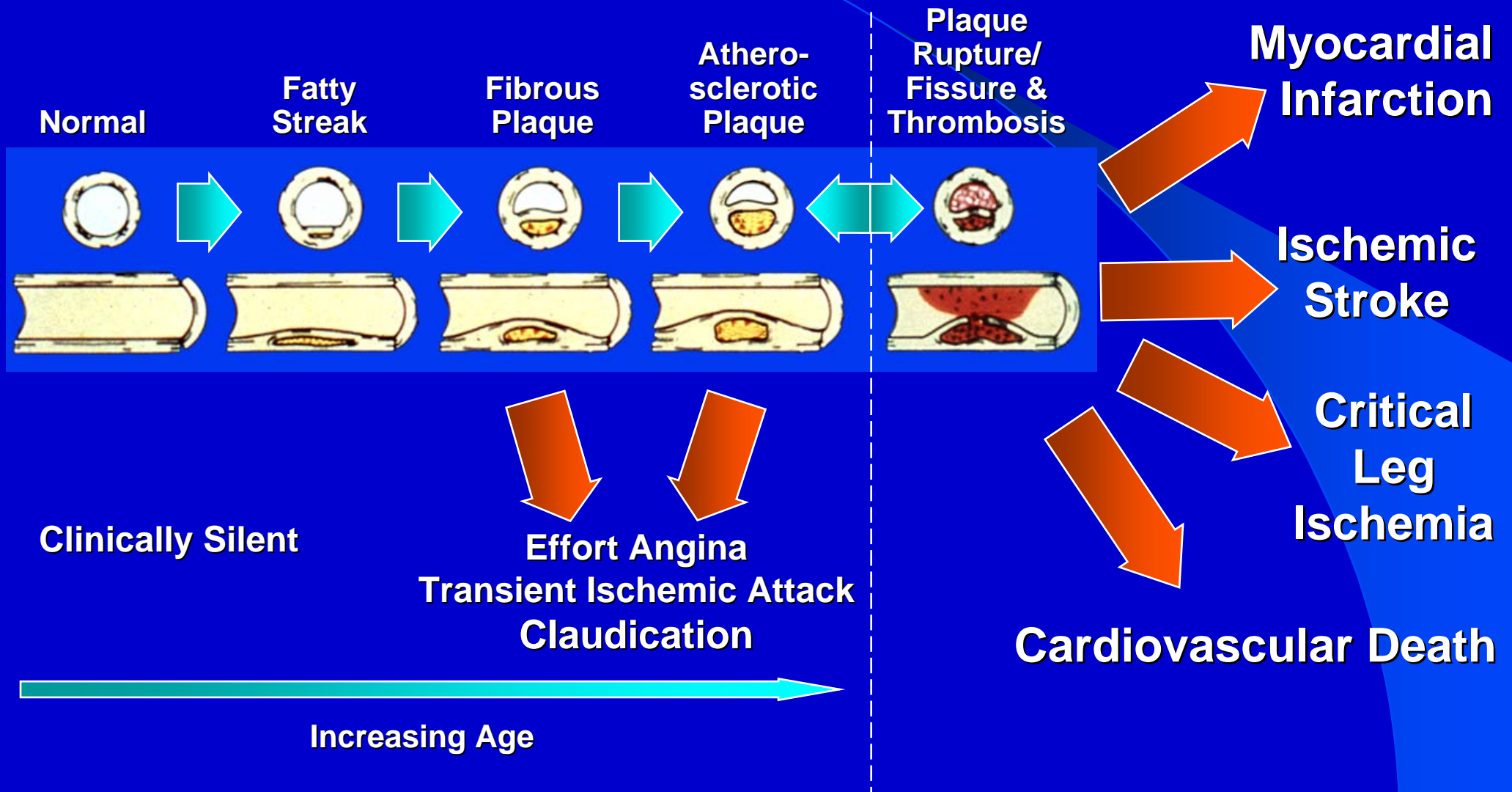


www.fisiokinesiterapia.biz

**ARTERIOPATIA OBLITERANTE
DEGLI ARTI INFERIORI**

ATHEROGENESIS, ATHEROTHROMBOSIS AND MULTIFOCAL ATS: A PROGRESSIVE PROCESS



ARTERIOPATIE OBLITERANTI CRONICHE PERIFERICHE

- **DEFINIZIONE:**

- Condizioni morbose frequenti ad andamento cronico, che comportano riduzione del lume fino all'ostruzione e determinano, di conseguenza, un'ischemia cronica degli arti di varia entità e con differente quadro clinico.
- Possono colpire gli arti superiori (raramente) e gli arti inferiori.

MALATTIA ATEROSCLEROTICA PERIFERICA

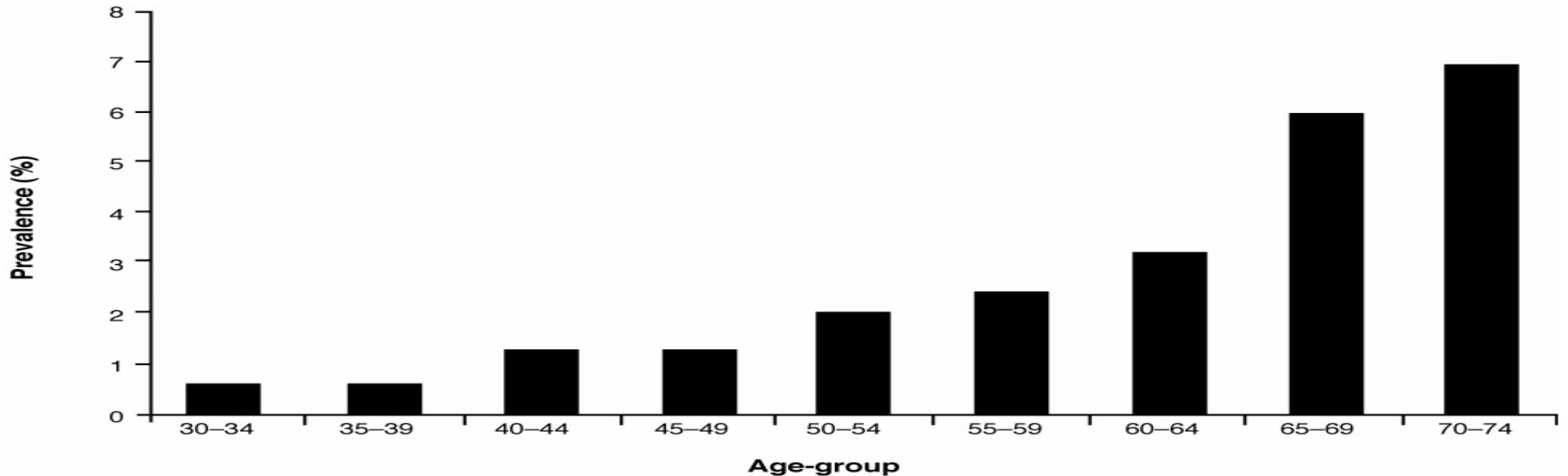
**Spesso sottovalutata perché
asintomatica o perché i sintomi
(claudicatio intermittens) sono
meno eclatanti della patologia
cardiaca.**

