

C. ZANUSSI

TERAPIA MEDICA
PRATICA

Settima edizione

UTET

L'Autore e l'Editore declinano, dopo attenta e ripetuta correzione delle bozze, ogni responsabilità derivante da eventuali errori sempre possibili; ugualmente declinano responsabilità derivanti dall'impiego di prodotti non registrati in Italia che sono menzionati per completezza di informazione.

© 2002 Unione Tipografico-Editrice Torinese
corso Raffaello, 28 - 10125 Torino

Prima edizione, 1975.
Seconda edizione, 1977.
Terza edizione, 1980.
Quarta edizione, 1984.
Quinta edizione, 1991.
Sesta edizione, 1995.

Sito Internet Utet: www.utet.com
e-mail: utet@utet.com

I diritti di traduzione, di memorizzazione elettronica, di riproduzione e di adattamento totale o parziale, con qualsiasi mezzo (compresi i microfilm e le copie fotostatiche), sono riservati per tutti i Paesi.

L'Editore potrà concedere a pagamento l'autorizzazione a riprodurre una porzione non superiore a un decimo del presente volume e fino a un massimo di settantacinque pagine.

Le richieste di riproduzione vanno inoltrate all'Associazione Italiana per i Diritti di Riproduzione delle Opere dell'ingegno (AIDRO), via delle Erbe, 2 - 20121 Milano
Tel. e Fax 02809506

Realizzazione: UTET S.p.A.
Divisione Periodici Scientifici

Fotocomposizione: T&T studio sas - Milano

Stampa: Industrie per le Arti Grafiche Garzanti Verga -
Cernusco sul Naviglio (Mi)

ISBN 88-02-05600-5

VASCULOPATIE

LIVIO GABRIELLI, MAURIZIO DOMANIN

ARTERIOPATIE PERIFERICHE DEGLI ARTI INFERIORI

L'insufficienza arteriosa cronica degli arti inferiori è una condizione patologica molto diffusa che, assieme all'insufficienza coronarica e alla vasculopatia cerebrale, completa la triade delle localizzazioni più frequenti della malattia aterosclerotica.

Anche se non tutte le lesioni arrivano a manifestarsi clinicamente, la frequenza della vasculopatia periferica è sicuramente rilevante e può avere un decorso inaggravante verso le forme più avanzate di ischemia con conseguente rischio di amputazione dell'arto.

Fisiopatologia

L'evoluzione delle arteriopatie obliteranti croniche è caratterizzata da un lento sviluppo delle lesioni steno-occlusive con l'instaurarsi di meccanismi compensatori che possono efficacemente rallentare la progressione del processo ischemico e compensare la condizione clinica.

In termini emodinamici una stenosi si rende clinicamente manifesta quando il restringimento del lume arterioso provoca un gradiente pressorio a monte e a valle della lesione con una riduzione del flusso. Questo si verifica quando la sezione trasversale del vaso è ridotta almeno del 75%.

In un sistema dinamico come l'albero arterioso, tuttavia, hanno un'importanza rilevante anche le modificazioni delle resistenze del letto vascolare periferico. Queste sono controllate a livello delle arteriole terminali negli sfinteri pre-capillari e vengono modulate dal sistema nervoso simpatico, dalle catecolamine circolanti, dai prodotti del metabolismo locale e da fattori mitogenici, modificandosi in base alle diverse fasi metaboliche o con il progredire della patologia.

Durante l'attività fisica si determina negli arti non affetti da arteriopatia una marcata diminuzione delle resistenze che in condizioni di riposo sono elevate, con conseguente aumento di flusso, necessario alle esigenze metaboliche. Negli arti con lesioni ostruttive arteriose esiste già in condizioni basali un discreto grado di vasodi-

latazione arteriolare per compensare le elevate resistenze segmentarie. In risposta all'esercizio, si verifica un'ulteriore vasodilatazione, ma le resistenze totali al flusso rimangono elevate a causa delle resistenze segmentarie dovute alle lesioni vascolari. Il flusso risulta pertanto insufficiente alle aumentate richieste e si accumulano i prodotti metabolici responsabili del dolore tipico della claudicatio intermittens.

Con l'aggravarsi della malattia, per le scarse capacità di compenso del circolo collaterale e per la molteplicità delle lesioni, le resistenze diventano molto elevate e la pressione di perfusione può scendere al di sotto di 20-30 mmHg, valori sotto i quali cessa ogni meccanismo di autoregolazione. Si assiste allora, anche a riposo, alla riduzione del flusso fino alla comparsa della necrosi tissutale con ulcere e gangrene.

Inquadramento clinico

Il malato sofferente di arteriopatia periferica è nella prevalenza dei casi sofferente di una vasculopatia polidistrettuale su base aterosclerotica. Tra gli arteriopatici è infatti di comune riscontro la presenza di diversi fattori di rischio per le malattie vascolari come ad esempio l'ipertensione, il tabagismo, l'ipercolesterolemia o il diabete mellito. Se a questi fattori si associa, come accade frequentemente, l'età avanzata, si comprende meglio la complessa realtà clinica di questi malati, che spesso prescinde dalla sola sintomatologia accusata dal paziente.

Nell'approccio al malato arteriopatico è pertanto indispensabile esercitare uno sforzo di sintesi clinica, evidenziando tutti i fattori che possono influenzare negativamente sia l'evoluzione della patologia che le possibilità di intervento terapeutico.

Allo stesso tempo la coesistenza di altre patologie, cardiovascolari e non, necessita di un ulteriore sforzo di collaborazione multispecialistico (cardiologico, diabetologico, nefrologico ecc.) che concili i differenti aspetti e serva a definire un'unica linea di condotta terapeutica.

Pertanto, una esatta valutazione dello stadio di malattia e della sua estensione, in rapporto all'evoluzione naturale del processo morboso stesso, e la conoscenza di tutte le opzioni terapeutiche mediche e/o chirurgiche disponibi-

li sono fondamentali per poter modificare in senso positivo il corso della vasculopatia di base nel senso di un miglioramento della qualità della vita.

Classificazione

Dal punto di vista della sintomatologia, le arteriopatie sono classificate secondo i quattro stadi clinici proposti da Fontaine.

