

## I prostanoidi: possibilità e limiti

### P. E. Mollo

#### Premessa

Già negli ultimi anni del secolo scorso, uno dei Maestri dell'Angiologia Italiana, Franco Pratesi, con grande acume scientifico e clinico affermava che: *“Tradizionalmente si tende a sovrapporre il concetto di ischemia di un distretto vascolare con quello di riduzione del flusso di sangue che perviene a quel distretto. Questo atteggiamento mentale, che può essere giusto in una rigorosa applicazione dei principi dell'idrodinamica, è lontano dalla realtà clinica. Soltanto nella ischemia acuta, la riduzione del flusso arterioso globale, è quasi l'unico fattore di tutto il processo morboso. Quando il flusso arterioso in un distretto vascolare scende bruscamente al di sotto dei livelli di guardia, la necrosi d'organo sopravanza e sommerge ogni problematica circolatoria: nella ischemia cronica invece, particolarmente nelle arteriopatie aterosclerotiche obliteranti degli arti, con valore paradigmatico, l'osservazione clinica perentoriamente segnala la frequente esistenza di una notevole discrepanza tra la riduzione del flusso globale del sangue a valle della obliterazione arteriosa ed entità delle lesioni tessutali”*. Quanto di seguito illustrato ed argomentato sul piano clinico, su quello fisiopatologico e, conseguentemente, su quello terapeutico confermano la brillante intuizione del grande Maestro toscano che individuava nel distretto microcircolatorio il fulcro della circolazione, attribuendo ad esso il ruolo di “cuore” periferico.

L'aterosclerosi, che rappresenta la causa più frequente di patologia arteriosa, è una malattia polidistrettuale, che può colpire vari distretti dell'organismo come il cardiaco, il cerebrale e quello degli arti (con netta prevalenza a carico degli inferiori), nonché il

renale, l'addominale ed il retinico. Si caratterizza per la presenza delle lesioni aterosclerotiche rappresentate dalla “placca” altrimenti definita ateroma, termine coniato nel lontano 1755 dal fisiologo svizzero Albrecht von Haller. L'aterosclerosi è una malattia a genesi multifattoriale, in cui giocano un ruolo fondamentale la componente genetica e l'infiammazione cronica delle arterie. La polidistrettualità può estrinsecarsi con differente espressività a seconda della multifattorialità e dei diversi fenotipi. Uno studio genetico può essere utile ad individuare la predisposizione e la suscettibilità all'aterosclerosi, sempre tenendo nel dovuto conto tutte quelle variabili ambientali ed estrinseche in grado di influenzare e modificare i tempi di progressione del processo aterosclerotico. Importante elemento patogenetico è rappresentato dalle situazioni emoreologiche nei vasi di trasporto e in quelli di distribuzione: le condizioni di turbolenza di flusso inducono la formazione di placche prevalentemente a livello delle biforcazioni. Su tali presupposti genetici ed emoreologici assumono un ruolo rilevante i classici fattori di rischio cardiovascolare, rappresentati da fumo, diabete mellito, ipertensione arteriosa, iperdislipidemie, obesità, iperomocisteinemia e altre differenti condizioni trombofiliche. Tali fattori, in varia misura e diverso livello di gravità, agendo da stimoli aterogeni, possono innescare il processo aterogenetico, inducendo un danno della parete endoteliale, peraltro molto rilevante sotto il profilo fisiopatologico. Le alterazioni macrocircolatorie determinate dalla malattia aterosclerotica producono effetti sull'emodinamica microcircolatoria, come di seguito ampiamente esplicitato.

### Definizione di ischemia critica cronica

Con la definizione di ischemia critica cronica degli arti inferiori (ICAI) si indica il quadro clinico caratterizzato da dolore a riposo e/o lesioni trofiche di diverso grado ed estensione, coincidenti con gli stadi della insufficienza assoluta nelle classificazioni di Leriche-Fontaine (Fig. 1) e Rutherford (Fig. 2) quali ulcere e/o gangrene, insorte da oltre quindici giorni, secondarie ad arteriopatia ad evoluzione obliterante e sul piano emodinamico dai rilievi pressori sistolici < 50 mmHg alla caviglia e < 30 mmHg all'alluce. Sotto il profilo microcircolatorio si caratterizza per la riduzione distrettuale della tensione transcutanea di ossigeno (< 30 mmHg) a livello dell'avampiede interessato.

La diagnosi di ischemia critica (Fig. 3) si pone in presenza dei seguenti sintomi o segni peraltro correlati alle stadiazioni delle due classificazioni note di Leriche-Fontaine e di Rutherford:

- dolore a riposo a carico degli arti inferiori

prevalentemente notturno ovvero in clinostatismo (III stadio sec. Leriche-Fontaine o II grado cat. 4 Rutherford) che dura da oltre 15 giorni e che esige un trattamento analgesico;

- lesioni cutanee parcellari acrali (IV stadio sec. Leriche-Fontaine o III grado, cat. 5 Rutherford);
- lesioni cutanee estese o gangrena (IV stadio sec. Leriche-Fontaine o III grado, cat. 6 Rutherford).

A tale classificazione "ufficiale" molti esperti ritengono opportuno aggiungere anche il quadro della claudicazione "severa", intendendo con tale aggettivazione un intervallo di marcia libera dal dolore limitato ad un percorso di pochi passi.

Trattasi di una definizione che riunisce diverse stadiazioni cliniche che correlano ad un elevato rischio di amputazione e di morte, criticità che caratterizzano anche il quadro della claudicazione severa.



Fig. 1 e 2. Classificazione dell'arteriopatia obliterante cronica secondo Leriche-Fontaine (Fig. 1) e secondo Rutherford (Fig. 2).



Fig. 3. Diversa definizione di "ischemia critica" nel corso degli anni.