**Invalidante e influenzante la
qualità di vita del paziente**



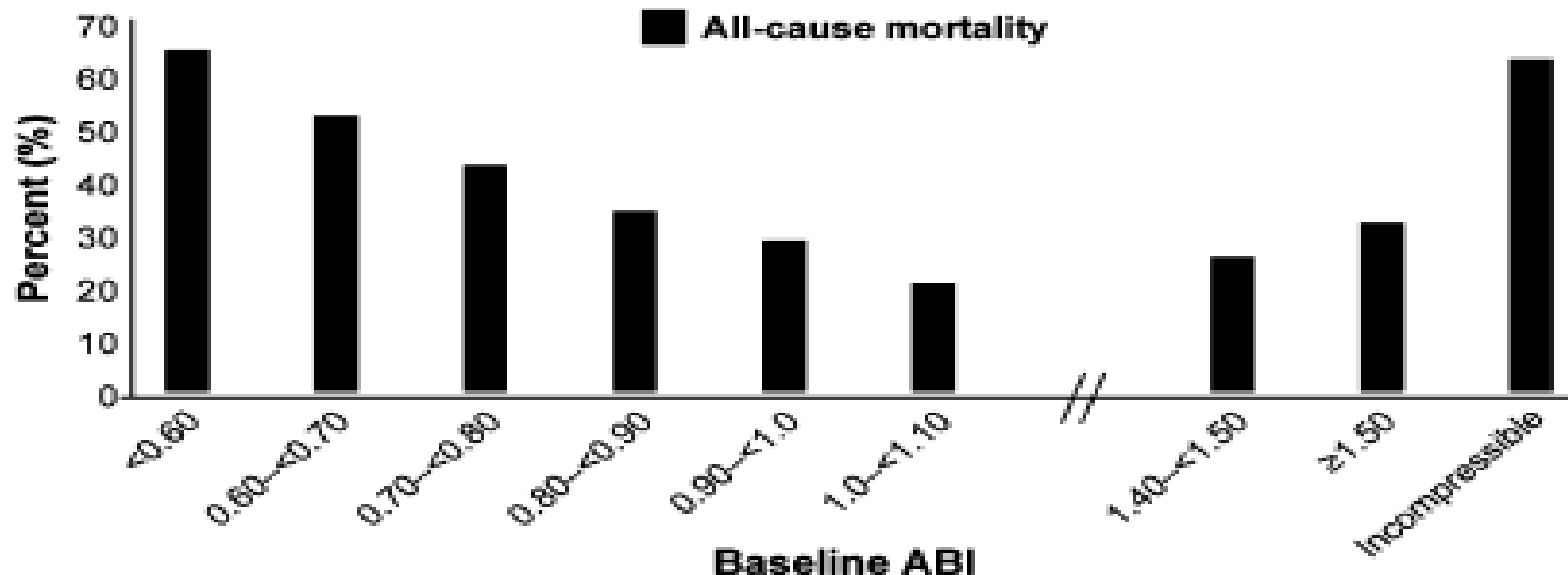
INCIDENZA E PREVALENZA DI CLAUDICATIO INCREMENTANO CON L'ETÀ

Molto più comune negli uomini che nelle donne
Un numero doppio di uomini rispetto alle donne di età
> 50 anni presenta claudicatio (**3.5% e 2%**)



L. Norgren, W. R. Hiatt, J.A. Dormandy, M.R. Nehler, K. A. Harris and F.G.R. Fowkes, S Novo et al
(TASC II) Eur J Vasc Endovasc Surg 2007; 33: S1-S70

PERCENTUALE DI MORTALITA' IN RELAZIONE ALL'ABI



All cause mortality as a function of baseline ABI. Excess mortality was observed at ABI values <1.00 and > 1.40.34 ABI. *Circulation* 2004;109(6):733e739

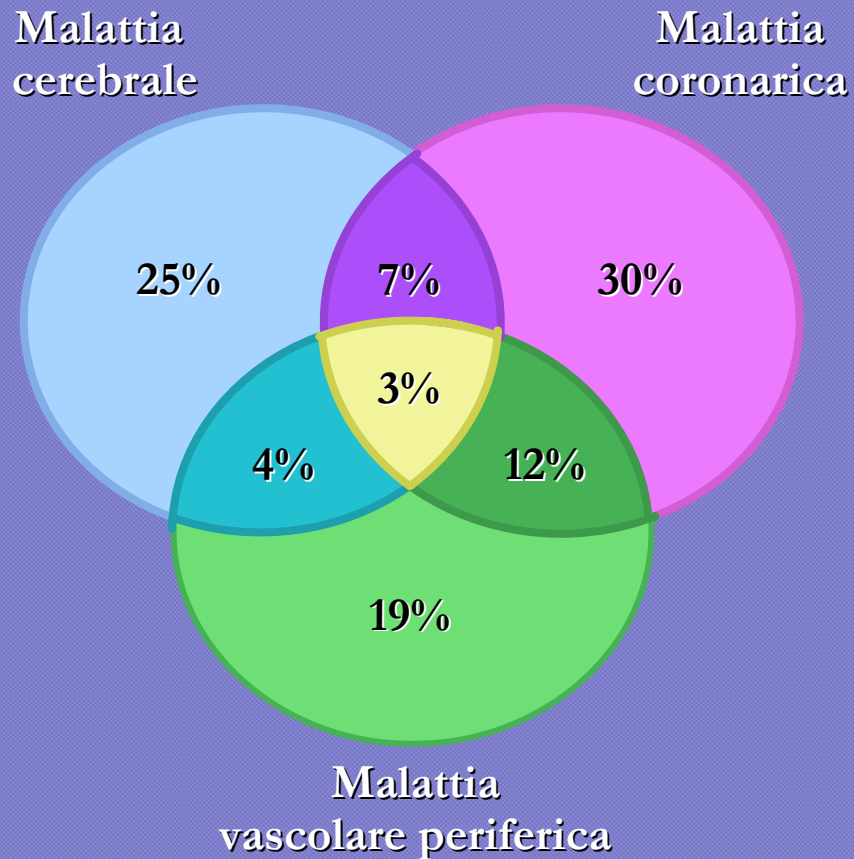
PARTNERS STUDY: RESULTS

- 6369 evaluable patients
- 29% of patients with PAD (if ABI < 0.9)
- 13% with PAD only
- 16% with both PAD and CVD
- 24% with CVD only
- 47% had neither PAD or CVD

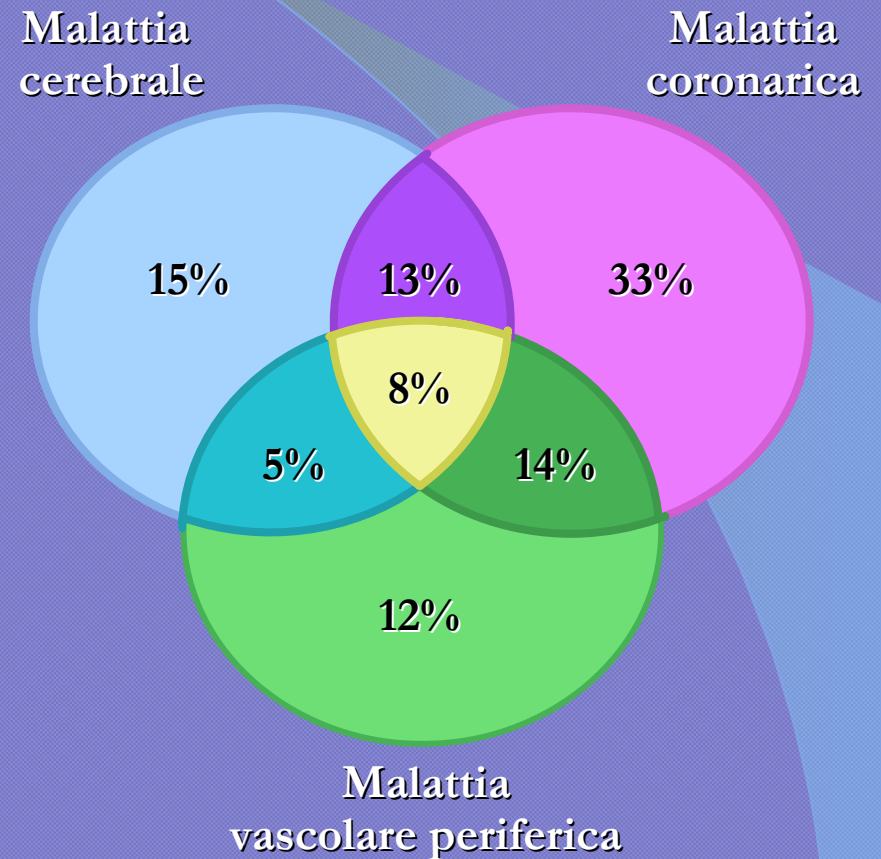
Hirsh AT, Hiatt WR et al., PARTNERS Study - Peripheral Arterial Disease Detection, Awareness, and Treatment in Primary Care JAMA 2001; 286: 1317-24

Coesistenza di malattie vascolari in pazienti con aterotrombosi

CAPRIE



Aronow & Ahn



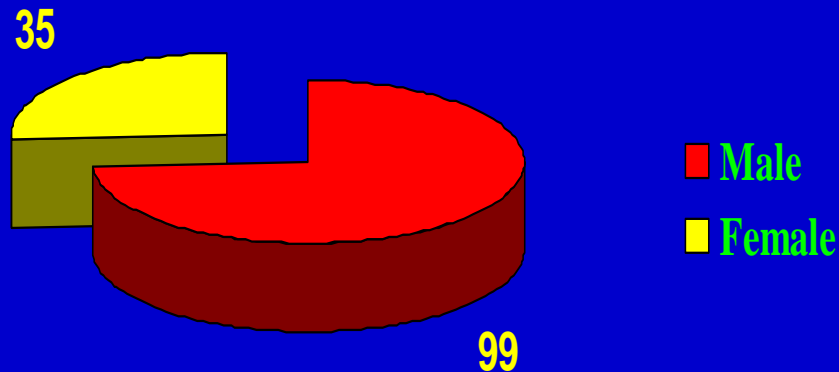
La severità della malattia coronarica è correlata all'estensione dell'aterosclerosi extracoronarica

