

Trattamento dell'insufficienza venosa cronica

Giuseppe Maria Andreozzi

Direttore Unità Operativa
Complessa di Angiologia
Azienda Ospedaliera - Università
Padova

La terapia farmacologica è indicata in tutti gli stadi clinici dell'insufficienza venosa cronica, a prescindere dagli altri trattamenti. Tra i presidi farmacologici la frazione flavonoica purificata micronizzata ha il maggior numero di evidenze e viene raccomandata dalle linee guida

L'insufficienza venosa cronica (IVC) è un quadro clinico caratterizzato da sintomi e segni correlati all'ipertensione venosa e alla stasi dipendente da alterazioni strutturali o funzionali delle vene, universalmente classificata secondo i criteri e le classi CEAP (clinica, eziologica, anatomica, fisiopatologica)¹ (tabella 1).

Le cause più frequenti sono un'alterazione primitiva della parete e delle valvole delle vene soprafasiali degli arti inferiori con dilatazione e reflusso (varici) o alterazioni secondarie a precedenti trombosi venose profonde (TVP) con ostruzione persistente, ricanalizzazione con reflusso o entrambe (sindrome post-trombotica - SPT). Solo un terzo delle insufficienze venose croniche è dovuto a sindrome post-trombotica, mentre i due terzi sono legati alla malattia varicosa.²

I sintomi soggettivi (dolore, bruciore, senso di peso ortostatico, gambe senza riposo, edema serotino), presenti sin dalle fasi iniziali dell'insufficienza venosa, non hanno elevata specificità diagnostica.³

Al contrario, i segni clinici (varici,

edema, alterazioni cutanee e dermatosclerosi), sono fortemente correlati alle alterazioni fisiopatologiche e alla evoluzione della patologia e la loro correzione rappresenta l'obiettivo principale di qualunque intervento terapeutico (fisico, farmacologico, chirurgico).

Il *primum movens* fisiopatologico dell'IVC è certamente l'ipertensione venosa passiva con conseguente stasi venulare, aumento della permeabilità, diapedesi eritrocitaria, attivazione infiammatoria, riduzione del potenziale fibrinolitico e dell'ossigenazione tissutale. A ognuna di queste tappe fisiopatologiche corrisponde una specifica sintomatologia oggettiva (figura 1).

Opzioni di trattamento

Il trattamento si avvale di presidi fisici, chirurgici e farmacologici.

L'ipertensione venosa va corretta riducendo il reflusso e aumentando il tono venoso (calze elastiche, chirurgia quando indicata, farmaci venotonici). L'iperpermeabilità, l'infiammazione, la trombosi microvasale e la ridotta ossigenazione vanno curate

mediante l'utilizzo di farmaci flebotropi e attivatori della fibrinolisi.⁴

I farmaci flebotropi comprendono numerose molecole, estrattive e di sintesi, come la troxerutina, il rutoside, l'escina, la diosmina, la frazione flavonoica purificata e micronizzata (FFPM - Arvenum 500).

Per questi farmaci esistono prove di attività su diversi parametri fisiopatologici, ma soltanto per alcuni di essi esistono prove di efficacia clinica secondo i criteri della medicina basata sull'evidenza.⁵

In particolare, FFPM è senza dubbio il farmaco con il maggior numero di evidenze e per questo raccomandato dalle linee guida nazionali e internazionali. Oltre 300 trial ne hanno confermato l'efficacia sui sintomi e sui segni della insufficienza venosa cronica dalla classe C0 sintomatica (sintomi varicosi senza varici)⁶ alla classe C4, con una riduzione dell'edema di quasi 1 litro in entrambi gli arti in 6 settimane di trattamento.⁷

La terapia con FFPM ha anche dimostrato di fare regredire i segni dell'IVC, con un elevato e significativo numero di pazienti che migliorano passando a una classe clinica più lieve⁸.

FFPM è efficace anche nel management generale dei pazienti con ulcere cutanee pregresse o attive (classi C5 e C6).