## **Epidemiologia**

L'incidenza della ischemia critica d'arto è in Europa di circa 450 casi/milione di abitanti con un rischio relativo di amputazione del 50% nei pazienti non rivascularizzati e del 26% nei soggetti sottoposti a trattamenti di rivascularizzazione diretta o indiretta, mentre il rischio relativo di morte è rispettivamente del 50% e del 18%. Com'è noto gli interventi demolitivi d'arto sono gravati da una prognosi molto sfavorevole: circa il 30% dei pazienti decede entro i dodici mesi successivi, mentre un altro 30% raggiunge una parziale autosufficienza e solo il restante 30% realizza una condizione di totale autonomia ed autosufficienza. Permane tuttavia una notevole difficoltà nello studio delle popolazioni con ICAI in considerazione del notevole numero di pazienti persi nel corso dei vari follow-up o deceduti negli studi longitudinali: a questo consegue purtroppo una incompletezza dei dati raccolti. La percentuale dei pazienti affetti da arteriopatia periferica di tipo ostruttivo (AOCP) varia dal 3 al 10% nella popolazione nella fascia compresa tra i 50 e i 70 anni, ma raggiunge il 20% dopo i 70 anni. La storia naturale della AOCP se non tempestivamente diagnosticata e correttamente trattata, evolve verso l'ischemia critica (oltre il 5% nei 5 anni successivi alla diagnosi di AOCP). L'ICAI essenzialmente riconducibile alla condizione di arteriopatia obliterante cronica periferica comporta l'anticipazione del rischio di eventi cerebrovascolari a decorso sfavorevole negli individui a rischio quali diabetici, dislipidemicici, cardiopatici, fumatori, portatori di disordini congeniti o acquisiti della coagulazione, rispetto alla popolazione di controllo.

## **Fisiopatologia**

La definizione di "ischemia critica" per quanto avanti argomentato implica il concetto di cronicità e pertanto deve essere distinta dai quadri ischemici acuti che conseguono, com'è noto, a trombosi ed embolia. L'ischemia critica cronica consegue

dunque ad una steno-ostruzione dei vasi di conduttanza e di distribuzione che determina una riduzione delle capacità di regolazione del microcircolo a soddisfare e garantire la richiesta di ossigeno e nutrienti dei tessuti. La *critical limb ischemia* (CLI) sopraggiunge quando le lesioni steno-ostruttive arteriose riducono il flusso ematico al punto che, nonostante i meccanismi di compenso quali la formazione di circoli collaterali di supplenza e/o l'attivazione di fattori vasodilatanti e antiaggreganti, le richieste nutritive dei vasi di scambio, non possono essere assicurate neanche in condizioni di riposo. Tale condizione determina pertanto uno spostamento in direzione "centrifuga" verso il microcircolo della fisiopatologia di questo quadro. Attraverso accurate valutazioni di vasomotilità, è stato dimostrato che le componenti motorie dell'unità microcircolatoria relative alla regolazione delle componenti endoteliali, neurogena e miogenica sono amplificate rispetto ad un soggetto normoperfuso, già nel paziente al II stadio: tale osservazione conferma che in presenza di un'arteriopatia ostruttiva a livello di un'arteria di trasporto, è proprio il microcircolo attraverso le sue capacità di vasomozione a mantenere un adeguato livello di perfusione tissutale. L'evoluzione verso le stadiazioni della insufficienza assoluta (III e IV di Fontaine – II e III grado Rutherford) si identifica con la perdita della capacità di compenso. In tali stadi evolutivi infatti la perfusione tissutale allo stadio II, appare già ridotta in condizioni di riposo ed i meccanismi di compenso mostrano variazioni meno ampie del soggetto normale. La riduzione della vasomotilità del microcircolo nel paziente critico determina un conseguente aumento del flusso microcircolatorio ad arto in postura declive (ragione per la quale il paziente già al terzo stadio di Fontaine suole assumere postura gravitazionale coatta per lenire il dolore, procurandosi anche un edema assolutamente dannoso per i tessuti già ipoperfusi); questa semplice osservazione

clinica conferma che i meccanismi di vasocostrizione che intervengono in tali condizioni posturali per ridurre l'incremento della pressione capillare siano compromessi. Da qui la condizione microemodinamica che favorisce uno stato di ipertensione capillare e di successiva formazione di edema pericapillare che esercita una compressione sull'unità microcircolatoria, limitando l'apporto di ossigeno ai tessuti e, più in generale, gli scambi tra compartimento microvascolare e ambiente interstiziale. Con il progredire di tale condizione, le alterazioni da funzionali diventano strutturali in quanto il distretto criticamente ipoperfuso va incontro ad una progressiva riduzione della densità della rete capillare fino ad una severa desertificazione con intuibile perdita delle funzioni nutritive normalmente assicurate dal distretto microcircolatorio. Nella fisiopatologia del quadro dell'ischemia critica cronica d'arto, oltre alle alterazioni morfo-strutturali dell'unità microcircolatoria, un ruolo importante è svolto anche dall'endotelio che, com'è noto, riveste un ruolo fondamentale nell'omeostasi microcircolatoria, in quanto attraverso la produzione di numerose molecole, partecipa attivamente ai processi emoreologici e coagulativi.