– I stadio: si riferisce ai pazienti asintomatici. Le lesioni steno-ostruttive non sono emodinamicamente significative oppure lo sviluppo del circolo collaterale fornisce un adeguato compenso sia a riposo che durante l'esercizio fisico.

– II stadio: è caratterizzato dalla comparsa di claudicatio intermittens. Il dolore si sviluppa durante la deambulazione ed è riferito come crampiforme, preferenzialmente al polpaccio, alla coscia o al gluteo. Il paziente riferisce anche un senso di pesantezza all'arto colpito. La distanza percorsa senza dolori (intervallo libero) può variare da poche decine ad alcune centinaia di metri a seconda dello sviluppo del circolo collaterale. Nel Framingham Study l'incidenza della claudicatio intermittens è stata stimata intorno al 2%.

– III-IV stadio: sono gli stadi più gravi caratterizzati dalla comparsa del dolore e, successivamente, dalla necrosi tissutale. Questa può assumere le caratteristiche dell'ulcera ischemica o, nelle forme più gravi, della gangrena. La localizzazione più frequente è alle dita e nelle aree sottoposte a pressione. Nei soggetti diabetici il sistema nervoso periferico è compromesso, con perdita della sensibilità esterocettiva e propriocettiva. Il grado più avanzato di necrosi tissutale è dato dalla gangrena. In queste circostanze i batteri della putrefazione hanno il sopravvento.

Alla classica stadiazione di Fontaine nel 1989 è stata affiancata la definizione di ischemia critica cronica, per descrivere meglio le particolari caratteristiche di evolutività della malattia vascolare periferica nei suoi stadi più avanzati. Si intende per ischemia critica la condizione in cui è presente e persistente dolore a riposo da più di 2 settimane e che richieda un trattamento analgesico e/o la presenza di gangrena o ulcerazioni del piede o delle dita con API < 50 mmHg (vedi oltre).

Inquadramento diagnostico

Tra i diversi elementi di valutazione per la scelta della strategia terapeutica vanno ricordati gli esami di diagnostica ultrasonografica non invasiva e l'angiografia.

La diagnostica non invasiva costituisce la sintesi tra la definizione morfologica del processo patologico e le sue implicazioni emodinamiche. L'esame Doppler-velocimetrico, l'eco-Doppler e l'ecocolor-Doppler sono indagini di routine comunemente eseguite, che permettono di evidenziare con buona precisione, attraverso l'analisi morfologica dei flussi velocimetrici e colorimetrici e lo studio ecografico di parete, la localizzazione e l'entità delle steno-ostruzioni. Inoltre, attraverso la misurazione dell'indice caviglia/braccio (ABI, *Ankle Brachial Index*), viene

valutata la valenza emodinamica del quadro ostruttivo. Un indice ABI > 1 è considerato normale; se compreso tra 1,0 e 0,5, è indicativo di arteriopatia non grave e comunque generalmente limitata a una claudicatio intermittens, mentre se < 0,4 è generalmente associato a condizioni di ischemia critica cronica.

L'indicazione terapeutica deve essere pertanto orientata non solo dal quadro anatomico-patologico, ma anche in base alle corrispondenze di questo con significative alterazioni dell'emodinamica distrettuale. Allo stesso modo, il successo del trattamento terapeutico è confermato dal ripristino di una situazione emodinamica il più possibile simile alla fisiologia.

L'angiografia è invece una indagine pregiudiziale per la scelta della strategia chirurgica ed è pertanto da prescrivere solo a quei pazienti candidati alla rivascolarizzazione chirurgica, già individuati dallo screening diagnostico non invasivo.

Indicazioni terapeutiche

I principi fondamentali da rispettare per garantire all'intervento un elevato standard qualitativo ed elevate probabilità di successo si basano sulla proposta di corrette indicazioni fondate sulle condizioni generali del paziente, l'età biologica, le aspettative di vita e le implicazioni esistenti tra la patologia di base e la vita di relazione (attività lavorative, quotidianità, vita familiare e/o attività ricreative), la localizzazione e l'estensione delle lesioni steno-ostruttive, la storia naturale della malattia, la sintomatologia accusata, nonché le aspettative di miglioramento clinico ottenibili con le differenti opzioni terapeutiche.

Nel paziente al primo stadio non esiste alcuna evidenza del beneficio di una terapia medica o, tanto meno, chirurgica specifica. Si tratta di quelle condizioni dove il maggiore beneficio può essere ottenuto attraverso il controllo dei fattori di rischio e l'abbandono di pratiche sedentarie a favore della ripresa di una programmata attività fisica.

Nel paziente claudicante le diverse variabili devono essere prese in considerazione dal curante, in armonia con il malato, per concordare una linea di intervento efficace, risolutiva e che esponga al minor rischio possibile il malato stesso. Soddisfacendo queste condizioni, è possibile modulare l'intervento terapeutico tra le diverse opzioni disponibili: controllo dei fattori di rischio, terapia riabilitativa, terapia medica e terapia chirurgica convenzionale o endovascolare.

Attualmente, l'indicazione chirurgica si è gradatamente spostata verso gli stadi più avanzati della malattia ischemica, anche se con importanti eccezioni, rappresentate da particolari localizzazioni delle lesioni o da quei casi in cui la ridotta capacità di deambulazione risulta invalidante per il soggetto. Secondo diversi Autori la malattia allo stadio di claudicatio intermittens presenta un'evoluzione abbastanza favorevole; in una percentuale variabile dal 65 al 75% dei casi si osserva una stabilità della sintomato-

logia o addirittura un miglioramento, con aumento progressivo dell'intervallo libero. Solamente nel 25-35% dei casi i sintomi col tempo peggiorano, rendendo necessario il ricorso alla terapia chirurgica.

Nei soggetti con intervallo libero relativamente lungo (superiore a 150-200 m), è ragionevole supportare una storia naturale a decorso benigno con la sola terapia conservativa. In caso invece di intervallo libero ridotto, in particolare in età ancora relativamente giovanile e quando il paziente richiede un recupero della capacità di deambulazione, è giustificato il ricorso all'intervento chirurgico convenzionale o endovascolare.