L'efficacia è da attribuire al sinergismo di azione di tutti i flavonoidi presenti, sul sistema flebo-linfatico, sull'attivazione flogistica e sulla permeabilità. Su questi aspetti, di particolare interesse è un recente studio sperimentale sull'animale, condotto utilizzando il modello dell'ischemia-riperfusion. Il modello valuta il numero dei siti microvascolari in cui si manifesta un aumento della permeabilità

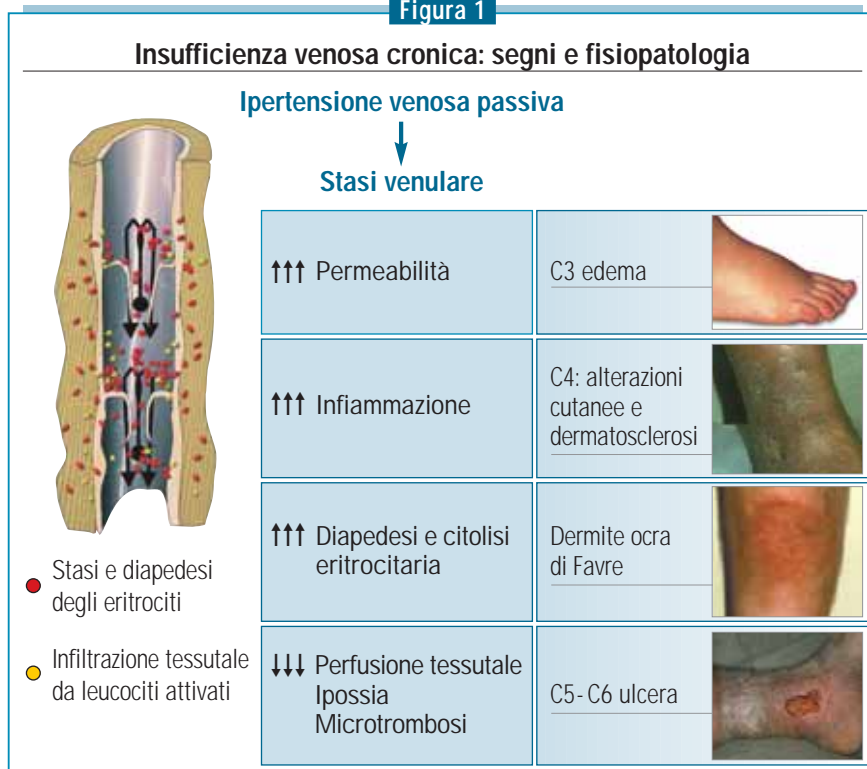
Tabella 1

Quadri clinici della classificazione internazionale dell'IVC (CEAP - clinica, eziologica, anatomica, fisiopatologica)

Classe 0	Assenza di segni clinici visibili o palpabili di malattia venosa (ma sintomatica)
Classe 1	Presenza di teleangectasie o vene reticolari (significato prognostico)
Classe 2	Presenza di vene varicose
Classe 3	Presenza di edema
Classe 4	Turbe trofiche di origine venosa (a: pigmentazione e/o eczema; b: lipodermatosclerosi e/o atrofia bianca)
Classe 5	Come classe 4, con ulcere cicatrizzate
Classe 6	Come classe 4, con ulcere in fase attiva

Allegra C, 2003

Figura 1



dopo ischemia-riperfusion, ed è stato eseguito in animali non trattati e in gruppi di animali trattati singolarmente con ognuno dei componenti di FFPM e con FFPM nella sua interezza. Il numero di siti con iperpermeabilità in ognuno dei gruppi trattati è risultato significativamente più basso rispetto al gruppo di animali non trattati, ma la riduzione più significativa si è registrata con la somministrazione del complesso FFPM nella sua globalità.⁹ Questo studio conferma la sinergia d'azione fra tutti i flavonoidi presenti in FFPM, ma anche l'importanza