Infatti "l'organo" endotelio non è più considerato un semplice rivestimento "liscio" non trombogeno a protezione della superficie interna dei vasi e a diretto contatto con il sangue, quale semplice barriera tra flusso ematico e parete vasale ma, per il gran numero di funzioni e di attività svolte, rappresenta un vero "laboratorio" biochimico e funzionale. In condizioni patologiche l'eccesso di colesterolo e di grassi saturi determina la deposizione, nello strato intimale, di lipoproteine che "tappezzano" i proteoglicani del pavimento intimale fino a confluire in aggregati macromolecolari. L'ossidazione delle LDL da parte della parete vascolare (soprattutto da parte di prodotti macrofagici generati in seguito alla loro migrazione al di sotto dell'intima) determina la formazione delle mm-LDL (LDL minimamente ossidate) che vengono

endocitate dai macrofagi stessi tramite il recettore per le LDL. Una volta entrate nella cellula determinano la formazione di prodotti aldeidici che vengono rilasciati ed agiscono su altre LDL in circolo trasformando in OX-LDL (non più riconosciute dai recettori per le LDL ma riconosciute da recettori "scavenger" i quali, non avendo regolazione a feedback negativo, determinano la trasformazione dei macrofagi in cellule schiumose, caratteristica del tessuto aterosclerotico. Le OX-LDL sono in grado di attivare nelle cellule endoteliali la produzione e la migrazione sulla membrana di molecole di adesione quali le selectine, le VCAM1, le ICAM-1 e le molecole con proprietà chemiotattiche (MCP-1) nonché di fattore tissutale, espressione dell'endotelio danneggiato. In presenza di lesioni più significative e/o di placche ulcerate, si verifica l'adesione di piastrine sulla superficie intimale "denudata" fino all'apposizione di trombi parietali o intraluminari (suboccludenti o occludenti). A modificare in senso peggiorativo le normali condizioni emoreologiche concorrono fattori parietali, coagulativi, cellulari (adesività piastrinica deformabilità eritrocitaria, cellule muscolari lisce) e molecolari (fibrinogeno), pur in presenza di integrità del rivestimento endoteliale. Ad oggi tuttavia l'ipotesi più diffusamente accreditata è che l'endotelio rappresenti l'elemento fondamentale per l'inizio e la prosecuzione del processo aterosclerotico, da non intendersi tuttavia soltanto come il semplice "denudamento" parcellare del piano intimale a cui consegue l'adesione piastrinica, ma come una più complessa alterazione funzionale dell'endotelio (nota come disfunzione endoteliale) nella quale sono coinvolte numerose noxae patogene che innescano meccanismi di adesione e modificazioni emoreologiche. Queste conoscenze, derivate da una lettura approfondita e da una accurata interpretazione delle funzioni dell'organo endotelio, hanno condotto all'attuale definizione dell'aterosclerosi intesa quale processo infiammatorio a carico delle pareti arteriose e sostenuto dalla "disfunzione"

endoteliale. Una componente fondamentale dell'endotelio è rappresentata dal glicocalice, articolata struttura di "rivestimento" formata da un complesso di proteoglicani, glicosaminoglicani, glicoproteine e glicolipidi con carica elettrica negativa che, nel suo fenotipo fisiologico, costituisce una "interfaccia" biochimico-funzionale in grado di assicurare l'equilibrio omeostatico con il sangue circolante. Le fasi iniziali del processo aterosclerotico sembrano correlare con l'alterazione strutturale e funzionale del glicocalice, segnatamente la riduzione dei glicosaminoglicani (GAGs) ritenuta responsabile dei fenomeni di adesione delle cellule infiammatorie a cui conseguono i processi di formazione della placca ateromastica facilitata dall'aumentata permeabilità endoteliale. Nei quadri di insufficienza arteriosa periferica, la riduzione della portata ematica responsabile del danno tissutale d'organo è indotta in un'alta percentuale di casi, dalla presenza di placche aterosclerotiche (80-90% dei casi). Come avanti argomentato, l'ateroma è sede di processi di aggregazione piastrinica e di attivazione della cascata coagulativa responsabili delle modificazioni della portata e dell'emoreologia. L'emodinamica può risultare in varia misura alterata, in quanto la velocità di scorrimento a livello del tratto stenotico aumenta in misura direttamente proporzionale alla severità del grado di stenosi, riducendosi in modo significativo a valle della lesione parallelamente alla diminuzione della pressione arteriosa distrettuale. La formula di Hagen- Poiseuille correla parametri emodinamici ed emoreologici quali la portata, la differenza di pressione a monte e a valle delle stenosi, la viscosità e la lunghezza del vaso. La viscosità, insieme al gradiente tensivo e al calibro vasale, costituisce uno dei parametri modificabili, anche se nelle arterie di grande e medio calibro presenta scostamenti dalla norma solitamente modesti (salvo rari casi come ad esempio nelle policitemie gravi). È intuibile tuttavia come in una condizione quale la patologia aterosclerotica, variazioni del diametro vasale,

modificazioni della pressione arteriosa, alterazioni della vasomotilità microcircolatoria e della composizione del sangue circolante (ematocrito, deformabilità eritrocitaria), tutti parametri correlati nell'equazione di Hagen-Poiseuille, possano indurre variazioni in senso peggiorativo nella perfusione d'organo. Occorre precisare che in emodinamica le leggi della dinamica dei fluidi devono essere considerate soltanto come uno schema teorico di riferimento: ogni estrapolazione dall'idrodinamica all'emodinamica deve essere fatta sempre con grande cautela e con ogni opportuna prudenziale riserva. Nella circolazione del sangue infatti le condizioni teoriche e ideali sono ben lontane dal realizzarsi, e dunque in emodinamica le leggi che regolano la dinamica dei fluidi devono essere considerate solo come uno schema teorico di riferimento. In pratica è valido quasi solamente il concetto che le resistenze periferiche sono inversamente proporzionali alla quarta potenza del raggio delle arteriole. Le altre variabili sono di regola trascurabili, in particolare il parametro  $l$  (lunghezza del vaso) che può presentare variazioni infrequenti e scarsamente significative (postura degli arti). Le resistenze elastiche sono operanti quando il flusso è pulsante e le pareti dei tubi sono elastiche, condizioni caratteristiche dell'emodinamica del soggetto giovane esente da alterazioni parietali di tipo sclerotico. Nella circolazione arteriosa le resistenze elastiche sono inversamente proporzionali alla distensibilità e al volume in diastole della porzione prossimale dell'albero arterioso. Nell'ipertensione arteriosa e nella progressione in senso sclerotico della degenerazione parietale, l'aumento delle resistenze elastiche è fattore patogenetico altrettanto importante quanto le resistenze periferiche. L'ateroma è sede di aggregazione piastrinica e di attivazione della cascata coagulativa, responsabili dell'incremento del grado di stenosi e conseguentemente delle modificazioni peggiorative del flusso ematico. L'emodinamica del vaso viene alterata: la velocità di flusso a livello della stenosi