In caso invece di stadio avanzato della patologia, come avviene ad esempio nelle condizioni di ischemia critica cronica dove sussiste un elevato rischio percentuale di amputazione dell'arto, la clinica ha il sopravvento rendendo obbligatoria quale prima scelta terapeutica la rivascularizzazione chirurgica. In questi stadi avanzati trovano anche la giusta collocazione le terapie algologiche più avanzate (analgesia peridurale, stimolazione epidurale ecc.).

Attività fisica. Il paziente deve essere invitato a svolgere una moderata attività fisica, adeguata alle proprie possibilità e alle condizioni generali di salute. Il miglioramento dell'intervallo libero di claudicatio in seguito alla rieducazione motoria è collegabile a diversi fenomeni di adattamento fisiologico: al miglioramento delle performance cardiaca e respiratoria, all'aumento della estrazione periferica di ossigeno, all'attivazione muscolare in senso ipertrofico mediata da fattori neuronali con incremento della forza isometrica e isotonica, all'attivazione dei circoli collaterali di compenso, alla mobilitazione delle riserve adipose, al miglioramento dei meccanismi metabolici glicolitici con conseguente riduzione dell'insulinemia e miglioramento nei test di tolleranza al glucosio, nonché ai noti effetti positivi sulla riduzione del colesterolo totale con incremento del colesterolo HDL. Il paziente dovrà essere invitato a fare brevi passeggiate a piedi o in bicicletta, cercando di superare sempre il limite della propria autonomia di marcia al fine di ottenere un miglioramento delle prestazioni fisiche che, nei casi più favorevoli, può portare addirittura alla risoluzione della claudicatio.

FARMACI

IPOLIPEMIZZANTI

In caso di iperlipemia può essere utile associare alla dieta un trattamento farmacologico ipolipemizzante. I farmaci di questo tipo hanno dimostrato, con evidenza angiografica, un'azione ritardante l'evoluzione dell'aterosclerosi a livello degli arti inferiori.

VASODILATATORI

L'utilizzo dei farmaci vasodilatatori è molto diffuso nonostante le diverse critiche e le valutazioni contrastanti riguardo alla loro efficacia.

Da osservazioni recenti si prospetta che i meccanismi vasodilatatori di compenso nel paziente aterosclerotico possono essere inefficienti e suscettibili di un miglioramento grazie all'apporto farmacologico. Su numerosi farmaci vasodilatatori, inoltre, sono state riscontrate molteplici azioni positive, soprattutto grazie a un effetto emoreologico. Dal punto di vista dell'indicazione clinica, nell'arteriopatico cronico i vasodilatatori trovano lo spazio nella terapia del II stadio in associazione all'intervento sui fattori di rischio. Anche nel III e IV stadio, grazie all'attivazione della residua reattività microcircolatoria, soprattutto nel distretto cutaneo, l'ischemia può beneficiare dell'impiego di vasodilatatori.

A seconda del meccanismo d'azione possiamo dividere i vasodilatatori oggi impiegati in due grandi categorie:

a) inibitori del sistema simpatico;

b) ad azione diretta sulla parete vasale.

L'uso dei farmaci del primo gruppo è consigliato soprattutto nelle forme di tipo vasospastico. I farmaci ad azione miolitica del secondo gruppo sono invece i più comunemente utilizzati in terapia e svolgono la loro azione favorendo lo sviluppo della circolazione collaterale con aumento del flusso ematico distrettuale. Il meccanismo d'azione consiste nell'inibizione dei canali lenti del calcio, nel miglioramento della deformabilità eritrocitaria e in una blanda azione antiaggregante piastrinica.

Il farmaco attualmente più impiegato è il buflomedil cloridrato (Loftyl, Buflan) al dosaggio di 300 mg (1 cp) × 2/die per os o eventualmente in forma retard da 600 mg 1/die. Nelle forme più avanzate di ischemia il farmaco è utilizzabile im al dosaggio di 1-2 f/die o ev con dosaggio di 2-4 f in 250 mL di soluzione fisiologica per 2/die. Tra gli effetti collaterali vanno ricordate la possibile comparsa di vampate di calore, vertigini, sonnolenza o cefalea. Un farmaco utilizzato in alternativa è il naftidrofetil (Lamuran) in compresse per os al dosaggio di 100 mg × 2-3/die.

EMOREOLOGICI

Lo studio delle alterazioni della deformabilità eritrocitaria nei pazienti aterosclerotici ha evidenziato la presenza di eritrociti sensibilmente più rigidi rispetto alla normalità. Inoltre, le coesistenti alterazioni anatomiche del microcircolo e l'esistenza di fattori plasmatici (quali l'iperfibrinogenemia e la ridotta pressione di perfusione periferica) contribuiscono a dare un razionale all'impiego di una terapia a base di farmaci emoreologici, come ad esempio la pentossifillina (Trental cp e f). Somministrata per via orale al dosaggio di 600 mg × 2/die o per via infusione al dosaggio di 2-3 f in 250 mL di soluzione fisiologica per 2/die nelle forme di ischemia critica cronica, la pentossifillina inibisce la fosfodiesterasi eritrocita-

ria, aumenta i livelli di ATP e la concentrazione di AMPc, e stimola la formazione di prostaciclina. Si ottengono pertanto un miglioramento della deformabilità eritrocitaria e un rilasciamento della muscolatura liscia vasale.

MUCOPOLISACCARIDI COMPLESSI E MESOGLICANO

Questi farmaci, attraverso l'attivazione delle lipoproteinelipasi, dovrebbero provocare la diminuzione dei lipidi circolanti e il riassetto delle lipoproteine con riduzione dell'interiorizzazione del colesterolo a livello della parete arteriosa. Queste molecole esercitano anche un'azione stimolante l'attività spontanea plasmatica fibrinolitica e aiutano a mantenere l'elettronegatività di parete con conseguente azione antiaggregante e antideposizione di fibrina. Queste azioni si traducono in un rallentamento dell'evoluzione della malattia aterosclerotica, ma non esistono tuttora evidenze cliniche della reale utilità di questi farmaci nel trattamento delle arteriopatie periferiche.

ANTIAGGREGANTI PIASTRINICI

L'efficacia degli antiaggreganti piastrinici nella profilassi di nuovi eventi aterotrombotici a livello cardiaco, cerebrovascolare e periferico è stata ampiamente dimostrata mediante numerosi trial clinici e metanalisi.

