

Arteriopatia obliterante periferica degli arti inferiori: attuali approcci terapeutici

La rivascolarizzazione è il cardine del trattamento dell'ischemia critica degli arti inferiori, tuttavia l'elevata incidenza di restenosi resta un problema tuttora irrisolto.

In questo scenario cilostazolo ha dimostrato un'efficacia adeguata nella prevenzione della restenosi dopo procedure di rivascolarizzazione periferica

L'arteriopatia obliterante periferica degli arti inferiori (AOP) continua a rappresentare lo stadio evolutivo di una patologia il cui destino è spesso imprevedibile, anche in relazione alla localizzazione anatomica delle lesioni; può decorrere in modo asintomatico o sintomatico e presentare diversi gradi di gravità, espressi secondo la classificazione di *Leriche-Fontaine* e di *Rutherford* (tabella 1). L'AOP rappresenta una delle più frequenti manifestazioni della malattia aterosclerotica, caratterizzata da stenosi o occlusione delle arterie degli ar-

ti inferiori: il sintomo più tipico è rappresentato dalla claudicatio intermittens che si manifesta con dolore muscolare localizzato agli arti inferiori, riproducibile con l'esercizio e alleviato dal riposo entro 10 minuti. In questo setting di pazienti, il cilostazolo, farmaco antiaggregante con proprietà vasodilatanti e antiproliferative, è l'unica terapia indicata per aumentare la distanza di marcia e migliorare i sintomi. Quando la perfusione dell'arto è insufficiente a soddisfare i requisiti metabolici anche in condizioni di riposo, essa progredisce nella sua forma più gra-

ve, rappresentata dall'ischemia critica. Negli ultimi anni il tasso di ammissioni ospedaliere per nuovi casi di ischemia critica è rimasto stabile, ciò che continua a diminuire è l'incidenza di ricoveri per le arteriopatie allo stadio 2, nonostante l'incidenza e la prevalenza della patologia stia aumentando (*figura 1*). A conferma di ciò nel 2017 il tasso di amputazioni che si è registrato a sei mesi dal ricovero è inesorabilmente confermato (*figura 2*).

► Trattamento dell'ischemia critica degli arti inferiori

Una gran parte dei pazienti arteriopatici risulta inoperabile e quindi "non rivascolarizzabile" già al momento della diagnosi o non è più suscettibile di trattamenti di rivascolarizzazione, in quanto già sottoposta a trattamenti precedenti rivelatesi infruttuosi o gravati da recidive.

Un caposaldo del trattamento dell'ischemia critica degli arti inferiori è rappresentato dalla terapia medica che è idonea nei casi in cui non vi sia indicazione alla terapia chirurgica ed interventistica o quando queste abbiano fallito. Ad oggi, dall'analisi della letteratura, le prostaglandine e le prostacicline (in particolare illoprost) restano l'unica classe di farmaci che abbia dato prova di efficacia in studi clinici randomizzati e controllati. Illo-

Tabella 1

Classificazione del paziente arteriopatico

Fontaine		Rutherford		
Stadio	Clinica	Grado	Categoria	Clinica
0	Asintomatico	0	0	Asintomatico
IIa	Claudicatio lieve	I	1	Claudicatio lieve
IIb	Claudicatio moderata/severa	I	2	Claudicatio moderata
III	Dolore ischemico a riposo	I	3	Claudicatio severa
IV	Ulcere o gangrena	II	4	Dolore ischemico a riposo
		III	5	Minore perdita tissutale
		III	6	Maggiore perdita tissutale

Figura 1

Arteriopatie (II-IV stadio): volumi di interventi

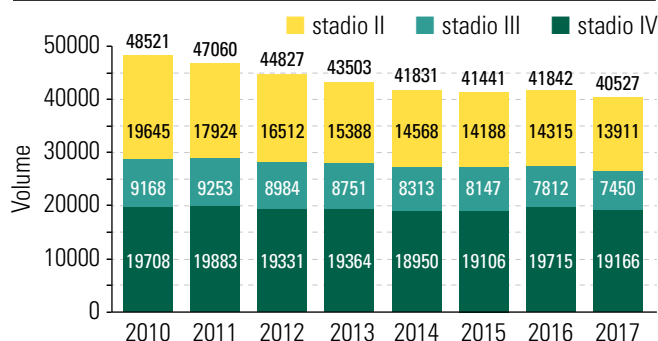
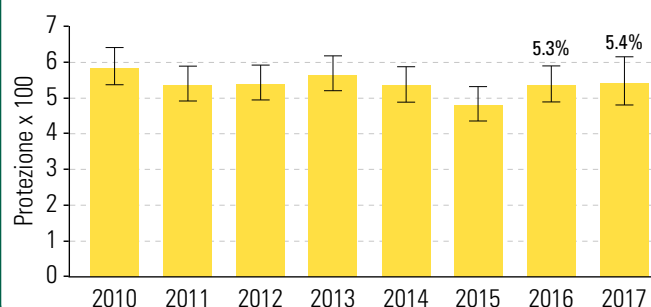


