecular weight heparin and oral anticoagulants) for intermittent claudication*. Cochrane Database Syst Rev, 2001(3): p. CD001999.
42. Reilly, M.P. and E.R. Mohler, 3rd, *Cilostazol: treatment of intermittent claudication*. Ann Pharmacother, 2001. **35**(1): p. 48-56.
43. Thompson, P.D., et al., *Meta-analysis of results from eight randomized, placebo-controlled trials on the effect of cilostazol on patients with intermittent claudication*. Am J Cardiol, 2002. **90**(12): p. 1314-9.
44. Dawson, D.L., et al., *A comparison of cilostazol and pentoxifylline for treating intermittent claudication*. Am J Med, 2000. **109**(7): p. 523-30.
45. Hood, S.C., D. Moher, and G.G. Barber, *Management of intermittent claudication with pentoxifylline: meta-analysis of randomized controlled trials*. CMAJ, 1996. **155**(8): p. 1053-9.
46. Sobel, M. and R. Verhaeghe, *Antithrombotic therapy for peripheral artery occlusive disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition)*. Chest, 2008. **133**(6 Suppl): p. 815S-843S.
47. De Backer, T.L., et al., *Naftidrofuryl for intermittent claudication*. Cochrane Database Syst Rev, 2008(2): p. CD001368.
48. Ostergren, J., et al., *Impact of ramipril in patients with evidence of clinical or subclinical peripheral arterial disease*. Eur Heart J, 2004. **25**(1): p. 17-24.

49. Ahimastos, A.A., et al., *Brief communication: ramipril markedly improves walking ability in patients with peripheral arterial disease: a randomized trial*. *Ann Intern Med*, 2006. **144**(9): p. 660-4.
50. Leizorovicz, A. and F. Becker, *Oral buflomedil in the prevention of cardiovascular events in patients with peripheral arterial obstructive disease: a randomized, placebo-controlled, 4-year study*. *Circulation*, 2008. **117**(6): p. 816-22.
51. Conte, M.S., *Buflomedil in peripheral arterial disease: trials and tribulations*. *Circulation*, 2008. **117**(6): p. 717-9.
52. Nicolai, S.P., et al., *Ginkgo biloba for intermittent claudication*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2009(2): p. CD006888.
53. van Rij, A.M., et al., *Chelation therapy for intermittent claudication. A double-blind, randomized, controlled trial*. *Circulation*, 1994. **90**(3): p. 1194-9.
54. Lyngdorf, P., et al., *Chelation therapy for intermittent claudication: a double-blind, randomized, controlled trial*. *Circulation*, 1996. **93**(2): p. 395-6.
55. Telles, G.S., et al., *Prostaglandin E1 in severe lower limb ischaemia: a double-blind controlled trial*. *Br J Surg*, 1984. **71**(7): p. 506-8.
56. *Second European Consensus Document on chronic critical leg ischemia*. *Circulation*, 1991. **84**(4 Suppl): p. IV1-26.
57. Trubestein, G.D., C. et al., *Prostaglandin E1 in chronic arterial disease: a multicentre study*. *Vasa*, 1987. **Suppl17**: p. 4.