In questa categoria il farmaco di riferimento rimane l'acido acetilsalicilico (aspirina).

I vantaggi nell'utilizzo di questa molecola sono: l'efficacia farmacologico-clinica, l'economicità, il ridotto rischio emorragico e l'elevata compliance. Problemi possono derivare da allergie nei confronti dell'acido acetilsalicilico oltre che dall'insorgenza di effetti collaterali a livello gastrico. L'aspirina modifica il bilancio della ciclossigenasi inibendo la produzione di trombossano piastrinico. Tuttavia, a dosaggi elevati, per gli stessi meccanismi provoca un'inibizione della produzione di prostaciclina (PGI₂) da parte dell'endotelio vasale. È stato pertanto proposto l'uso di un basso dosaggio di aspirina (compreso tra 50 e 325 mg a seconda degli Autori) che inibisca la sola trombossano-sintetasi piastrinica, senza alterare la prostaciclina-sintetasi endoteliale.

Un altro farmaco diffusamente impiegato è la ticlopidina (Tiklid) al dosaggio di 1 cp da 250 mg × 2/die. La ticlopidina agisce inibendo l'aggregazione piastrinica indotta dall'ADP.

Tuttavia, l'impiego di ticlopidina può essere disturbato dalla comparsa di diversi effetti collaterali, quali mielodepressione e successiva leucopenia, diarrea, rash cutanei ed emorragie. La soppressione midollare è una complicanza grave, poiché non tutti i casi sono reversibili. Per tale motivo, il trattamento con ticlopidina richiede un monitoraggio attento e continuo dell'emocromo e della formula leucocitaria per almeno 3 mesi. I vantaggi della ticlopidina nei confronti dell'aspirina continuano a essere dibattuti. La mancanza di una chiara evidenza clinica del-

la superiorità della ticlopidina rispetto all'aspirina, associata ai costi più elevati, alla maggior frequenza di effetti collaterali e alla necessità di eseguire frequenti controlli ematologici, deve far considerare l'aspirina come la terapia di prima scelta. L'uso della ticlopidina è consigliabile nei pazienti con intolleranza all'aspirina o scarsa efficacia della stessa. La necessità di farmaci con efficacia superiore all'aspirina, ma con effetti collaterali minori della ticlopidina, ha portato alla sintesi di nuove molecole con proprietà antiaggregante come ad esempio il clopidogrel, che è un derivato della ticlopidina, di cui non sembra condire la potenziale tossicità midollare.

Tra gli altri farmaci antiaggreganti più utilizzati vanno ricordati il dipiridamolo (Persantin), l'ibuprofene (Ibustrin) e la picotamide (Plactidil).

In generale, per quanto concerne il campo delle arteriopatie periferiche, i risultati sino a oggi sono piuttosto discordanti. Alcuni Autori hanno osservato un rallentamento dell'evoluzione della patologia aterosclerotica, mentre altri non hanno evidenziato differenze sia nella mortalità generale che nella percentuale di amputazioni. Per quanto riguarda il trattamento post-operatorio esistono dati controversi, anche se la maggior parte degli Autori è concorde nell'utilizzare gli antiaggreganti in caso di tromboendarterectomia, di bypass e di angioplastica transluminale percutanea.

ANTICOAGULANTI

I farmaci anticoagulanti vengono oggi raramente utilizzati nella terapia delle ostruzioni croniche degli arti inferiori, anche se in casi particolari la loro utilità rimane in discussione come, in particolare: 1) nella prevenzione terziaria di pazienti sottoposti a interventi di rivascolarizzazione femoro-distale per salvataggio dell'arto; 2) come profilassi delle re-trombosi nei pazienti trattati per ischemia acuta; 3) in caso di accertata condizione trombofilica. In questi pazienti è consigliabile dal momento del ricovero e/o dopo l'eventuale rivascolarizzazione, iniziare l'infusione di:

a) eparina sodica ev continua o in pompa peristaltica al dosaggio di 5000-7500 UI in 250 mL di soluzione fisiologica per 4/die;

oppure:

b) utilizzando l'eparina calcica (Calciparina) al dosaggio di 0,5 mg × 2/die sottocute. Una volta ottenuto un allungamento del tempo di tromboplastina parziale (PTT) di almeno due volte il valore controllo, potrà essere instaurata la terapia anticoagulante orale con dicumarolici (Sintrom, Coumadin) a un dosaggio tale da mantenere l'INR (*International Normalized Ratio*) a un valore compreso tra 2,5 e 3,5.

PROSTACICLINA E ANALOGHI

Dalla sperimentazione farmacologica e clinica derivano speranze per il futuro utilizzo degli analoghi stabili del-

la prostaciclina (PGI₂). Si ipotizza che nelle pareti delle arterie aterosclerotiche vi sia una carente produzione di questa sostanza con conseguente diminuzione dell'effetto antiaggregante e dell'effetto vasodilatatore, oltre che dei meno conosciuti effetti fibrinolitico e citoprotettore.

Si tratta di farmaci utilizzati solo negli stadi più avanzati della malattia aterosclerotica periferica e in regime di ospedalizzazione.

L'azione farmacologica degli analoghi stabili della prostaciclina si svolge attraverso l'inibizione dell'attivazione delle piastrine indotta dall'ADP, e quindi della trombosi, con successiva inibizione della secrezione di mediatori vasoattivi (come il trombossano e la serotonina), l'inibizione dell'attivazione leucocitaria e della loro interazione con le piastrine, dell'adesione piastrinica alla parete vascolare e della liberazione di sostanze vasoattive e/o citotossiche quali leucotrieni, enzimi proteolitici e radicali liberi dell'ossigeno, e inoltre nel mantenimento dell'integrità dell'endotelio con riduzione della sua aumentata permeabilità in condizioni di ischemia e protezione di funzioni endoteliali antitrombogeniche o fibrinolitiche, nell'azione vasodilatante che interferisce a livello delle cellule muscolari lisce con l'attività vasospastica di trombossano, serotonina, leucotrieni e angiotensina II e infine nella riduzione dell'accresciuta permeabilità venulare indotta dai mediatori dell'infiammazione (istamina, serotonina, bradichinina) e dall'ischemia.