aumenta proporzionalmente alla severità della lesione, riducendosi significativamente a valle della stessa unitamente ai valori pressori con progressiva riduzione della perfusione distrettuale, anche se risultano molto variabili e complessi i rapporti tra formazione di una placca sulla parete vasale, la sua progressione, la sua tipologia morfo-strutturale e le manifestazioni di eventi clinici.

Come avanti argomentato l'endotelio riveste un ruolo fondamentale nell'omeostasi micro-circolatoria, in quanto attraverso la produzione di numerose molecole partecipa attivamente ai processi emoreologici e coagulativi. Dunque le alterazioni macrocircolatorie determinate dalla malattia aterosclerotica producono effetti sull'emodinamica microcircolatoria e sulla emoreologia attraverso fattori cellulari e molecolari che inducono alterazioni della viscosità plasmatica, incremento dell'adesività parietale e modificazioni dei processi coagulativi. Nella lesione elementare della malattia aterosclerotica, rappresentata dalla stria lipidica sovente rinvenibile già in età adolescenziale, ritroviamo oltre al materiale lipidico anche glicoproteine e cellule dell'infiammazione soprattutto macrofagi. Nei quadri più avanzati di malattia e in condizioni di stress ossidativo (LDL, iperglicemia, acidi grassi liberi in eccesso) viene favorita la disfunzione endoteliale che a sua volta realizza una ridotta disponibilità di NO, attiva l'espressione delle molecole di adesione ICAM-1 e VCAM-1 e i processi di migrazione leucocitaria e di incremento dell'adesività e dell'aggregabilità piastrinica. Le alterazioni emoreologiche indotte da un aumento della viscosità ematica (nella richiamata equazione di Hagen-Poiseuille) sono tuttavia sostanzialmente riconducibili alla quota eritrocitaria, preponderante componente della cellularità ematica, alla iperfibrinogenemia e in misura molto ridotta alla componente piastrinica. La prima, legata non solo alle modificazioni quantitative dell'ematocrito ma anche a quelle qualitative

proprie della deformabilità eritrocitaria, rende conto anche della maggiore iperviscosità del paziente con malattia diabetica, condizione definibile, sotto il profilo emoreologico, come una "sindrome da iperviscosità primaria" proprio in ragione delle alterazioni del citoscheletro del globulo rosso che lo rendono scarsamente o del tutto indeformabile. Peraltro nella malattia diabetica i processi aterosclerotici e le manifestazioni cliniche appaiono più gravi e precoci rispetto al paziente non diabetico. Tra i fattori influenzanti la viscosità e quindi l'emoreologia deve essere considerato il ruolo del fibrinogeno, glicoproteina plasmatica sintetizzata dal fegato e dal tessuto endoteliale, per il quale in studi recenti (*National Health and Nutrition Examination Survey - NHANES III 2009-2010* Am. J. Cardiol.) è emersa una correlazione tra elevati livelli plasmatici e rischio di eventi cardiovascolari. Il fibrinogeno gioca un ruolo importante nell'aggregazione piastrinica, nell'aumento della viscosità ematica e nella stimolazione della produzione di cellule muscolari lisce, rendendo ragione del suo ruolo proaterogeno e di fattore macromolecolare di rischio forte e indipendente. Elevati livelli di fibrinogeno ed incremento della viscosità plasmatica appaiono elementi predittivi di eventi cardiovascolari al pari di elevate concentrazioni di colesterolemia, elevati valori di pressione arteriosa diastolica e di BMI.

Per quanto riguarda le alterazioni microcircolatorie, esistono nel microcircolo meccanismi che mantengono il flusso a riposo anche in presenza di stenosi significative a carico di una arteria di conduttanza. Grazie a questi meccanismi il flusso a riposo è mantenuto a livelli normali per gradi di stenosi fino al 90%. In situazione di compenso distrettuale, il microcircolo assicura tutti i suoi sistemi di difesa che sono alla base della regolazione di perfusione e reologia del circolo capillare, nonché l'equilibrio tra sostanze vasodilatatrici e vasocostrittrici.

Nel microcircolo esistono almeno due sistemi responsabili della regolazione

distrettuale del flusso. Il *microvascular flow regulating system* (MRS) è sempre attivo, attraverso la produzione e il rilascio da parte dell'organo endoteliale di molecole tra le quali la prostaciclina, l'ossido nitrico, l'EDRF e l'attivatore tissutale del plasminogeno ad azione vasodilatatoria e vasocostrittiva, nella regolazione locale della microemodinamica (cute compresa). Queste sono solo alcune delle molecole prodotte dal sistema MFRS (*microvascular flow regulating system*) per regolare il flusso ematico nei microvasi. Il *microvascular defence system* (MDS) è l'altro sistema coinvolto nella regolazione della microemodinamica circolatoria. Si tratta di una serie di molecole e di recettori solubili e di membrana prodotti dall'endotelio, ma soprattutto dagli elementi circolanti (piastrine e leucociti) in risposta generica ad una "minaccia" in grado di alterare l'omeostasi microcircolatoria che complessivamente attiva l'aggregazione piastrinica e promuove la vasocostrizione (trombossano A2, serotonina, fattori della coagulazione, PAI, endotelina). Questi due sistemi di regolazione sono normalmente in equilibrio omeostatico tra attivatori e rispettivi inibitori.