ATS coronarica	% (n)	ATS carotidea	AOP	ATS polidistrettuale
1 vaso	48% (94)	86%	78%	73%
2 vasi	33% (64)	94%	83%	83%
3 vasi	19% (37)	95%	86%	87%
		p < 0.05	p < 0.05	p < 0.05

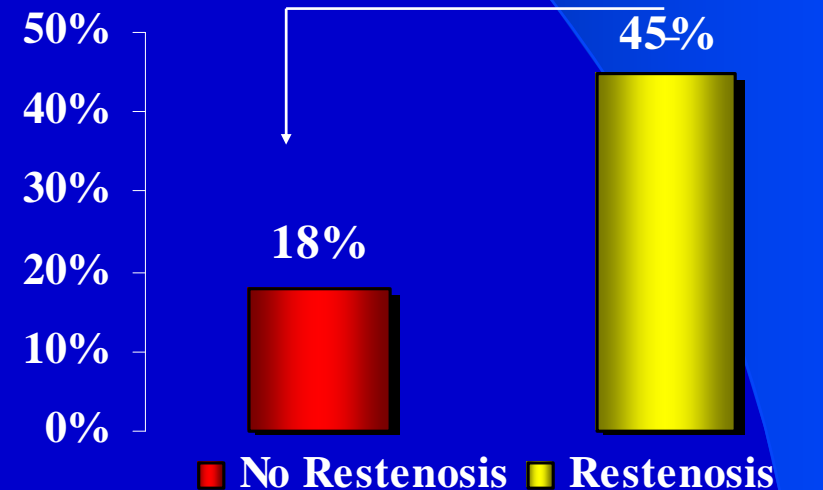
Pipitone S, Corrado E, Muratori I, Novo G, Evola S, Fabbiano A, Trapani R, Zarcone P, Assennato P, Hoffmann E., Novo S Int Angiology 2007; 26: 346-52

Peripheral ATS is associated with the occurrence of restenosis in patients underwent PTCA

134 pazienti sottoposti a PTCA (M/F= 99/35), età media 61±9 anni. E' stata valutata la prevalenza di ATS carotidea e periferica e la loro correlazione con l'incidenza di restenosi in un follow-up di 18± 7 mesi



L'incidenza di AOP era significativamente maggiore nei pazienti che durante il follow-up erano andati incontro a restenosi (p < 0,05)

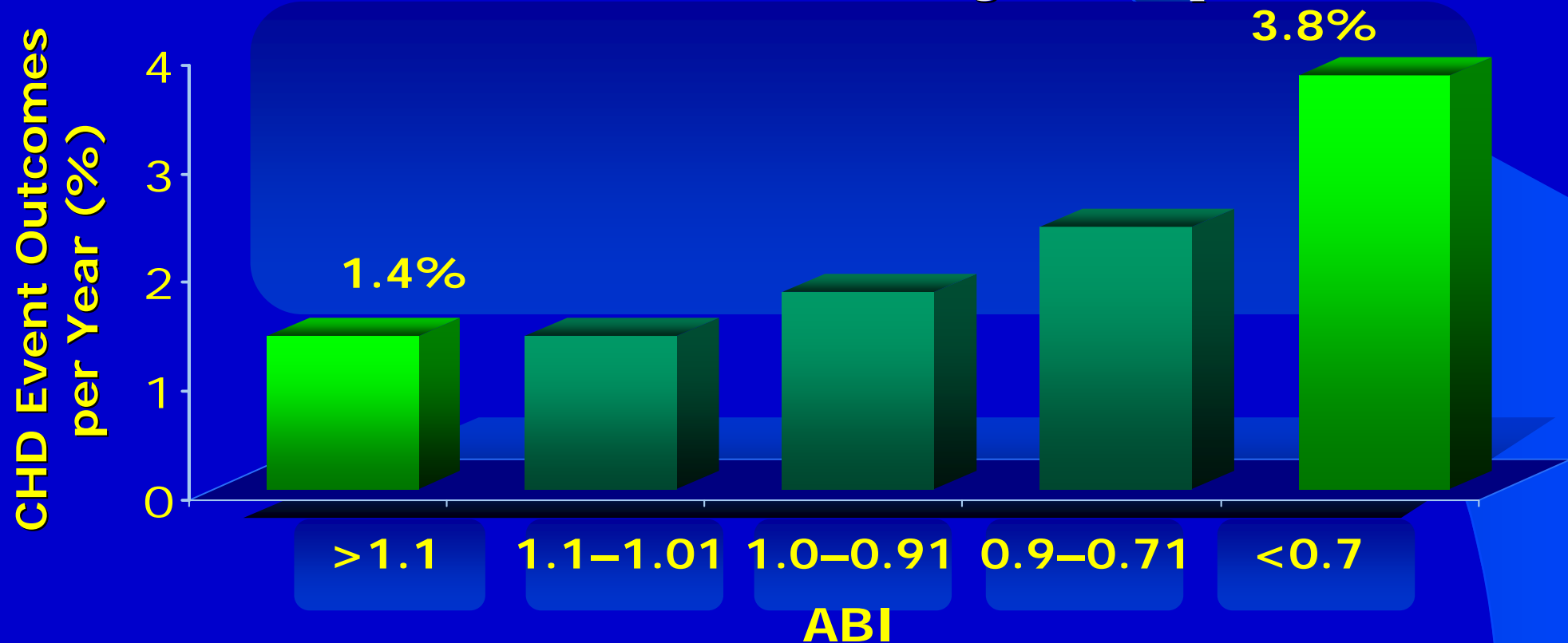




**AOP è la manifestazione di aterosclerosi
pluridistrettuale**

Edinburgh Artery Study

- Ankle/brachial blood pressure index (ABI) in randomly selected population, 5-year follow-up
- 1592 men and women, 614 with CHD, aged 55–74
- 137 fatal and nonfatal CHD events during follow-up



Leng GC et al. *BMJ* 1996;313:1440-1444.

INTERMITTENT CLAUDICATION IS AN INDEPENDENT RISK FACTOR FOR INCREASED MORTALITY IN A 17 YEARS' FOLLOW-UP: THE WHITEHALL STUDY

- In the Whitehall study (n = 18388), mortality rates in individuals with I. C. **twice as high as those in healthy controls**
- Increased mortality even after adjustment for coronary risk factors: **Cardiac ischaemia at baseline - SBP - Cholesterol - Smoking - Glucose intolerance - Employment grade -**

Smith GD et al. *Circulation* 1990;82:1925–1931.

- Mortalità del 30% a 5 anni, del 50% a 10, del 70% a 15 anni.

Dormandy et al. Semin Vasc Surg 1999;12:93-162

CAUSE di MORTE nei pazienti con PAD

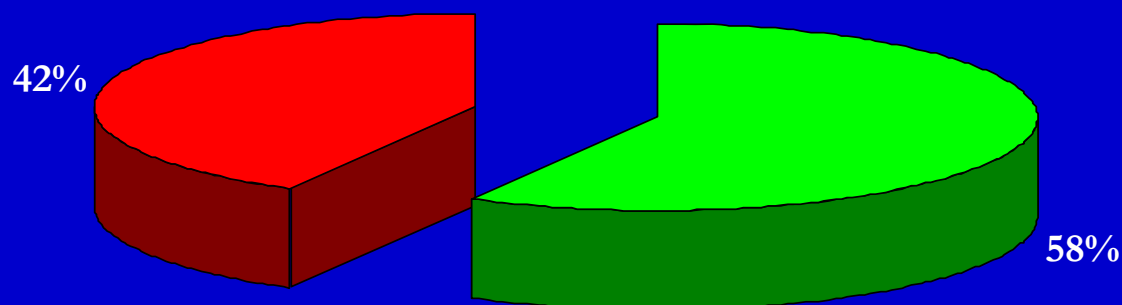
	PAD	Popolazione Generale
Cardiache	55%	36%
Cerebrali	11%	4%
Vascolari	10%	12%
Non Vascolari	24%	48%

TASC Int Angiol 2000; 19 (Suppl. 1/1): 1-310.

Hot Lines and Clinical Trial Updates – ESC Congress 2007 - Excess of cardiovascular mortality in patients with PAD in primary care: 5-year results of the getABI study.

Scopo dello studio: quantificare il RCVG in soggetti con AOP sintomatica o asintomatica rispetto ad un gruppo di controllo.

Metodi: sono stati studiati 6,880 di età > 65 anni, con età media di 72.5 anni. Al termine del follow-up di cinque anni è stato rivalutato il 97.4% dei pazienti.



