

Attualità in tema di terapia medica delle arteriopatie periferiche

P.L. Antignani

Gli obiettivi della terapia medica nell'arteriopatia periferica sono essenzialmente:

1. rallentare la progressione di malattia;
2. prevenire eventi cardiovascolari maggiori, fatali e non fatali;
3. migliorare la capacità di marcia;
4. salvaguardare l'integrità dell'arto.

Rallentare la progressione di malattia e prevenire eventi cardiovascolari maggiori

L'impiego di statine, per il loro effetto pleiotropico ed antinfiammatorio, e di antiaggreganti (ASA 23%, clopidogrel 23,8%) è ben supportato in letteratura da dati evidenti sulla loro efficacia e sulla capacità di limitare gli eventi intra-placca e quindi sia gli eventi cardiovascolari maggiori, sia la progressione della malattia, nonché la mortalità. In termini di rischio cardiovascolare ed eventi fatali, è sicuramente auspicabile l'impiego sinergico di beta-bloccanti ed di ace-inibitori. Il controllo della pressione arteriosa con beta-bloccanti riduce del 53% i nuovi eventi cardiovascolari maggiori, mentre gli ace-inibitori dimostrano anche nei normotesi una azione significativa nel rallentare la progressione della PAD attraverso una azione pleiotropica ed antinfiammatoria "simil-statine".

Di seguito gli effetti sulla infiammazione e aterosclerosi ad opera di statine e ace-inibitori (effetti pleiotropici) e ad opera di glucosaminoglicani (MMPs, MMPs/TIMPs)

- inibizione della migrazione e della proliferazione delle cellule muscolari lisce
- inibizione della adesione e aggregazione piastrinica
- riduzione dello stress ossidativo e inibizione della ossidazione delle LDL
- riduzione dell'accumulo extracellulare attraverso l'inibizione del fattore di crescita tissutale
- stimolazione del rilassamento endoteliale attraverso stimolazione di NO e di PGI₂
- inibizione della espressione di P selectine
- riduzione della inibitore dell'attivatore del Plasminogeno (PAI-1) con incremento della fibrinolisi endogena.

Meno chiaro è il ruolo di nuovi farmaci che potrebbero stabilizzare la placca aterosclerotica mediante l'inibizione della metalloproteinasi 9, che condiziona l'evoluzione della placca da stabile a placca vulnerabile.

Migliorare la capacità di marcia e salvaguardare l'integrità dell'arto

Negli ultimi 50 anni numerosi farmaci sono stati proposti per il trattamento della claudicatio stabile, anche se non tutti hanno dimostrato pienamente la loro efficacia terapeutica in ambito clinico. Sono sostenute da adeguata evidenza scientifica solo naftidrofuril e cilostazolo; altrettante evidenze sono invece carenti per pentossifillina, buflomedil e L-propionil-carnitina.

Ovviamente, per i pazienti con sintomatologia inaggravante, ovvero con rapida progressione di malattia con claudicatio severa, chiara inefficacia della terapia medica e minaccia di perdita dell'arto, la rivascolarizzazione chirurgica od endovascolare rappresenta il trattamento di scelta per la salvaguardia dell'arto.

Per i pazienti che non sono candidabili alla rivascolarizzazione per motivi anatomici o clinici, l'impiego dei prostanoidi e della stimolazione midollare può ritardare ed anche risolvere il quadro di ischemia critica.

Clinical trials of gene therapy in peripheral artery diseases

Authors	Year	Gene	Vector	Delivery route	n
Baumgartner et al.	1998	VEGF ₁₆₅	naked pDNA	IM	9
Isner et al.	1998	VEGF ₁₆₅	naked pDNA	IM	6
Rajagopalan et al.	2001	VEGF ₁₂₁	adenovirus	IM	5
Mäkinen et al.	2002	VEGF ₁₆₅	adenovirus, plasmid/liposome	IA	54
Comerota et al.	2002	FGF-1	naked pDNA	IA	51
Rajagopalan et al.	2003	VEGF ₁₂₁	adenovirus	IM	1:1:1 fashion to low dose, high dose, or placebo arms (35-36 patients in each group)
Kusumanto et al.	2006	VEGF ₁₆₅	naked pDNA	IM	54
Nikol et al.	2008	FGF-1	naked pDNA	IM	125
Shigematsu et al.	2010	HGF	naked pDNA	IM	44
Belch et al.	2011	FGF-1	naked pDNA	IM	525
Morishita et al.	2011	HGF	naked pDNA	IM	22

VEGF: vascular endothelial growth factor; FGF: fibroblast growth factor (FGF); HGF: hepatocyte growth factors.

La recente proposta di ricorrere nei casi di ischemia critica alla terapia genica può essere, almeno sul piano clinico-sperimentale, un'arma attraente per tutti i pazienti non rivascolarizzabili, che tuttavia necessita di ulteriori conferme. Numerosi trials clinici sono in corso sull'argomento (Fig. 1).

Figura 1

Prof. Pier Luigi Antignani Direttore del Centro Vascolare Clinica Nuova Villa Claudia, Roma

Per la corrispondenza: antignanipl@gmail.com