L'effetto dell'iloprost (Endoprost f 0,100 mg) è dose-dipendente nell'ambito di dosaggi crescenti compresi tra 0,5-2 ng/kg/min, somministrati ev con pompa per infusione a velocità molto lenta (circa 6 ore) per ridurre al minimo eventuali effetti collaterali (cefalea, ipotensione, rash cutaneo), mentre la durata raccomandata del trattamento è di 21-28 giorni.

In tutti gli studi clinici sull'impiego del farmaco si evidenzia una ridotta percentuale di amputazioni maggiori, una ridotta mortalità vascolare con aumento del tasso di guarigione delle lesioni trofiche periferiche e una riduzione del dolore da ischemia.

Gli analoghi di sintesi della prostaciclina, come alprostadil o PGE₁ (Prostavasin f 20 µg infusione ev o endoarteriosa), hanno invece una vita media plasmatica molto breve in quanto circa il 65-80% viene metabolizzato al primo passaggio attraverso il circolo polmonare. L'attività farmacologica di queste molecole è simile a quella della PGI₂ di sintesi: inibizione dell'attivazione piastrinica con conseguente riduzione della reattività e dell'aggregazione piastrinica e della secrezione del contenuto dei granuli piastrinici, ridotta sintesi dei trombossani ad azione proaggregante, inibizione dell'attivazione dei neutrofili con ridotta liberazione di radicali liberi dell'ossigeno, lesivi sui tessuti, e aumento del flusso sanguigno grazie all'effetto vasodilatante che si realizza, in primo luogo, attraverso un'azione diretta sulla muscolatura vasale. L'effetto vasodilatante anche in questo caso è dose-dipendente.

Il farmaco viene somministrato ev con un dosaggio minimo di 60 mg/die e con una velocità di infusione di cir-

ca 2 ore. Anche per questo farmaco la durata raccomandata del trattamento è di almeno 20 giorni.

FIBRINOLITICI

Questa categoria di farmaci trova il suo maggior campo di impiego nelle ischemie acute, specie se utilizzati per via intra-arteriosa loco-regionale. Nelle arteriopatie obliteranti croniche, al contrario, le possibilità di successo sono molto ridotte a causa dell'età dei trombi e dell'avanzato grado di organizzazione, anche se sono descritte trombolisi avvenute con successo sino a 3 mesi.

ANTIDOLORIFICI

Il dolore è la componente sintomatologica che più colpisce gli arteriopatici con ischemia critica cronica. La fisiopatologia del dolore su base ischemica è complessa e insorge per stimoli generati da sostanze chimiche algogene sui nocicettori periferici, anche se spesso tale sequenza non viene seguita (come ad esempio nella polineuropatia diabetica).

A prescindere dall'indicazione chirurgica alla rivascolarizzazione (che in questi casi, come abbiamo già detto, è obbligata), è compito fondamentale del medico provvedere a un'adeguata terapia antalgica per migliorare la qualità della vita del paziente in attesa delle decisioni terapeutiche.

Generalmente la prima tappa è costituita dagli antinfiammatori non steroidei che tuttavia sono piuttosto deludenti nel mantenere sotto controllo il dolore ischemico. Inoltre, la possibile interferenza con i meccanismi di produzione delle prostaglandine ne sconsiglia in generale l'utilizzo.

Spesso il dolore è talmente intenso da richiedere l'utilizzo di farmaci stupefacenti, quali la morfina e i suoi analoghi, che ottengono generalmente un buon effetto antalgico ma, sia per l'azione inibitoria a livello cardio-respiratorio sia per i fenomeni di assuefazione, vanno considerati come farmaci da utilizzare solo in casi molto selezionati.

Possibilità alternative vengono dal controllo del dolore ischemico e della vasodilatazione con metodi di blocco dell'attività del sistema nervoso simpatico. Esistono vari metodi tra cui alcuni abbandonati da anni, come quello irreversibile per via termica (a caldo o a freddo) o poco utilizzati, come il blocco regionale simpatico con guanetidina. Più diffusa è la tecnica di blocco anestesilogico reversibile dei gangli simpatici lombari con anestetici locali (es. bupivacaina 0,50% 20 mL iniettati nel periganglio). Tale metodica risolve lo spasmo periferico vascolare, in particolare a livello cutaneo, con aumento del flusso ematico regionale e riduzione del dolore. I blocchi anestetici reversibili permettono una valutazione prognostica sull'utilità di un eventuale intervento chirurgico di simpatectomia.

Con l'anestesia peridurale si ottiene, attraverso il blocco anestetico metamero, l'interruzione funzionale delle vie afferenti nocicettive associata al blocco delle efferenze simpatiche. Questo meccanismo consente una efficace diminuzione del dolore e, in qualche misura, migliora l'irrorazione periferica, specie cutanea. È particolarmente utile nella preparazione all'intervento chirurgico per la capacità di riduzione dell'edema declive e dell'infiammazione alla gamba. Il catetere peridurale in alcuni casi selezionati può essere lasciato in sede anche per alcune settimane, come terapia domiciliare.

Una tecnica di recente introduzione è la *Spinal Cord Stimulation* (SCS) che si basa sulla teoria del 'gate control' di Melzack e Wall, che prevede un elettrodo applicato a livello dei cordoni posteriori del midollo spinale ai metameri interessati (generalmente tra T7 e L1). Il meccanismo d'azione consiste nello sfruttare i meccanismi di inibizione reciproca esistenti fra il sistema nocicettivo e quello delle altre sensibilità, associato a un lieve aumento del flusso regionale. La SCS è indicata nei pazienti con ischemia critica cronica e con lesioni parcellari, non candidati a rivascolarizzazione chirurgica per l'assenza di un circolo distale o per l'estrema perifericità delle lesioni.

INTERVENTI DI RIVASCOLARIZZAZIONE

L'enorme progresso delle tecniche chirurgiche e anestesologiche, l'introduzione di materiali sempre più sofisticati e perfezionati e il diffondersi di metodiche mini-invasive rendono oggi di normale esecuzione interventi di rivascolarizzazione arteriosa inimmaginabili fino a pochi decenni fa.