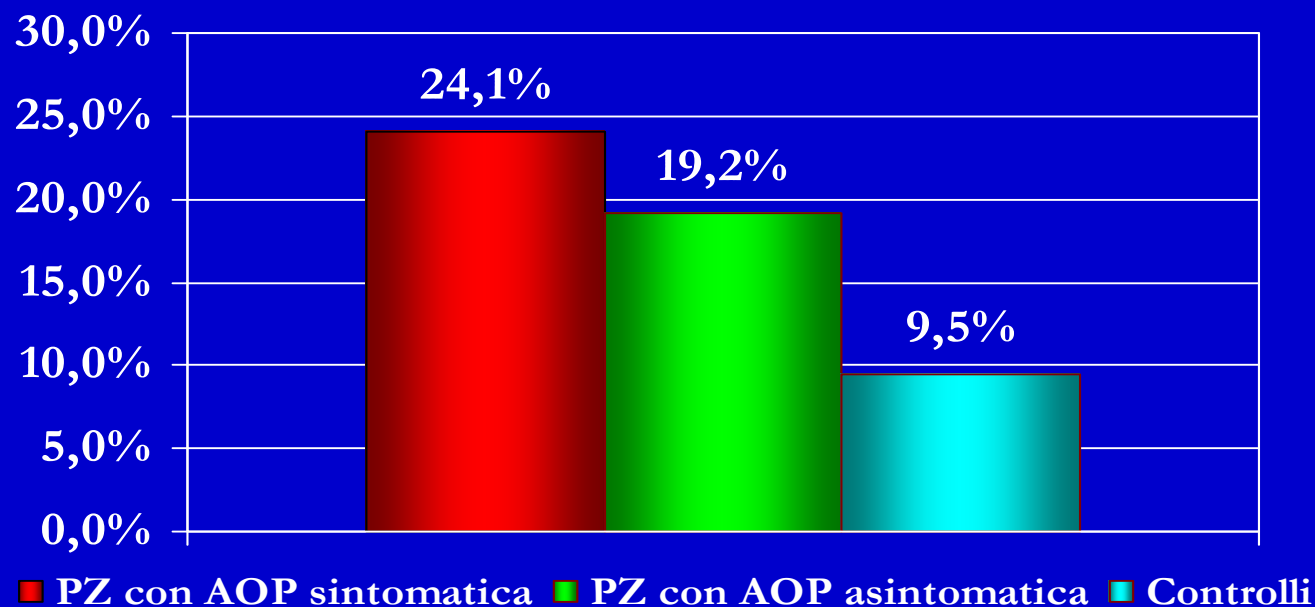
■ Femmine ■ Maschi

Età media 72.5 anni

Hot Lines and Clinical Trial Updates - ESC Congress 2007 - Excess cardiovascular mortality in patients with PAD in primary care: 5-year results of the getABI study.

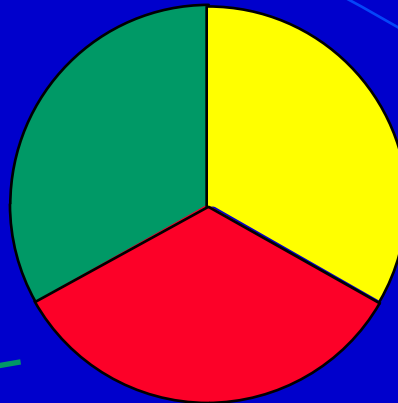
Il 12.1% dei pazienti presentava una AOP asintomatica (ABI patologico in assenza di sintomi) e l'8.7% una AOP sintomatica.

Alla fine del follow-up l'incidenza di mortalità per tutte le cause era 24.1% nei pazienti con AOP sintomatica, del 19.2% nei pazienti con AOP asintomatica e del 9.5% dei pazienti senza AOP.



5-YEAR NATURAL HISTORY OF PAD

100 patients
with asymptomatic
PAD



100 patients with
claudication who do not
seek medical advice

Local Events

Worsening claudication
25 patients

Surgical revascularization 10
patients

Major amputation
2 patients

100 patients diagnosed
with claudication

Systemic Events

10 to 20 non-fatal AMIs or
strokes

PLUS

30 Deaths:

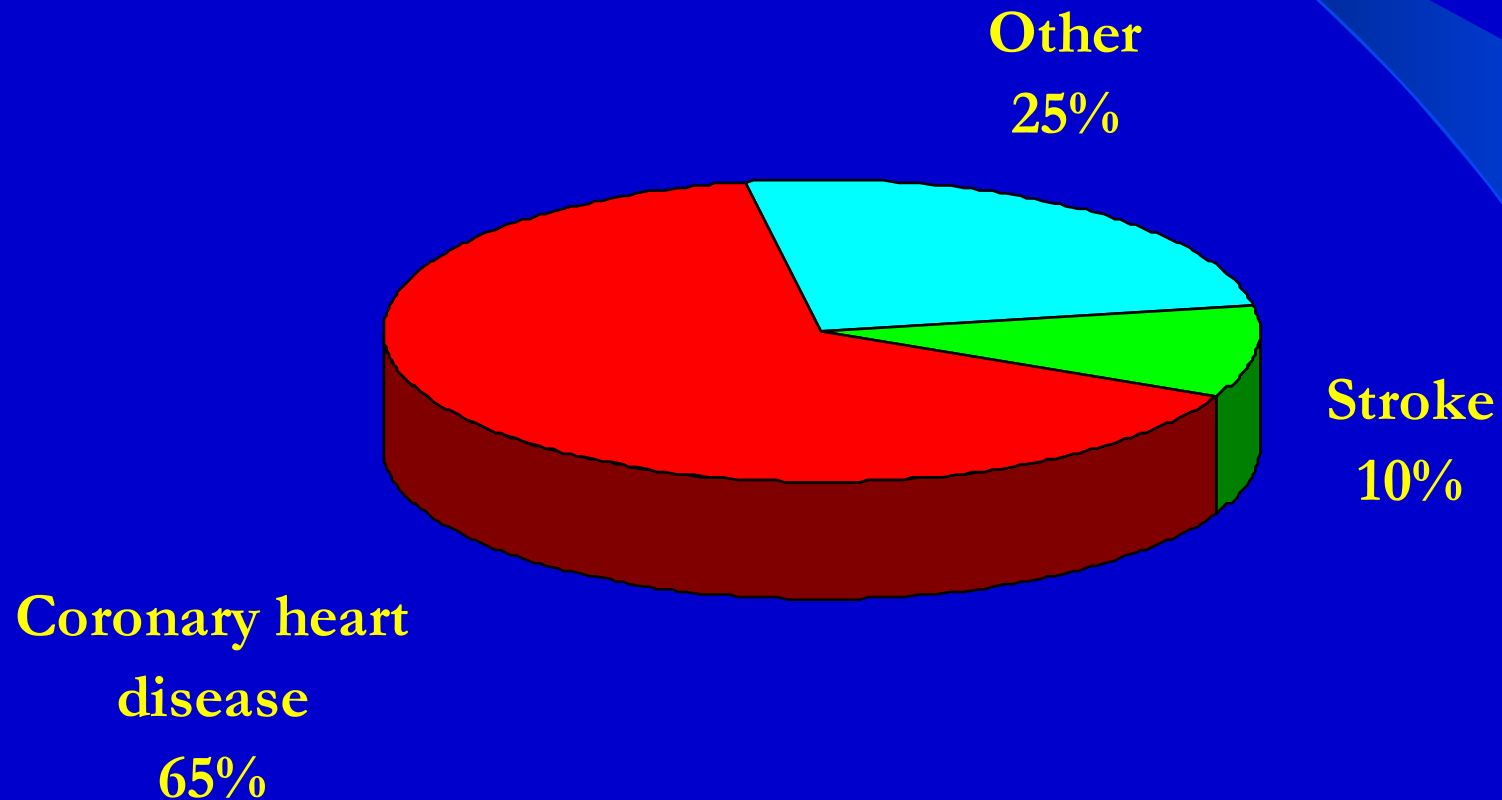
- CHD 15
- Other cardiovascular and cerebrovascular 5
- Noncardiovascular 10