La riduzione di perfusione macrocircolatoria viene letta dal sistema come perdita di funzione e si verifica la prevalenza di attività dell'MDS sull'MFRS con conseguente aumento dell'attività proaggregante e vasocostrittiva. Questo meccanismo contribuisce a "innescare" la "disfunzione endoteliale", causa principale dell'alterato controllo del bilancio fibrinolitico-coagulativo e dell'emodinamica con coinvolgimento negativo dei meccanismi emoreologici e proinfiammatori e implicazioni fisiopatologiche determinanti sul microcircolo tissutale. Negli stadi avanzati dell'arteriopatia aterosclerotica (claudicatio severa, ischemia critica) l'ipoperfusione determina un'ipossia persistente, prevalenza dell'MDS sull'MFRS, intensa attività leucocitaria, maggiore sofferenza endoteliale, trombosi microvasale, sofferenza tissutale fino alla necrosi e allo sfacelo.

In clinica vengono trattate abitualmente le manifestazioni più eclatanti dell'aterosclerosi. Un intervento di chirurgia vascolare tradizionale o una procedura endovascolare possono risultare sovente indispensabili, ineludibili e urgenti ma, purtroppo, anche troppo tardivi. Allo stesso modo opzioni terapeutiche mediche con farmaci antitrombotici, anticoagulanti, antiaggreganti, emoreologici non trovano sempre le indicazioni e il timing più appropriati. La conoscenza dei meccanismi fisiopatologici all'origine delle alterazioni emodinamiche ed emoreologiche della patologia aterosclerotica rappresenta sicuramente il corretto percorso per raggiungere livelli ottimali in profilassi secondaria e primaria e per la migliore strategia tesa alla formulazione di una diagnosi precoce, elemento fondamentale per il successo terapeutico.



**Fig. 4.** *Necrosi falangi distali.*



**Fig. 5.** *Lesione ulcerativa calcaneare.*

### ***Terapia medica: principi generali***

In presenza di diagnosi certa di ischemia critica il paziente deve essere ospedalizzato in U.O. dedicata di Angiologia Medica o di Chirurgia Vascolare. Il percorso terapeutico esige in primo luogo un intervento di rivascularizzazione diretta tradizionale o endovascolare, seguito da un trattamento farmacologico teso a garantire la pervietà del o dei by-pass. L'esercizio fisico controllato, i farmaci per la claudicazione, i farmaci antiaterotrombotici, l'eliminazione o la correzione dei fattori di rischio ed il miglioramento dello stile di vita devono essere sempre consigliati. Se i rilievi angiografici risultano sfavorevoli per una soluzione chirurgica, l'opzione è per un trattamento farmacologico intensivo in strutture ospedaliere dedicate al trattamento delle malattie cardiovascolari al fine di assicurare al paziente le migliori possibilità di successo. Nonostante l'ormai nota e dimostrata comorbilità tra l'arteriopatia obliterante cronica periferica da una parte e la cardiopatia ischemica e/o malattia cerebro-vascolare dall'altra, non appare giustificata né tanto meno comprensibile l'erronea quanto consolidata tendenza di molti medici a trattare i fattori di rischio cardiovascolare dell'AACP meno intensivamente di quanto facciano in presenza di cardiopatia ischemica.

In considerazione di quanto premesso, il trattamento medico deve essere pertanto sia di tipo generale, mediante la correzione dei fattori di rischio (fumo, diabete mellito, ipertensione arteriosa, iperdislipidemie, condizioni trombofiliche), la prevenzione primaria e secondaria degli eventi cerebrovascolari e cardiovascolari, il trattamento delle patologie concomitanti (cardiopatia ischemica, scompenso cardiaco, aritmie, insufficienza renale cronica ecc.) sia loco-regionale, mediante trattamento farmacologico intensivo di salvataggio d'arto, trattamento topico delle lesioni trofiche, trattamenti analgesici, impianto di stimolatore cordale temporaneo o definitivo.

### ***Terapia medica generale***

Un trattamento medico sistemico e globale del paziente con ischemia critica deve comprendere i seguenti punti: correzione dei fattori di rischio cardiovascolare (abolizione del fumo, rigoroso controllo metabolico del diabete mellito con impostazione di una adeguata terapia insulinica in presenza di lesioni trofiche), controllo della pressione arteriosa, controllo dell'assetto lipidico, correzione di eventuali condizioni trombofiliche, trattamento delle eventuali patologie concomitanti (scompenso cardiaco, aritmie, ipertensione arteriosa, broncopneumopatie), farmacoterapia in prevenzione primaria e secondaria di eventi cerebrovascolari e cardio-vascolari, terapia farmacologia con eparine frazionate e non frazionate, terapia metabolica con L-propionilcarnitina, terapia con **prostanoidi**, terapia antibiotica sistemica in caso di lesioni trofiche con segni clinici e di laboratorio compatibili con contaminazione o infezione batterica (preferibilmente sulla guida di un antibiogramma dopo tampone cutaneo), terapia analgesica sistemica con antinfiammatori non steroidei, antidolorifici, oppiacei.

### ***Terapia topica delle lesioni trofiche e delle gangrene***

Medicazioni quotidiane delle lesioni ulcero-gangrenose, rimozione delle secrezioni purulente e sbrigliamento chirurgico delle zone necrotiche (Fig. 4 e 5), uso di calzature idonee e di calzini antifrizione senza cuciture, eventuale utilizzo di ossigenoterapia iperbarica.

Attualmente il trattamento farmacologico del paziente con ischemia critica non passibile di rivascularizzazione chirurgica prevede dunque l'utilizzo di diversi medicinali che possono essere raggruppati in tre gruppi:

1. farmaci convenzionali diversi dai prostanoidi;
2. prostanoidi;
3. terapia genica e con cellule staminali.