Tromboendarterectomia

Le ostruzioni da lesioni degenerative croniche aterosclerotiche possono essere corrette mediante l'asportazione del tessuto patologico. La tromboendarterectomia (TEA) consiste nella rimozione della placca ateromasica obliterante assieme agli strati interni, ammalati, della parete arteriosa. Scopo della TEA è quello di restituire la funzione dell'arteria stessa mantenendone le caratteristiche anatomico-funzionali e biologiche come la fisiologica elasticità vasale, i circoli collaterali e la resistenza alle infezioni.

Morfologicamente la struttura della parete arteriosa nella malattia aterosclerotica mostra due regioni con diverse caratteristiche: un 'core' interno con le alterazioni tipiche del processo morboso e una parte più esterna indenne da lesioni. Questa condizione particolare favorisce la creazione di un piano di clivaggio, reperito nello spessore della tunica media all'interno della membrana elastica esterna. Il reperimento del piano di clivaggio viene

inoltre agevolato dalla disposizione particolare delle cellule muscolari lisce. La presenza dei vasa vasorum nella parte più esterna della media favorisce un più rapido processo di formazione della neoendoarteria e del neoendotelio. A questo livello si evidenzia inoltre un'importante attività fibrinolitica, dovuta all'elevato contenuto di attivatori del plasminogeno. La presenza di estese calcificazioni può rendere molto difficoltosa e talora impossibile l'asportazione dello strato vasale interno. La TEA non è indicata nelle arteriopatie infiammatorie, negli aneurismi, nelle dolico-mega-arterie e nelle arterie tortuose o con inginocchiamenti.

Dal punto di vista tecnico, la TEA può essere eseguita in due modi:

1) a cielo aperto, cioè l'asportazione del materiale patologico viene effettuata sotto controllo visuale, dopo aver eseguito un'arteriotomia estesa ai limiti della lesione obliterante;

2) a cielo semicoperto, cioè praticando due arteriotomie longitudinali a monte e a valle del segmento arterioso occluso; il tratto intermedio viene disobliterato introducendo lungo il piano di clivaggio, in precedenza preparato, un particolare strumento, il 'ringstripper' ad anello di Heidelberg. L'inclinazione dell'anello sull'asta (130 gradi) consente, mediante un movimento rotatorio, lo scollamento di tutto il cilindro ateromasico tra le due arteriotomie. Queste vengono eseguite a livello delle varie biforcazioni, per controllare, ed eventualmente disostruire. È una procedura utilizzata per le ostruzioni di maggior lunghezza.

Bypass

È la metodica di rivascolarizzazione più diffusa. La funzione emodinamica del vaso viene vicariata da condotti protesici sintetici o biologici che collegano a ponte (bypass) due distretti vascolari situati prossimalmente e distalmente rispetto alla zona colpita dal processo morboso. Le zone prescelte per le anastomosi devono essere il più possibile indenni da lesioni. Il bypass può essere posizionato lungo il decorso anatomico del vaso occluso (es. bypass aorto-femorale, bypass femoro-popliteo) o può essere posizionato, per motivi di praticità o per ridurre l'invasività dell'intervento, in sede extra-anatomica (es. bypass axillo-femorale). La chirurgia protesica offre diversi vantaggi, come ad esempio un'esposizione più circoscritta delle strutture vascolari, tempi operatori più brevi e una riduzione del rischio chirurgico. Di contro, vanno contemplati alcuni svantaggi legati all'impiego di materiali sintetici come, ad esempio, l'insorgenza di infezioni, pseudoaneurismi anastomotici, trombosi.

Considerando le diverse caratteristiche ideali per la scelta del materiale protesico, che sono la compatibilità biologica, la funzione emodinamica, la permeabilità, la tromboresistenza, la resistenza alle infezioni e la maneggevolezza di impianto, le protesi possono essere distinte in due grandi gruppi: protesi sintetiche e protesi biologiche (bioprotesi).

Le protesi sintetiche sono le più impiegate dai chirurghi vascolari, soprattutto per la possibilità che offrono di sostituire i vasi di grande e medio calibro. Il loro impiego è infatti massimale per la sostituzione della funzione dei vasi addominali oppure nel distretto sovragenicolare. I materiali più recenti cercano di sfruttare al massimo l'arteriogenesi, cioè la possibilità di convertire tubi flessibili e porosi, costituiti da fibre sintetiche, in veri e propri condotti ematici mediante l'incapsulamento da parte di tessuti dell'organismo ricevente. La porosità di parete facilita l'invasione cellulare garantendo la creazione di una linea di re-endotelizzazione in particolare a livello delle anastomosi.

Nel gruppo delle protesi biologiche il condotto più usato è certamente la vena grande safena, le cui caratteristiche strutturali, biologiche ed emodinamiche la rendono il materiale di prima scelta disponibile in numerose situazioni cliniche.

Generalmente la vena viene utilizzata prevalentemente per le rivascolarizzazioni sottoinguinali femoro-poplitee o subgenicolari. Dopo essere stata prelevata dalla sua sede, viene inserita invertita nel distretto prescelto. In alternativa può essere impiantata in situ previa esecuzione di una valvulotomia, cioè asportazione delle valvole venose.

In caso di mancata disponibilità della vena safena (10-20% dei casi) possono essere utilizzate la piccola safena, le vene del braccio, le safene da donatore. Tra le protesi omologhe vanno ricordate la vena ombelicale umana (o bioprotesi di Dardik) mentre, tra le bioprotesi eterologhe, le protesi in collagene ovino. Questi ultimi tipi di materiale, per ovviare alle reazioni immunologiche dell'ospite, vengono sottoposte a complessi trattamenti chimici che ne alterano la struttura e la resistenza meccanica esponendo gli impianti a un elevato rischio di degenerazione aneurismatica protesica.

Le diverse protesi utilizzate in chirurgia vascolare sono elencate in tabella 4.51.