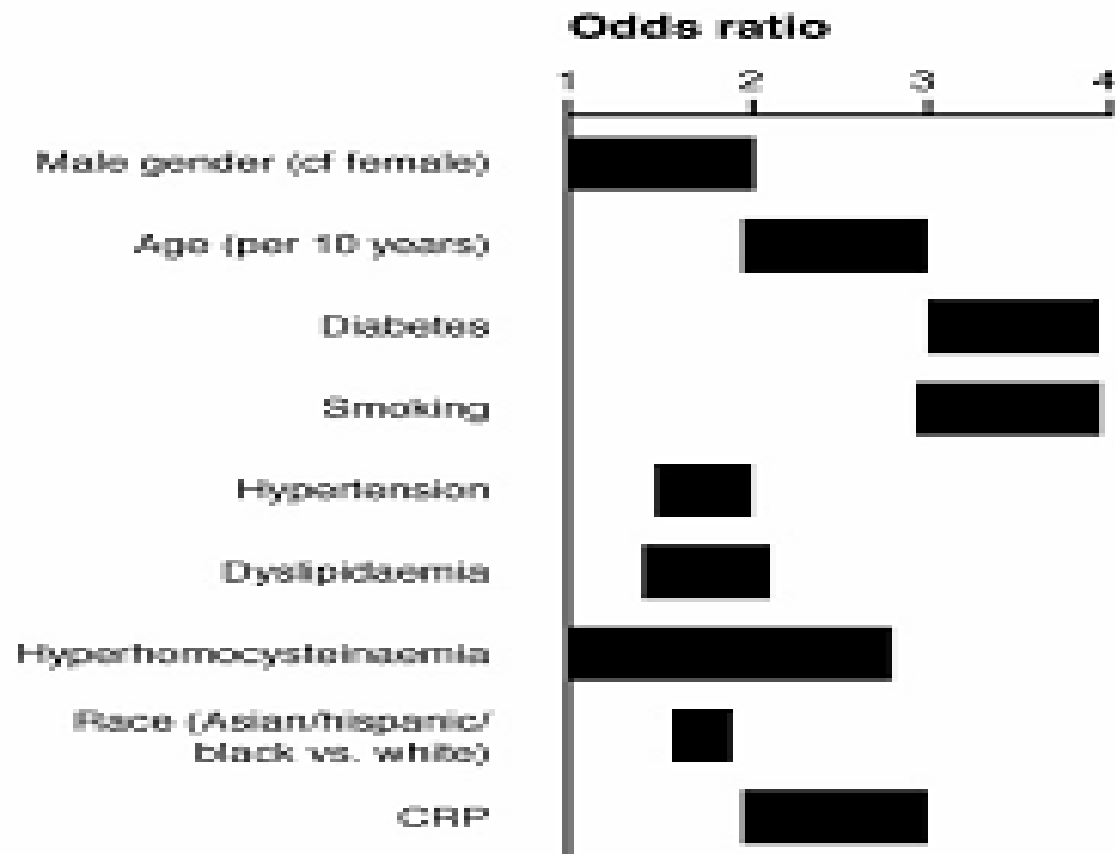
Dormandy. Hosp Update 1991; 4: 314-18;

Dormandy. Rev Prat 1995; 45: 32-45.

CAUSE DI MORTE NEI PAZIENTI CON AOP

da CoCaLis, Clement DL et al., Int Angiol. 2003





**L. Norgren, W.R. Hiatt, J.A. Dormandy, M.R. Nehler, K.A. Harris and F.G.R., S. Novo et al - TASC II
Eur J Vasc Endovasc Surg 33, S1eS70 (2007)**

Classificazione di Fontaine

Stages	Symptoms	Pathophysiology	Patophysiological classification
I	Asymptomatic	Relative Hypoxia	Silent Arteriopathy
II a	Effort pain - Free walking distance > 200 mt	Relative Hypoxia	Stabilized Arteriopathy Non invalidant Claudicatio
II b	Pain - Free walking distance < 200 mt	Relative Hypoxia	Instable Arteriopathy Invalidant Claudicatio
III a	Rest pain - Ankle arterial pressure > 50 mmHg	Cutaneous Hypoxia - Tissue Acidosis - Ischemic Neuritis	Instable Arteriopathy Invalidant Claudicatio
III b	Rest pain - Ankle arterial pressure < 50 mmHg	Cutaneous Hypoxia - Tissue Acidosis - Ischemic Neuritis	Instable Arteriopathy Invalidant Claudicatio
IV	Trophic lesions Necrosis or gangrene	Cutaneous Hypoxia - Tissue Acidosis - Necrosis	Evolute Arteriopathy

A.O.P. CLINICA - Progressione dei Sintomi



Assenza di sintomi (ABI < 0.9)

Claudicatio intermittens (*autonomia di marcia limitata*)

Distrofie ungueali/pilifere

Tempo di recupero aumentato

Diminuzione del perimetro di marcia libero

Dolore a riposo, soprattutto notturno

Lesioni ischemiche (ulcere, gangrena)

Amputazione

www.fisiokinesiterapia.biz

ARTERIOPATIA OBLITERANTE DEGLI ARTI INFERIORI

TERAPIA MEDICA

Il fine del trattamento dell'arteriopatia periferica è:

- Rallentare il processo aterosclerotico
- Ridurre il rischio di eventi fatali e non fatali, cardio-e cerebrovascolari
- Migliorare la macro-micro circolazione, quindi la distanza di marcia e la qualità della vita
 - Prevenire o ridurre il dolore
 - Prevenire o trattare lesioni trofiche

TERAPIA MEDICA

Misure Dietetiche

↪ **Calorie sufficienti per Peso Corporeo Ideale**

↪ **Ben bilanciata**

- *rapporto carboidrati semplici/complessi*
- *rapporto grassi saturi/insaturi*
- *rapporto proteine animali/vegetali*

↪ **Utile anche per correzione:**

- *diabete, ipercolesterolemia, ipertensione arteriosa*

↪ **Apporto di antiossidanti, quali vitamine E, A e C**

TERAPIA MEDICA

Igiene dei Piedi

- ↪ **calzature larghe e confortevoli**
- ↪ **calzini larghi e non troppo aderenti**
- ↪ **pedicure senza traumi**
- ↪ **mantenere la pelle pulita e idratata**
- ↪ **evitare contatto con sostanze chimiche lesive**
- ↪ **usare acqua a temperatura minore di 25°C**
- ↪ **lozioni dopo il pediluvio**
- ↪ **evitare il caldo e il freddo eccessivi**

TERAPIA MEDICA

Esercizio Fisico (I)

- ↪ **Sviluppo e ottimizzazione del circolo collaterale**
- ↪ **Aumento della perfusione capillare e capillarizzazione dei muscoli scheletrici**
- ↪ **Migliore distribuzione del sangue fra muscoli e cute**
- ↪ **Migliore estrazione e utilizzazione di O₂ dai muscoli ischemici**

TERAPIA MEDICA

Esercizio Fisico (II)

- ↗ > dell'attività degli enzimi antiossidanti
- ↗ < colesterolo totale e trigliceridi
- ↗ > resistenze vascolari periferiche
- ↗ Miglioramento della andatura
 - *coordinazione e flessibilità dei muscoli scheletrici*

TERAPIA MEDICA

Esercizio Fisico (III)

↪ **> gradiente di pressione transtenotico**

● *per > pressione sanguigna*

● *per < resistenze vascolari periferiche*

↪ **Positiva influenza sulla fluidità del sangue**

TERAPIA MEDICA

Esercizio Fisico (IV)

- ↪ **Indicata in pazienti in stadio I e II di Fontaine**
- ↪ **Incremento da 2 a 3 volte della distanza di marcia**
- ↪ **Efficace anche negli stadi clinici più avanzati**
 - *se praticata per almeno 2 mesi in centri specializzati*

www.fisiokinesiterapia.biz

ARTERIOPATIA OBLITERANTE DEGLI ARTI INFERIORI TERAPIA MEDICA

Correzione dei fattori di rischio: Fumo

- ✓ La continuazione del fumo di sigaretta, dopo l'esordio della claudicatio, determina significativo aumento del rischio di IMA e di amputazioni, nonché, dopo un intervento di rivascularizzazione, un rischio aumentato di retrombosi dello stent o del by-pass

ARTERIOPATIA OBLITERANTE DEGLI ARTI INFERIORI TERAPIA MEDICA

Correzione dei fattori di rischio: Diabete

- ✓ Diabete o ↓ sensibilità all'insulina, con o senza iperisulinemia = ↑ frequenza di amputazioni
- ✓ Usare farmaci che migliorano la sensibilità all'insulina per mantenere HbA1c < 7/6.5%

ARTERIOPATIA OBLITERANTE DEGLI ARTI INFERIORI TERAPIA MEDICA

Correzione dei fattori di rischio: Iperensione Arteriosa

↪ alterazioni dell'emodinamica

● *aumento dello stress di parete*

- *danno endoteliale*
- *inizio ed accrescimento della placca*
- *stenosi arteriosa*

↪ **gradiente transtenotico, però, utile per una buona perfusione periferica**

- *un improvviso decremento della pressione determina l'aggravamento dei sintomi*