### **Farmaci convenzionali non prostanoidi**

Il gruppo dei farmaci convenzionali non ascrivibili alla categoria dei prostanoidi comprende gli antiaggreganti piastrinici, gli anticoagulanti, i fibrinolitici, gli emoreologici vasoattivi. Tra gli antiaggreganti, di cui è noto il meccanismo d'azione sulla prevenzione del danno endoteliale conseguente alla aggregazione piastrinica, vanno citati, l'aspirina, la ticlopidina, il clopidogrel, l'indobufene. L'efficacia di tali medicamenti è stata dimostrata in pazienti con claudicazione severa sulla protezione cardiovascolare delle complicanze. In particolare l'azione positiva di ASA e ticlopidina nella riduzione degli eventi cardiovascolari maggiori (IMA, morte improvvisa e vasculopatie cerebrali) è stata dimostrata nel 27% di tali eventi (metanalisi Antithrombotic Trialists' Collaboration, 2002). Lo studio CAPRIE ha documentato nel sottogruppo di oltre 6000 pazienti con claudicazione trattati con clopidogrel (75 mg/die) una riduzione ulteriore annua dell'8,7% del rischio relativo di incidenza di infarto del miocardio, di ictus o di morte per eventi cardiovascolari, rispetto ai pazienti trattati con ASA (325mg/die).

Per quanto riguarda il trattamento del paziente con ischemia critica non esistono dati significativi. L'unico lavoro in letteratura è uno studio giapponese del 1982 nel quale soggetti trattati con ticlopidina (500 mg/die) vs placebo hanno mostrato una percentuale di guarigione di lesioni trofiche (24% vs 14%) ed una riduzione del tasso di amputazione (2% vs 4%).

Tra i farmaci anticoagulanti, le eparine a basso peso molecolare sono attualmente preferite all'eparina non frazionata per la migliore maneggevolezza e facilità di impiego, per la tolleranza individuale. La terapia con eparina a basso peso molecolare ha mostrato una riduzione del dolore a riposo ed una riduzione della estensione delle lesioni trofiche resistenti ad altri trattamenti convenzionali. Non risultano trial

a supporto dell'efficacia dell'eparina non frazionata. Il gruppo dei farmaci cosiddetti vasoattivi comprende molecole differenti come la pentossifillina, il buflomedil farmaco a prevalente azione alfa-1 e alfa-2 antiadrenergica, il naftidrofuryl antagonista della serotonina, impropriamente definiti vasodilatatori nel recente passato, nella illusione di determinare un aumento di "r" nella formula di Hagen-Poiseuille perché in grado, in taluni casi di incrementare il flusso ematico distrettuale: tuttavia non esistono evidenze in studi controllati su una loro azione efficace. Tali farmaci agiscono prevalentemente su altri parametri quali la viscosità ematica attraverso un aumento della deformabilità eritrocitaria, la riduzione della aggregabilità delle piastrine, l'inibizione dell'attivazione leucocitaria e del rilascio di radicali liberi. Anche la nifedipina, ca-antagonista con effetti sul sistema vascolare periferico per la sua attività "antivasospastica", non ha mostrato significativi effetti favorevoli nel trattamento dell'ischemia critica. Tali risultati, scarni per quantità di produzione scientifica e per il ridotto numero di farmaci testati in maniera appropriata, non ne consigliano l'impiego in tale quadro clinico. Al contrario l'impiego degli antiaggreganti (ticlopidina, clopidogrel ed ASA) è raccomandato in considerazione della dimostrata riduzione di eventi cardiovascolari (IMA, ictus e mortalità cardiovascolare). Controverso l'impiego a lungo termine degli anticoagulanti orali in quanto a tutt'oggi non esistono dati che possano confermare una maggiore percentuale di salvataggi d'arto. Tra i trattamenti non prostanoidi va ricordata la possibilità di impiego di un metabolico, che può essere considerata una terapia "ancillare", quale la **L-propionil-carnitina** molecola che fa parte del sistema biologico delle carnitine ed è dotata di proprietà farmacodinamiche tali da conferirle un ruolo fondamentale nel mantenimento della omeostasi macro- e microcircolatoria. A tale molecola vengono riconosciute alcune

numerose azioni sul microcircolo e sul muscolo scheletrico. Sul versante microcircolatorio sono dimostrate azioni quali la protezione delle cellule endoteliali dall'ischemia (soprattutto per "stabilizzazione" della membrana), la protezione dell'integrità e della funzione delle cellule stesse per riduzione della concentrazione dei radicali liberi e del calcio intracellulare, l'effetto profibrinolitico (aumento della sintesi del t-PA ed inibizione della sintesi dell'inibitore dell'attivatore del plasminogeno PAI-1), la prevenzione del rilascio di fattori vasocostrittivi di origine endoteliale (inibizione della liberazione di endotelina-1, l'azione antinfiammatoria (inibizione del fattore di attivazione piastrinico – PAF e riduzione della componente vascolare del processo infiammatorio), la diminuzione dei processi di lisi eritrocitaria, l'azione sui parametri emoreologici (riduzione della viscosità ematica e conseguente aumento del flusso eritrocitario). Sul muscolo scheletrico la formazione di succinil-CoA con conseguente aumento di attività del ciclo di Krebs e della produzione di energia ed un aumento della produzione di ATP. Il farmaco può essere somministrato per via endovenosa e per via orale. Dopo somministrazione orale LPC è assorbita per diffusione a livello di duodeno, digiuno e ileo nella misura del 16% circa della dose totale somministrata. Per via endovenosa l'emivita varia tra 1 e 2 ore e 30 minuti circa e dopo 6-12 ore si osserva un ritorno ai valori basali. L'eliminazione di LPC e dei suoi metabolici avviene per clearance renale. Non risultano interazioni ovvero incompatibilità somministrando LPC insieme a diuretici, ipoglicemizzanti orali, vasoattivi e digitatici.