Figura 2

Arteriopatia III e IV stadio: amputazione degli arti inferiori entro 6 mesi dal ricovero

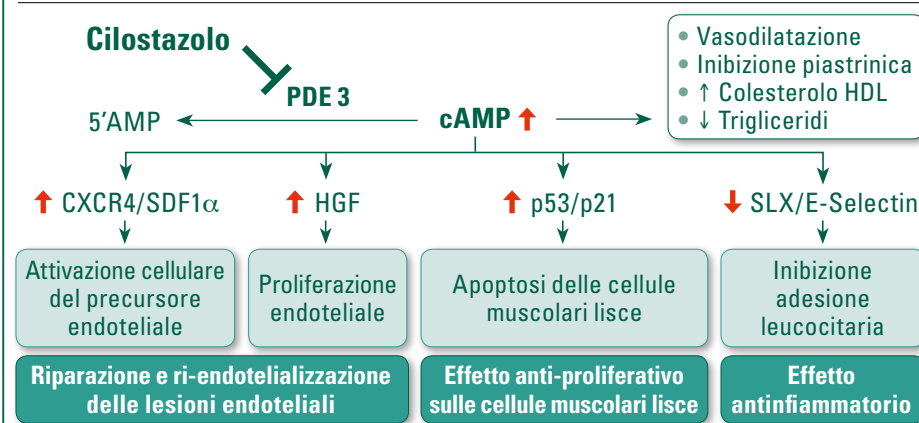


prost infatti è l'unico ad aver dimostrato di ridurre significativamente il tasso di amputazioni maggiori, rappresentando pertanto l'opzione terapeutica più efficace.

La rivascularizzazione (endovascolare o chirurgica) rappresenta il cardine del trattamento dell'ischemia critica degli arti inferiori ma, nonostante le procedure endovascolari continuino ad essere in continua evoluzione, anche in relazione alla ricerca di nuovi materiali e alla realizzazione di nuovi dispositivi, l'elevata incidenza di restenosi resta un problema irrisolto del trattamento. L'introduzione degli stent a rilascio di farmaco hanno solo parzialmente migliorato la durata e la qualità dei trattamenti *open* ed endovascolari e ridotto in maniera relativamente significativa il numero globale di restenosi (fenomeno iperproliferativo del vaso trattato). I farmaci antiaggreganti piastrinici orali indicati dopo intervento di rivascularizzazione coronarica (per esempio ASA, clopidogrel, prasugrel, ticlopidina, ticagrelor) hanno l'obiettivo di prevenire la ri-occlusione dello stent o del *by-pass* dovuta a fenomeni trombotici, ma non hanno significativi effetti sulla ri-occlusione dovuta alla restenosi del vaso trattato, che è invece un processo ri-occlusivo, dovuto ad un eccessivo fenomeno di proliferazione della parete vasale nella zona sottoposta all'intervento.

Figura 3

Meccanismo d'azione ed effetti farmacologici di cilostazolo



mod. da De Donato, 2017

► Prevenzione delle restenosi

La recente review di De Donato et al. (2017) riassume le principali evidenze cliniche a supporto dell'uso del cilostazolo dopo interventi di rivascularizzazione e sottolinea come sia l'unica farmacoterapia che abbia dimostrato un'efficacia adeguata per prevenire la restenosi in studi randomizzati e controllati dopo procedure di rivascularizzazione periferica: il cilostazolo è un inibitore selettivo della fosfodiesterasi III (PDE 3) con effetto anti-proliferativo, anti-aggregante e vasodilatante (figura 3). L'efficacia clinica nella prevenzione della restenosi e l'effetto a lungo termine negli interventi di rivasculariz-

zazione di cilostazolo è attribuibile alla capacità di interagire con i meccanismi che sono alla base della restenosi; favorisce la riparazione dell'endotelio; esercita un'azione inibitoria sulla proliferazione delle cellule muscolari lisce; agisce sull'adesione leucocitaria all'endotelio (effetto antinfiammatorio).

Bibliografia

1. Norgren L et al. TASC II Documento di Consenso InterSocietario TransAtlantico per il trattamento dell'arteriopatia periferica. *G Ital Cardiol* 2007; 8: 3S-71S.
2. Fripass. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.
3. <https://pne.agenas.it/>
4. Ruffolo AJ et al. Prostanoids for critical limb ischaemia (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2010; CD006544.
5. De Donato et al. Restenosis after Coronary and Peripheral Intervention: Efficacy and Clinical Impact of Cilostazol. *Ann Vasc Surg* 2017. Doi:10.1016/j.avsc.2016.08.050