ARTERIOPATIA OBLITERANTE DEGLI ARTI INFERIORI TERAPIA MEDICA

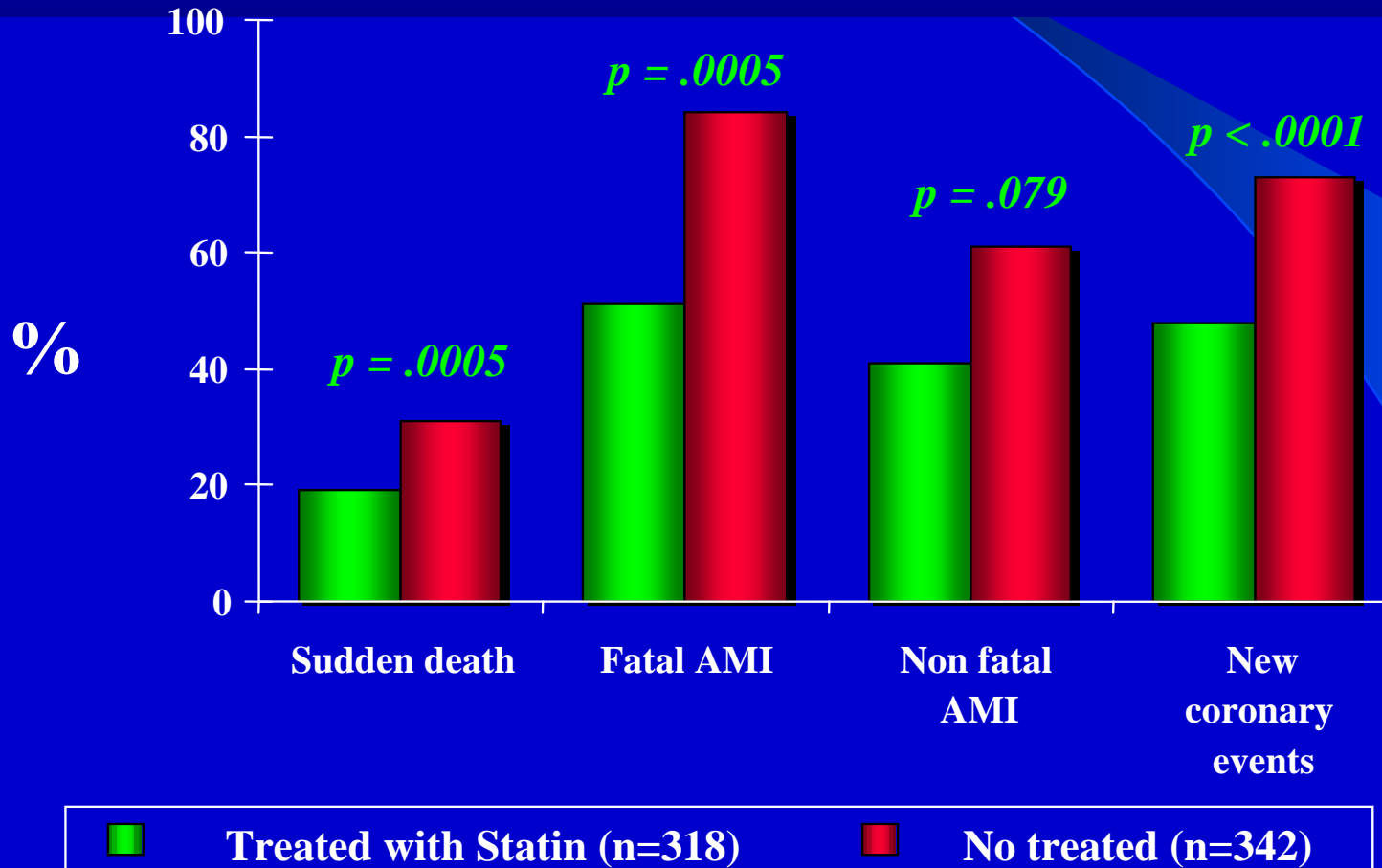
Correzione dei fattori di rischio: Iperensione Arteriosa

- ↪ **Trattamento lento e graduale (specie in CLI)**
- ↪ **Preferibili ACE-I/Sartani, Alfabloccanti e Calcio-antagonisti (se non danno edema)**
- ↪ **Usare con cautela i β -bloccanti tradizionali**
 - **peggioramento perfusione periferica**
 - *per riduzione della gittata cardiaca*
 - *per vasocostrizione riflessa cutanea*

ARTERIOPATIA OBLITERANTE DEGLI ARTI INFERIORI

- **Lo studio HOPE ha arruolato 9297 pazienti ad alto rischio, trattati in maniera random con ramipril o placebo**
- **I pazienti (n=1966) con PAD trattati con Ramipril (10mg/die) hanno avuto una riduzione significativa (-22% $p < 0,001$) dell'outcome composito (mortalità CV, infarto miocardico, ictus ischemico) rispetto al gruppo placebo.**

INCIDENCE OF NEW CORONARY EVENTS IN PATIENTS WITH PAD AND ELEVATED LDL-C TREATED WITH STATIN VERSUS NO LIPID-LOWERING DRUG

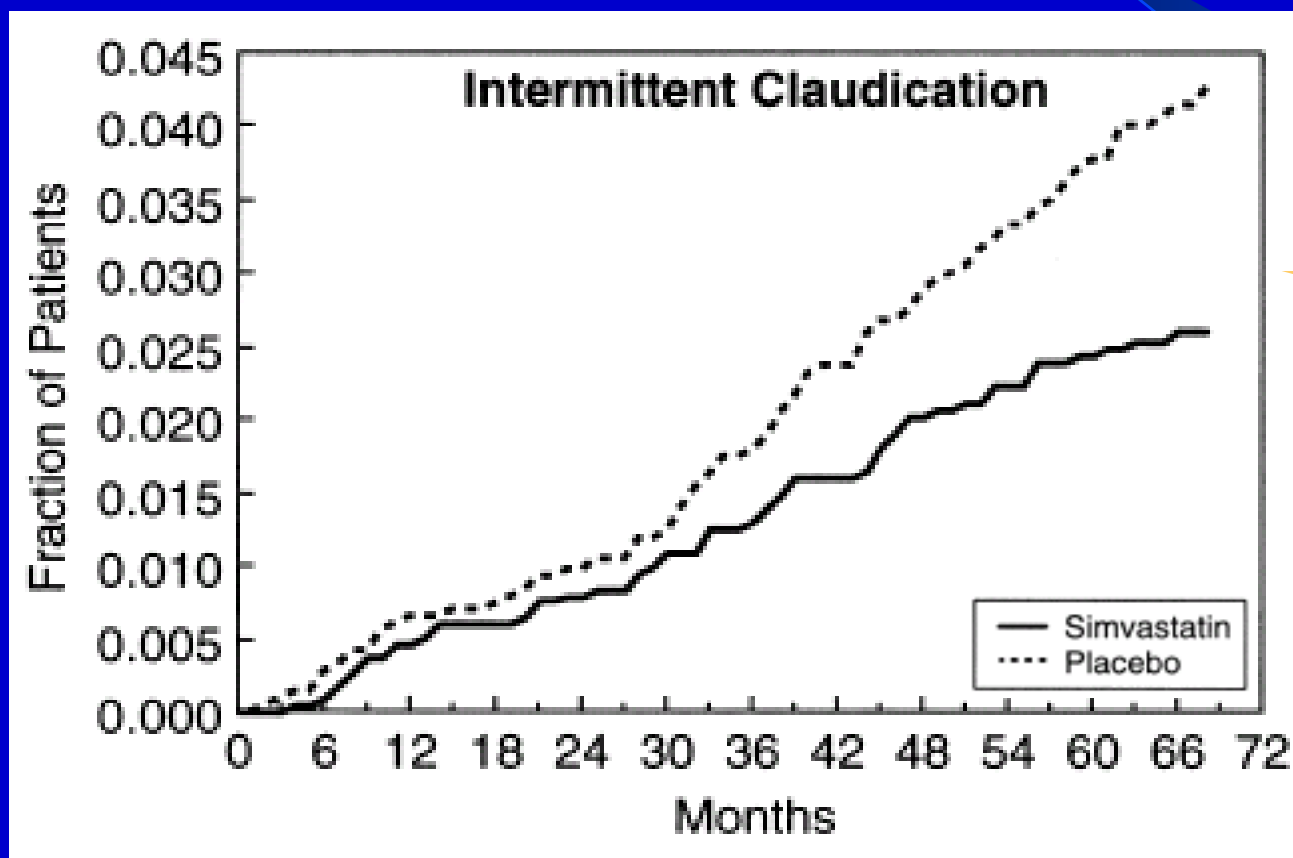


AronoWS Am J Cardiol 2003; 90: 789-91

STATINE E VASCULOPATIE PERIFERICHE

Risultati sulla Claudicatio Intermittens

Il rischio di nuova insorgenza o peggioramento di claudicatio intermittens si è ridotto del 38% ($p=0,008$) nel gruppo trattato con simvastatina 20-40mg