Tab. 4.51 **Tipi di protesi utilizzate nella chirurgia vascolare delle arteriopatie periferiche**

Protesi tessute	Dacron woven Dacron knitted Dacron velour Dacron knitted pre-trattato con albumina Dacron knitted pre-trattato con collagene
Protesi non tessute	Politetrafluoroetilene (PTFE)
Biologiche autologhe	Vena safena (grande o piccola) Vena cefalica e/o basilica Vene del sistema venoso profondo Arterie patologiche disobliterate
Biologiche omologhe	Arterie e vene da donatore Vena ombelicale umana
Biologiche eterologhe	Collagene ovino

Chirurgia endovascolare

Le tecniche chirurgiche endovascolari arteriose hanno ormai conquistato un ruolo universalmente ben definito e riconosciuto nel trattamento delle arteriopatie obliteranti periferiche croniche. L'angioplastica transluminale percutanea (PTA), lo stenting e il posizionamento di endoprotesi permettono di trattare in maniera poco invasiva lesioni altrimenti destinate alla correzione chirurgica.

Attraverso un accesso percutaneo si introducono e si trasportano lungo l'albero circolatorio, su guide radiologiche, i cateteri e gli altri materiali fino alla lesione stenotico-ostruttiva da correggere. La procedura viene così eseguita sotto il solo controllo fluoroscopico.

Con le tecniche endovascolari possono essere trattate efficacemente le lesioni stenotanti su base aterosclerotica, ma anche displasica e infiammatoria, in quasi tutti i distretti arteriosi. Le sedi preferenziali di trattamento sono le arterie iliache, femorali e, in casi particolari, anche la poplitea o le arterie tibiali.

Le possibilità di ottenere successo da una PTA (e in generale da una procedura endovascolare) sono legate a: localizzazione delle lesioni, lunghezza delle lesioni, presenza di occlusioni o calcificazioni. Ovviamente un'arteria di maggior calibro può essere trattata con maggiori probabilità di successo di un'arteria più periferica, così come una lesione breve consente di intervenire più agevolmente e con minor rischio di complicanze.

La PTA consiste nell'introduzione intra-arteriosa percutanea del catetere a palloncino. Questo viene posizionato a livello della stenosi e dilatato ad alta pressione, sino al raggiungimento del diametro prefissato. Il materiale del palloncino è molto resistente e non si lascia comprimere dalla parete vasale; l'effetto prodotto dalla dilatazione consiste in uno stiramento delle fibre elastiche e delle cellule muscolari lisce e nella frattura longitudinale delle tuniche interne ammalate. Col tempo subentra anche la riparazione fibrosa e neointimale.

Lo stenting consiste nel posizionamento secondario (ovvero dopo il verificarsi di una dissezione o in caso di risultato subottimale) o primario (posizionamento deciso a priori del risultato) di un'impalcatura metallica, in acciaio o nitinolo, che consente di stabilizzare la placca dopo la dilatazione. Gli stent possono essere espansibili su palloncino, autoespansibili o termoespansibili.

L'indicazione al loro impiego viene principalmente dalla presenza di stenosi di tipo eccentrico, irregolari nel profilo e a elevato contenuto di sali di calcio, in caso di dissezione della placca, di 'elastic recoil' della parete, dopo ricanalizzazione delle trombosi e in caso di lesioni recidive. Gli stessi stent sono tuttavia gravati da una sensibile percentuale di fallimenti a distanza per sviluppo di fenomeni di iperplasia intimale con invasione delle maglie dello stent e trombosi. È pertanto consigliabile utilizzare gli stent selettivamente e preferibilmente in sedi con vasi di ampia sezione.

Tra le possibili complicanze della chirurgia endovascolare, che comunque non superano il 3-5% e sono ri-

solubili chirurgicamente, vanno ricordati l'embolizzazione distale, la trombosi, l'emorragia e la dissezione, le emorragie e gli ematomi pulsanti in sede di accesso. Grandi possibilità sono offerte dall'impiego associato della chirurgia endovascolare alla chirurgia convenzionale. Con le due metodiche combinate si può ottenere una rivascolarizzazione ottimale in pazienti con lesioni multidistrettuali.

Tecniche anestesologiche e chirurgiche di rivascolarizzazione indiretta

L'analgesia peridurale consente di ottenere una sensibile diminuzione del dolore e, in misura minore, di migliorare l'irrorazione periferica, soprattutto del circolo cutaneo, attraverso il blocco anestetico metamero con l'interruzione funzionale delle vie afferenti nocicettive associate al blocco delle efferenze simpatiche. È particolarmente utile nel periodo strettamente pre-operatorio in quanto riduce l'edema da stasi e da flogosi delle estremità.

La possibilità di disporre oggi di pompe elastomeriche (cioè a rilascio graduale e programmabile dell'anestetico) sta portando anche alla diffusione dei cateterismi selettivi dei nervi periferici.

La simpaticectomia lombare si basa sul concetto di denervazione simpatica come terapia delle malattie obliteranti delle arterie. Introdotta all'inizio del Novecento, è stata per molto tempo l'unica alternativa all'amputazione. Lo sviluppo della chirurgia ricostruttiva ha in seguito ridotto di importanza il ruolo della simpaticectomia. È possibile anche effettuare una simpaticectomia anestesologica reversibile mediante iniezione perigangliare di anestetici o irreversibile con fenoli. L'intervento di simpaticectomia trova ancora indicazione in situazioni cliniche molto selezionate: obliterazioni arteriose molto periferiche non curabili mediante rivascolarizzazione diretta, embolizzazione in vasi di calibro molto ridotto, piccole lesioni ischemiche cutanee, sindromi vasospastiche, causalgie o in associazione alla chirurgia arteriosa ricostruttiva. L'abolizione dell'attività vasocostrittiva comporta l'aumento del flusso periferico, soprattutto a livello cutaneo, oltre a esercitare un effetto positivo sulla tolleranza al dolore.

TERAPIA LOCALE DELLE LESIONI ISCHEMICHE

In caso di sviluppo di disturbi trofici deve essere presa in considerazione anche la gestione delle lesioni stesse. Lo sbrigliamento dei tessuti necrotici e infetti e il drenaggio delle raccolte purulente, anche minime, devono essere eseguiti rapidamente. Le ulcere ischemiche circoscritte e non infette possono venire trattate con pomate a base di polivinilpirrolidone (Betadine), enzimi proteolitici (Iruxoll, Elase) o preparati idrocolloidali (DuoDerm idrogel), mentre se la necrosi è più estesa, con segni di

infezione, è meglio ricorrere agli impacchi o ai bagni in liquido di Carrel-Dakin. Negli stadi più avanzati, come ad esempio in caso di gangrena umida, le lesioni vanno continuamente essiccate con impacchi di alcol etilico o di mercurocromo in soluzione alcolica (Neomercurocromo). In generale tutte le lesioni devono essere demarcate dal tessuto sano con applicazioni continue più volte al giorno. L'antibioticoterapia va sempre associata per via sistemica in presenza di un focolaio infettivo, meglio se sulla base di ripetuti antibiogrammi.