della giusta proporzione fra di essi (90% in diosmina, 10% in altri flavonoidi attivi quali esperidina, isoroifolina, linarina, diosmetina), nonché della micronizzazione che consente un maggiore assorbimento e si traduce in una maggiore efficacia. Al medesimo meccanismo anti-iperpermeabilità e anti-attivazione flogistica può essere attribuita anche l'efficacia di FFPM dimostrata nei trial condotti sul trattamento dei pazienti con ulcere cutanee. In questi pazienti FFPM ha ridotto il tempo di guarigione e aumentato il numero di ulcere guarite. Ecco perché in queste classi cliniche

avanzate (C4, C5 e C6) è da tenere presente l'associazione di flebotropi come FFPM con gli attivatori della fibrinolisi (defibrotide, mesoglicano, sulodexide) che contribuiscono in modo determinante a contrastare la microtrombosi e l'ipossia tissutale. L'aumento della permeabilità microvasale permette infatti il passaggio nell'interstizio di macromolecole come il fibrinogeno che polimerizza rapidamente in fibrina limitando seriamente la perfusione tissutale, favorendo la comparsa della lipodermatosclerosi e dell'ulcera. Anche per questi farmaci esistono valide prove di efficacia nel trattamento dei pazienti con ulcere cutanee^{10,11} e senza.¹²

Conclusioni

Il trattamento farmacologico della IVC è indicato in tutte le classi cliniche, a prescindere dal trattamento chirurgico e/o elastocompressivo. Dalla classe C0 sintomatica alla classe C3 è sufficiente una sola categoria farmacologica, i flebotropi, purché di provata efficacia clinica, mentre da C4 a C6 è utile l'associazione flebotropi-attivatori della fibrinolisi. Trattandosi di una patologia cronica, il trattamento deve essere necessariamente di lunga durata e non limitato ai periodi in cui i sintomi sono maggiormente evidenti. Quasi tutti gli studi, infatti, non riferiscono differenze di risposta correlati alla stagione di trattamento. Personalizzare la terapia in cicli attivi, intervallati da brevi periodi di sospensione, è un'utile strategia per ottenere dal paziente un'adeguata compliance al trattamento.

BIBLIOGRAFIA

- Allegra C et al. The "C" of CEAP: suggested definitions and refinements. An International Union of Phlebology conference of experts. *J Vasc Surg* 2003; 37: 129-31.
- Andreozzi GM et al. Epidemiological study on chronic venous incompetence. Evaluation at the first step. *Intern Angiol* 1994; 13: 60.
- Bradbury AW et al. Vascular Surgical Society of Great Britain and Ireland: symptoms of varicose veins. *Br J Surg* 1999; 86: 700.
- Andreozzi GM. Insufficienza venosa cronica: dalla macro alla microcircolazione. *Basi Razionali Terapia* 2004; (s1): 3-12.
- Agus GB et al; Collegio Italiano di Flebologia. Guidelines for the diagnosis and therapy of the vein and lymphatic disorders. *Int Angiol* 2005; 24: 107-68.
- Andreozzi GM. Prevalence of patients with chronic venous disease-related symptoms but without visible signs described as COs in the CEAP classification: the Italian experience. *Phlebolympology* 2006; 13: 28-35.
- Blume J et al. Quantification of oedema using the volometer technique: therapeutic application of Daflon® 500 mg in chronic venous insufficiency. *Phlebology* 1992; (s2): 37-40.
- Jantet G. RELIEF study: first consolidated European data. Reflux assessment and quality of life improvement with micronized Flavonoids. *Angiology* 2000; 51: 31-7.
- Paysant J et al. Different flavonoids present in the micronized purified flavonoid fraction contribute to its anti-hyperpermeability effect in the hamster cheek pouch microcirculation. *Int Angiol* 2008; 27: 81-5.
- Arosio E et al. A placebo-controlled, double-blind study of mesoglycan in the treatment of chronic venous ulcers. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2001; 22: 365-72.
- Coccheri S et al. Randomised, double blind, multicentre, placebo controlled study of sulodexide in the treatment of venous leg ulcers. *Thromb Haemost* 2002; 87: 947-52.
- Coccheri S et al. Effects of defibrotide in patients with chronic deep insufficiency. The PROVEDIS study. *Intern Angiology* 2004; 23: 100.

Per approfondimenti sulla IVC: www.angio-pd.it (pagina Educational Papers)