-38%
 $p=0,008$

ARTERIOPATIA OBLITERANTE DEGLI ARTI INFERIORI

**Lo studio HPS ha dimostrato l'effetto
protettivo della somministrazione cronica di
simvastatina (40mg/die) per 5 anni nei pazienti
con PAD (n=6748), con (n=4042) o senza
(n=2706) concomitante malattia coronarica,
con una riduzione di eventi cardiovascolari
maggiori del 22,3% ($p < 0,00001$)**

TransAtlantic interSociety Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (Tasc II). Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FG and TASC II Working Group; Bell K, Caporusso J, Durand-Zaleski I, Komori K, Lammer J, Liapis C, Novo S, Razavi M, Robbs J, Schaper N, Shigematsu H, Sapoval M, White C, White J. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2007; 33 (Suppl 1): S1-75 & J Vasc Surg 2007; 45 (1 Suppl): S5-S67 & Int Angiol 2007; 26: 81-157

Raccomandazione 2 - Controllo lipidico in pazienti con AOP

Tutti i pazienti con AOP sintomatica dovrebbero avere abbassato il colesterolo LDL a < 100 mg/dL

In pazienti con AOP e storia di malattia vascolare in altri territori vascolari è ragionevole abbassare i livelli di LDL a < 70 mg/dL

Tutti i pazienti con AOP asintomatica e senza altre evidenze cliniche di malattia cardiovascolare dovrebbero tenere il colesterolo LDL a < 100 mg/dL

TERAPIA MEDICA

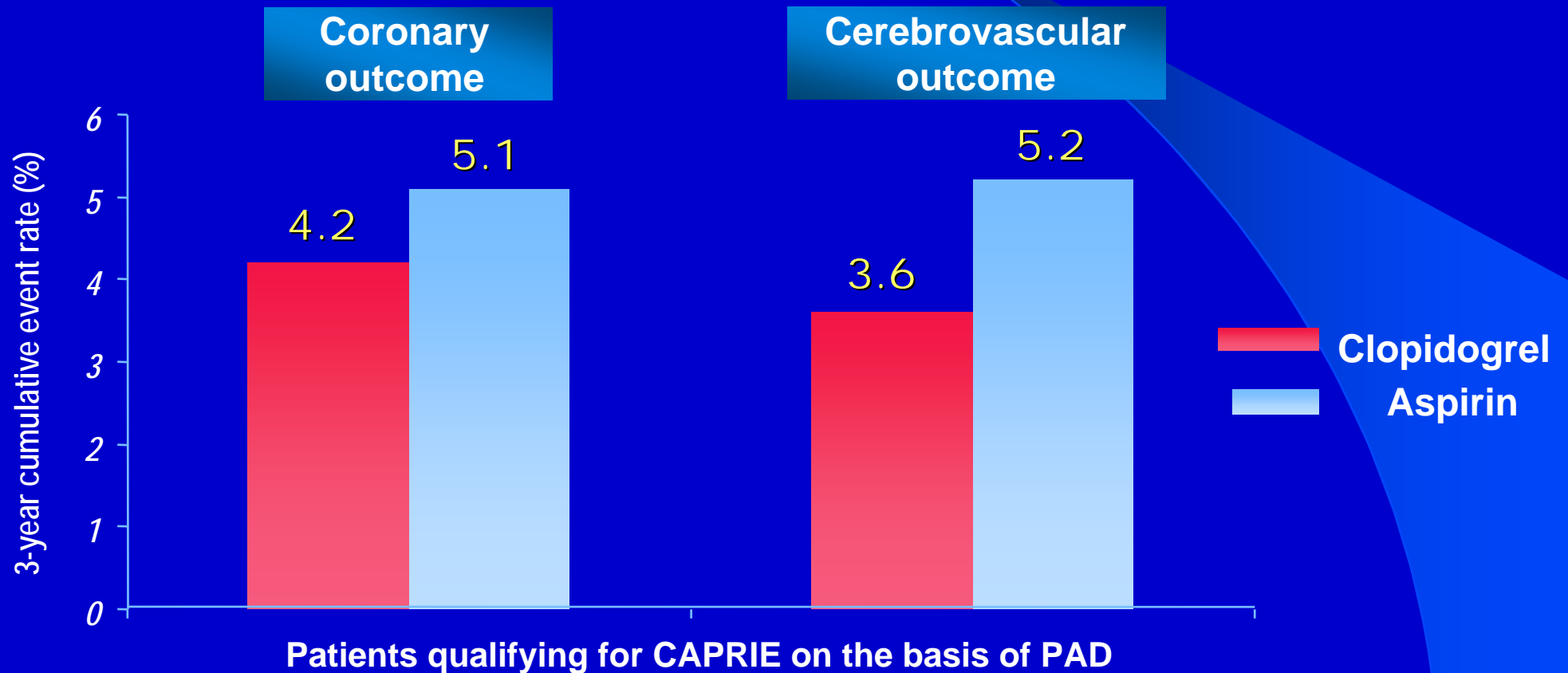
Farmaci Antiaggreganti Piastrinici

↪ **Metanalisi di 22 trials con farmaci antiaggreganti:**

- **Placebo: eventi cardiovascolari 195/1649 (11.82%)**
- **Antiaggreganti: eventi cardiovascolari 160/1646 (9.72%)**
- **Riduzione significativa di tutti gli eventi nei pazienti trattati con antiaggreganti, in prevalenza aspirina (- 21.6%, $p < 0.01$)**

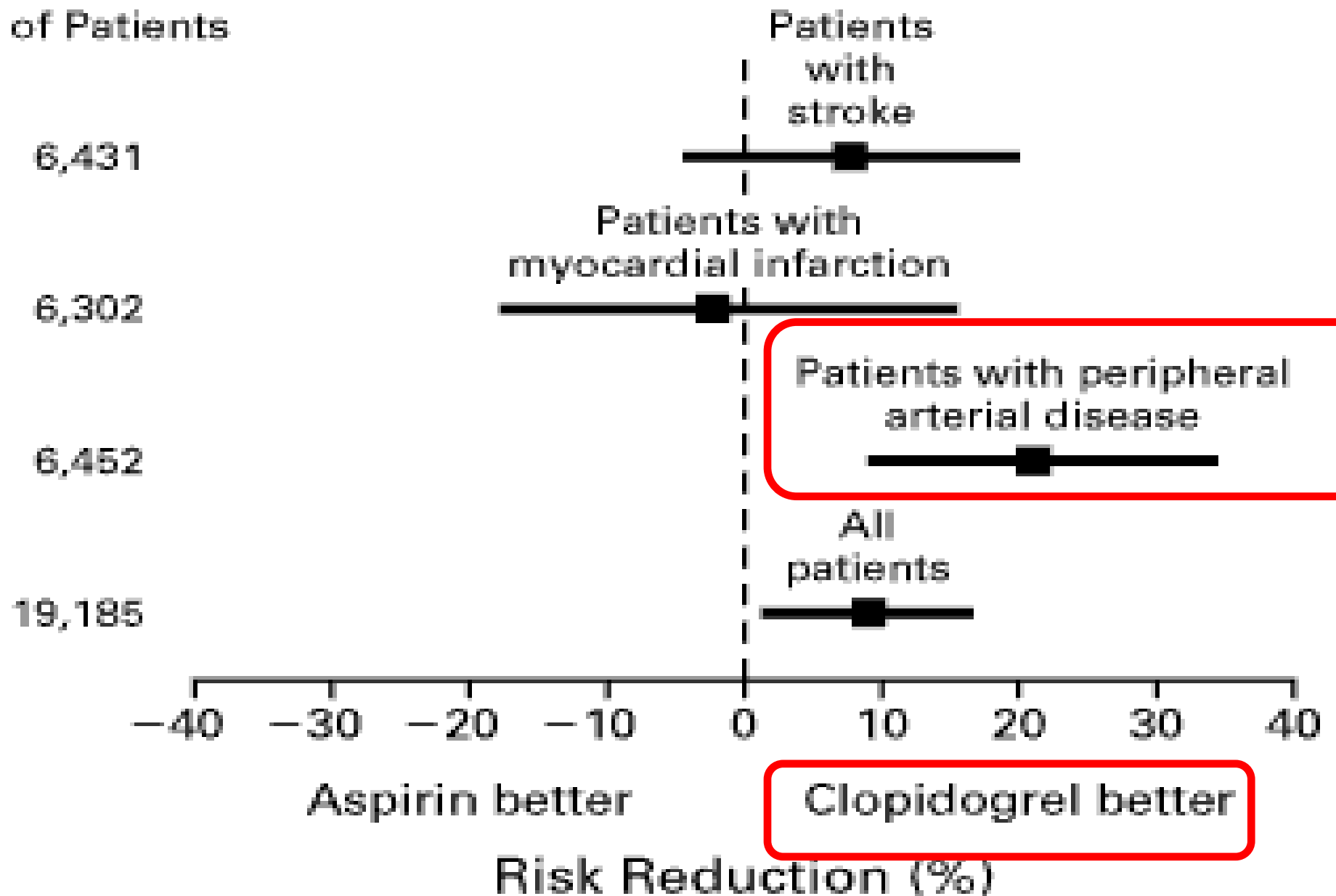
PATIENTS WITH PAD ARE AT RISK OF AMI, ICHEMIC STROKE AND DEATH

CAPRIE data



Dormandy JA et al., Cerebrovasc Dis 1999; 9 (Suppl 1):1-128 (Abstr 4).