### **Prostanoidi**

I principali meccanismi di autoregolazione del microcircolo sono modulati dalla prostaciclina e proprio in tale contesto i prostanoidi si sono rivelati come farmaci straordinariamente utili in relazione alla possibilità di controllo della maggior parte dei componenti dell'unità microcircolatoria; essi possono contribuire a

ridurre l'aggregabilità piastrinica, l'attivazione leucocitaria ed il danno endoteliale. I prostanoidi impiegati nel trattamento dell'ischemia critica non rivascolarizzabile sono la prostaglandina (PGE1) prostaciclina naturale (PGI2) e la prostaciclina stabile sintetica (iloprost).

La prostaciclina naturale, utilizzata nei primi studi sul trattamento dell'ischemia critica, ha una emivita di pochi minuti. La PGE1, secondo quanto confermato dalla TASC, è da somministrare solo per via endoarteriosa, a causa della sua nota inattivazione polmonare. Per tale fugacità di azione queste molecole sono state sostituite nell'uso clinico dalla PGI2 (Iloprost) analogo di natura sintetica chimicamente più stabile ed attivo. Con questo farmaco sono stati condotti numerosi trial in pazienti con ischemia degli arti inferiori sia in aperto che in doppio cieco, a breve ed a lungo termine. I risultati emersi hanno dimostrato che la PGI2 (iloprost) costituisce un efficace presidio farmacologico per il paziente critico, in particolare in quelli non passibili di procedure di rivascolarizzazione, ovvero in quegli individui in cui è prevedibile o si sia verificato un insuccesso di altri trattamenti e/o per i quali l'intervento demolitivo costituisce l'unica alternativa. Iloprost, come innanzi detto, costituisce l'analogo stabile di sintesi della prostaciclina PGI2, e possiede in vitro una potente azione antiaggregante piastrinica e vasodilatante arteriosa, ascrivibile prevalentemente all'incremento dei livelli di AMPc nelle cellule muscolari lisce vasali e secondariamente alla riduzione della risposta vasocostrittiva al trombossano A2, oltreché una attività angiogenetica (induzione del fattore di crescita endoteliale). Il rationale di iloprost nella pratica clinica si basa sulla sua azione di "blocco" della interazione tra piastrine ed endotelio "danneggiato" con conseguente miglioramento del flusso ematico e ripristino del normale equilibrio tra prostanoidi endogeni, quali il trombossano e la prostaciclina. Numerosi studi (GISAP 1994,

Staben e Albring 1996, DAWID Study Group 1998, Duthois e coll. 2000) effettuati per ragioni etiche non vs placebo ma in aperto o verso trattamenti farmacologici tradizionali hanno confermato l'efficacia di Iloprost nel ridurre il dolore, nel migliorare le lesioni trofiche, nell'incrementare l'intervallo libero di marcia, nel ridurre il tasso di mortalità di eventi cardiovascolari maggiori e di amputazione. I prostanoidi hanno rappresentato una svolta nella ricerca di farmacologia vascolare degli ultimi trenta anni. Sono farmaci caratterizzati da potente azione vaso dilatante ed antiaggregante. Trovano indicazione nella terapia delle sindromi ischemiche (arteriopatie obliteranti e m. di Raynaud). In particolare le azioni di questi farmaci possono essere così sintetizzate: aumento della deformabilità eritrocitaria, inibizione dell'attivazione neutrofila (ostacolo formazione ione superossido), incremento del flusso ematico (vasodilatazione per effetto miorelassante diretto sulla muscolatura vascolare), inibizione dell'aggregazione ed attivazione piastrinica, aumento dell'attività fibrinolitica (stimolazione formazione di attivatore tissutale del plasminogeno), migliore utilizzazione del glucosio e dell'ossigeno del tessuto ischemico. La PGE1 si caratterizza per una azione estremamente fugace, secondo quanto confermato dalla TASC. Deve essere utilizzata solo per via endoarteriosa per la sua nota inattivazione polmonare. ILOPROST, che costituisce l'analogo "stabile" della PGI2, presenta maggiore stabilità, maggiore attività antiaggregante, minore effetto vaso dilatante, elettività per il distretto microcircolatorio quale stimolante e modulatore di vari sistemi cellulari e molecolari. La sua azione si esplica attraverso un'attività vasodilatatrice, un'attività fibrinolitica, un'inibizione della attivazione piastrinica e della adesività leucocitaria, un incremento del potenziale trombolitico endoteliale, una attività citoprotettiva, un'inibizione dell'azione vasoconstrictrice indotta da TXA2, serotonina, leucotrieni e

fattori di derivazione endoteliale. Rappresenta, nei casi avanzati, il trattamento farmacologico di salvataggio consentendo spesso interventi scarsamente demolitivi con possibilità di migliore protesizzazione. Diverse Società Scientifiche (ESC - *European Society of Cardiology*, EASD - *European Association for the Study of Diabetes*), hanno raccomandato, con livello di evidenza "A", di trattare i pazienti con ischemia critica degli arti non suscettibili di rivascolarizzazione chirurgica, con infusione di prostanoidi (*European Heart Journal* 2007). Il CHEST 2012 ha posto le stesse raccomandazioni. Uno studio retrospettivo italiano della SIAPAV – Società Italiana di Angiologia e Patologia Vascolare, ha evidenziato che il trattamento intensivo e la ripetizione dei cicli terapeutici migliorano l'outcome a lungo termine con significativo aumento del numero di arti salvati (*Min Cardioangiol* 2001: 496 (S1): 67-70). Iloprost può essere somministrato in modalità di somministrazione con pompa di infusione a siringa (50 mcg in 25 ml di sol. fisiologica, velocità di infusione 2 mcg/h, durata dell'infusione: 12 ore), con pompa volumetrica: (50 mcg in 25 ml di sol. fisiologica) e con pompa elastomerica. Nella pratica clinica, l'iloprost sembra conseguire successo terapeutico nel 40% dei pazienti affetti da ischemia critica non rivascolarizzabile. Rappresenta anche efficace terapia adiuvante per i pazienti chirurgici perché permette di delineare le aree di necrosi e consente di favorire positivamente il fenomeno di preconditionamento dei tessuti che saranno destinatari della riperfusione. Serve anche da terapia "ponte" nella fase della definitiva pianificazione della opzione chirurgica opportuna e migliore. Nel post operatorio ha la capacità di limitare il danno da riperfusione. Una metanalisi di A.J. Ruffolo e coll. PGE1 risulta essere chiaramente mai superiore al placebo in tutti gli end point oggettivi di efficacia, al contrario di Iloprost che nelle stesse metanalisi ha le significatività di efficacia sia a breve che a lungo termine. Pertanto può concludersi che