No. of Patients



TRATTAMENTO DELLA CLAUDICATIO INTERMITTENS FINALIZZATO ALL'INCREMENTO DELLA DISTANZA DI MARCIA E AL MIGLIORAMENTO DELLA QUALITA' DELLA VITA

- Vecchi farmaci:

pentossifillina, **naftidrofurile**, buflomedil

- Nuovi farmaci:

defibrotide (*Studio multicentrico Proff. Nenci e Violi*),
cilastazolo, **P-L-Carnitina**, NO donors

CILOSTAZOL

- **Antiplatelet agent with vasodilating properties used in patients with intermittent claudication**
- **The drug inhibits platelet aggregation induced by ADP, collagen and arachidonic acid. Unlike aspirin C inhibits both primary and secondary platelet aggregation**
- **C acts also as a vasodilator by inhibiting calcium-induced contractions while don't affect directly contractile proteins**

CILOSTAZOL

- In double-blind randomised trials, patients with I. C. receiving C showed a significant improvement of relative and absolute walking distance, **in comparison with placebo**, improving also physical functioning and quality of life
- In a 24 weeks randomised double-blind trial in patients with I. C., C 100 mg twice daily produced a significant improvement in pain-free and maximum distance as **compared with pentoxifylline 400 mg three time** daily and with placebo
- C has been well tolerated: **the most common adverse events being headache, diarrhoea, abnormal stools, dizziness and arrhythmias**

TERAPIA MEDICA

Farmaci Antitrombotici

↪ Defibrotide:

- Farmaco dotato di proprietà antitrombotiche, trombolitiche e antischemiche tramite un effetto antiaggregante piastrinico, di potenziamento della prostaciclina endogena, di riduzione della formazioni di leucotriene B4, di miglioramento della fibrinolisi
- Metanalisi condotta su 10 trials controllati vs placebo e comprendenti pz al II stadio di Fontaine (337 pz con placebo, 406 pz trattati, 400-800 mg/die) con miglioramento della distanza assoluta di marcia (*Ferrari et al., Drugs Invest, 1994*)
- Risultati positivi sulla distanza di marcia nella claudicatio intermittens (*Nenci e Violi, Thromb Haemostasis, 2000*)

CHANGES (%) IN WALKING DISTANCE AFTER TWO WEEKS OF THERAPY WITH L-ARGININE AND VITAMINS PER OS

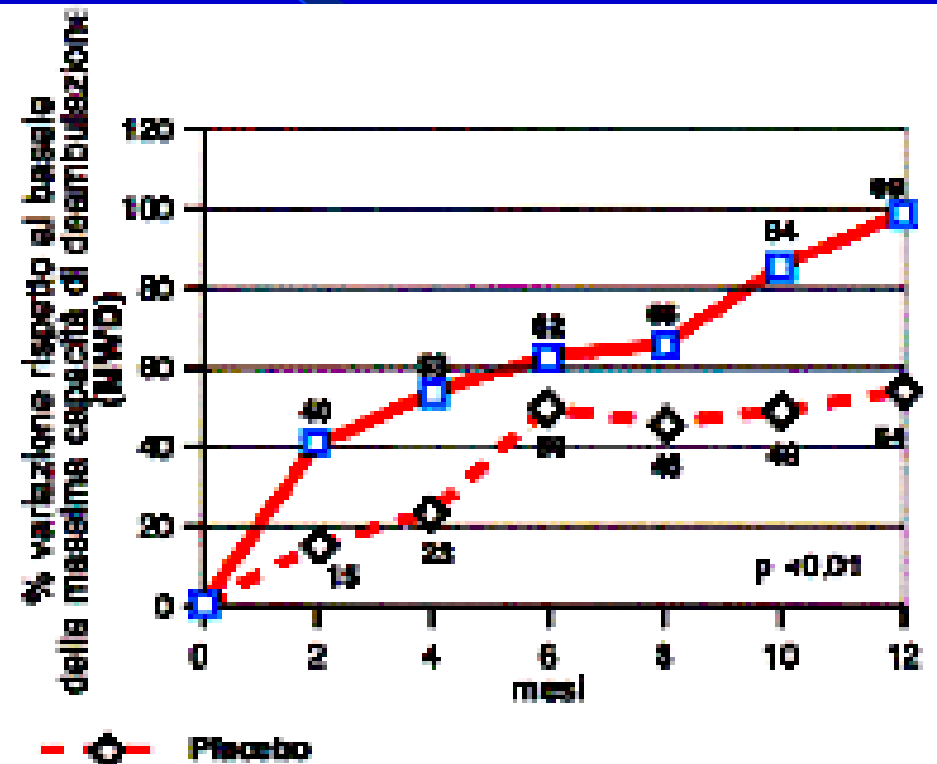
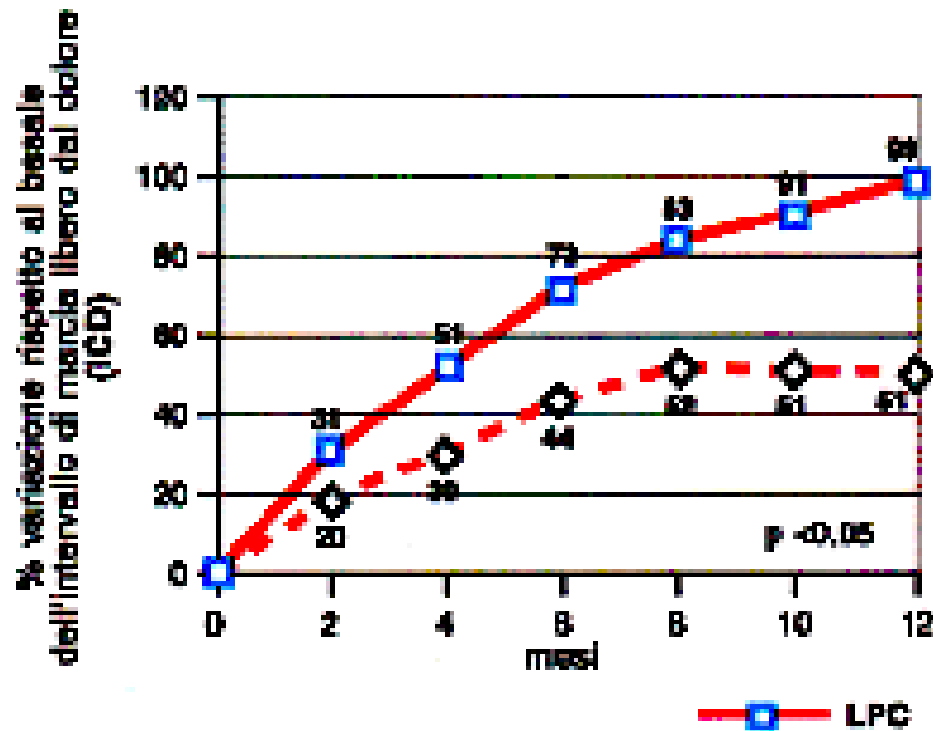
	One bar/day (n=13)	Two/day (n=12)	Placebo (n=14)
PFWD	21	66*	18
AWD	15	20*	4

Maxwell AJ, JACC 1999; 33 (Suppl. A): 277A/840-1

PLEIOTROPIC EFFECTS OF PLC

- Endothelium-mediated vasodilation
- Free radical scavenging
- Antinflammatory action
- Protection of vascular endothelium

Studio Europeo multicentrico sulla L-propionil-Carnitina nella Claudicatio Intermittens



Brevetti et al
J Am Coll Cardiol 1999

CONCLUSIONI

I pazienti con PAD sono realmente una categoria ad altissimo rischio di eventi fatali e non fatali di tipo cerebro- e cardiovascolare; quindi, devono essere trattati non solo per i problemi locali derivanti dall'estrinsecazione clinica dell'arteriopatia ma, soprattutto per la prevenzione dei futuri eventi di ordine vascolare. Nell'ambito delle terapie rivolte al miglioramento della distanza di marcia e della qualità della vita la LPC, come riconosciuto anche alla TASC II, riveste un ruolo importante.