la terapia con Iloprost debba essere ritenuto il trattamento di elezione nel paziente con ischemia critica con rischio di amputazione, non passibile di intervento di rivascularizzazione chirurgica o in caso di fallimento di precedenti interventi. Il trattamento con Iloprost risulta tanto più efficace quanto più precoce risulterà l'impiego nelle fasi iniziali della ischemia critica (quando cioè si è in presenza di dolore a riposo o di lesioni parcellari ed isolate). Una fiala da 0,5 ml contiene il principio attivo rappresentato dall'iloprost trometamolo mg. 0,067 pari a Iloprost mg. 0,05. Controindicazioni al trattamento sono rappresentate dall'allattamento, dall'ipersensibilità ad ilprost o ad uno qualsiasi degli eccipienti (trometamolo, etanolo, cloruro di sodio, acido cloridrico). Dal 2021 esiste la nuova possibilità di somministrazione a domicilio del paziente secondo le indicazioni terapeutiche e i dosaggi già autorizzati sul territorio nazionale: M. di Burger, ischemia critica, F. di Raynaud secondario a sclerodermia, ischemia grave degli arti inferiori a rischio amputazione (*Determina 113168 del 28.9.2021 G.U. 5/10/21*).

### **Conclusioni**

Nel paziente con ischemia critica d'arto di estrema importanza risulta l'approccio tempestivo, multidisciplinare e su basi fisiopatologiche. Occorre sempre una valutazione Chirurgica Vascolare per stabilire la possibilità di un intervento di rivascularizzazione che deve sempre rappresentare il primo passaggio nel percorso di un corretto trattamento. La terapia medica del paziente vascolare critico si avvale oggi di farmaci validati sia negli stadi della insufficienza relativa che nel quadro della ischemia critica cronica d'arto. Molti studi confermano la severità prognostica dei pazienti con CLI e la correlazione con la perdita d'arto e l'esito infausto. Ad oggi Iloprost rappresenta l'unica opzione terapeutica nei soggetti con ischemia critica non rivascularizzabile. Costituisce anche

efficace terapia adiuvante per i pazienti chirurgici perché permette di demarcare le aree di necrosi e consente di controllare il fenomeno di preconditionamento dei tessuti che saranno riperfusi. È possibile associare alla terapia con Iloprost altri trattamenti medici generali quali farmaci metabolici (LPC) e inibitori delle fosfodiesterasi III (Cilostazolo). Quest'ultimo può costituire trattamento di "mantenimento" utile in caso di miglioramento del quadro perfusivo con ritorno al II stadio B o di claudicatio severa.

### **BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE**

- Andreozzi GM. L'ischemia critica. La Presse Médicale (ed it) 1993; 3s 3-40.
- Dormandy JA, Loh A. Critical limb ischemia. In: Tooke JE, Lowe GDO, eds. A Textbook of Vascular Medicine. London: Arnold, 1996; 221-36.
- Dormandy JA, Stock G. Critical legs ischaemia: its pathophysiology and management. Berlin: Springer-Verlag. Ed., 1990.
- Itabe H, Mori M, Fujimoto Y, Higashi Y, Takano T. Minimally modified LDL is an oxidized LDL enriched with oxidized phosphatidylcholines. J Biochem 2003; 134: 459-65.
- Jacobs M, Jorning PJB, Beker RCY, et al. Foot salvage and improvement of microvascular blood flow as result. J Vasc Surg 1990; 12: 354-60.
- Melillo E, Nuti M, Buttitta F, Balbarini A. La terapia medica dell'ischemia critica degli arti inferiori non immediatamente rivascularizzabile. G Ital Cardiol 2006; 7: 317-35.
- Mollo PE, Di Salvo MM, Failla G, Marcocchia A, Mosti G, Guarnera G. Ulcera ischemica e ischemia critica. Acta Vulnol 2012; 10: 206-39.
- Mollo PE, Guarnera G. Ischemia critica non rivascularizzabile degli arti inferiori: ha un ruolo la stimolazione cordale spinale nel trattamento delle ulcere ischemiche? Acta Vulnol 2010; 8 (Suppl. 1 al n. 3): 128-9.
- Novo S, Abrignani MG, Liquori M. The physiopathology of critical limb ischemia of the lower limbs. Ann It Med Int 1993; 8S: 66S-70S.
- Rutherford RB, Baker J. Recommended standards for reports dealing with lower extremity ischaemia: revised version. J Vasc Surg 1997; 42: 128-33.

Second European Consensus Document on chronic critical leg ischemia. Circulation 1991; 84 (4 Suppl): IV1-IV26.

Prof. Pierluigi Edgard Mollo, Specialista in

Angiologia Medica e in Geriatria e Gerontologia; Angiologo INI Div. Città Bianca, Veroli (FR) e Casa di Cura Villa Gioia, Sora (FR)

Per la corrispondenza:  
[pierluigi.mollo@libero.it](mailto:pierluigi.mollo@libero.it)