In caso di fallimento della gestione delle lesioni, non bisogna esitare a eseguire amputazioni di minima (dita, teste dei metatarsi), in quanto è possibile diminuire la flogosi, il dolore e l'infezione conservando comunque un valido punto d'appoggio per l'arto.

In caso di estensione delle lesioni, non dominabili con l'intervento di rivascolarizzazione, sarà necessario procedere all'amputazione dell'arto, considerando per la scelta del livello (gamba o coscia) sia criteri qualitativi (possibilità di guarigione del moncone, possibilità di protesizzazione del paziente) che quantitativi (riflesso vasomotorio al laser-Doppler, gradienti di tensione transcutanea d'ossigeno e livello delle lesioni ostruttive all'arteriografia).

QUADRI CLINICI

ISCHEMIE ACUTE

L'ischemia acuta degli arti inferiori è una delle condizioni di emergenza di più frequente riscontro nella pratica quotidiana. È una patologia grave con pesanti ripercussioni, se non trattata adeguatamente, sia sulla funzionalità dell'arto colpito che sulla sopravvivenza del paziente. In caso di ritardata diagnosi o di intempestivo trattamento è frequente lo sviluppo di un grave danno tessutale ischemico con danno muscolare massivo, conseguente dismetabolismo e potenziale ulteriore aggravamento dopo rivascolarizzazione per lo sviluppo della sindrome da rivascolarizzazione. Ovviamente la gravità del quadro di ischemia acuta dipenderà da diversi fattori quali: la durata dell'ischemia (generalmente un'ischemia protratta per più di 12 ore viene considerata irreversibile con comparsa di grave danno muscolare, neurologico e infine cutaneo), l'estensione dell'ischemia (un'ischemia che interessa bilateralmente gli arti inferiori per trombosi aortica acuta è più grave di un'ischemia periferica, ad esempio da trombosi, a livello popliteo per il minor coinvolgimento delle masse muscolari), e infine la presenza del circolo collaterale di supplenza.

Primo soccorso

In caso di sospetto diagnostico di insorgenza di ischemia acuta, il medico dovrà provvedere immediatamente a somministrare 2500-5000 UI di eparina sodica ev in bo-

lo di 12500 UI di eparina calcica sottocute per scoagulare il paziente e impedire l'estensione della trombosi e deve provvedere al trattamento del dolore acuto con antidolorifici, a proteggere l'arto ischemico da insulti termici o da traumatismi e ricoverare urgentemente il paziente presso un reparto ospedaliero specializzato per la successiva gestione del caso.

L'impostazione terapeutica successiva dipenderà prevalentemente dalla identificazione delle cause eziologiche nonché dalla gravità e dalla localizzazione dell'ischemia. Un accurato inquadramento delle condizioni metaboliche, e in particolare dell'equilibrio acido-base, del bilancio idrosalino e delle funzioni d'organo, si impone in casi di questo genere.

In caso di embolia cardiogena, dopo aver provveduto alla scoagulazione del paziente, sarà preferibile procedere a un'embolectomia chirurgica della regione ischemica, poiché il materiale embolizzato è generalmente poco sensibile al trattamento trombolitico. Solo in caso di microembolia periferica sarà preferibile un trattamento medico conservativo con eparina e vasodilatatori. Una volta identificata la causa, si dovrà quindi provvedere alla cura della patologia di base con digitale, antiaritmici o eventualmente con la cardioversione della fibrillazione atriale. In caso di valvulopatia cardiaca con embolia secondaria a vegetazioni sarà necessario anche il parere del cardiocirurgo per valutare la necessità di un trattamento sostitutivo valvolare.

Nelle trombosi di soggetti con preesistente arteriopatia periferica su base aterosclerotica, l'impostazione terapeutica dipenderà dalla localizzazione e dall'estensione della trombosi; ad esempio l'occlusione di un grosso vaso prossimale conduce preferenzialmente all'esecuzione di una trombectomia chirurgica, che permette una più rapida normalizzazione del flusso rispetto alla trombolisi. In caso invece di ischemia per trombosi di un vaso periferico, o di un pregresso intervento di rivascolarizzazione, sarà invece preferibile una trombolisi loco-regionale per visualizzare le lesioni sottostanti, causa dell'ischemia, e impostare la correzione chirurgica endovascolare o convenzionale.

Trombolisi

Il principale obiettivo della terapia trombolitica è quello di rimuovere il materiale tromboembolico causa dell'ischemia, consentendo il recupero della pervietà vascolare distrettuale. La trombolisi farmacologica consente di visualizzare, nella maggioranza dei pazienti, la presenza di lesioni sottostanti, passibili di successiva correzione chirurgica diretta o endovascolare.

Il successo della terapia trombolitica è quantificabile sulla base della riduzione del tasso di amputazione dell'arto. La probabilità di successo dipenderà dall'età della trombosi (i migliori risultati sono ottenibili con trombosi recenti, di età inferiore a 7 giorni), dall'estensione e dal coinvolgimento del circolo collaterale, nonché dalla tecnica di lisi utilizzata e dai dosaggi di farmaco impiegati.

La somministrazione sistemica del trombolitico ev è

oramai completamente abbandonata poiché la percentuale di successo era inferiore, con un tasso di complicanze maggiori, rispetto alla terapia trombolitica intra-arteriosa.

La tecnica di trombolisi attualmente preferita consiste nella somministrazione del trombolitico direttamente all'interno del materiale trombotico. Una guida angiografica viene fatta passare all'interno del trombo; successivamente, un catetere da trombolisi, dotato di particolari fenestrature sui fianchi, viene alloggiato all'interno del materiale trombotico. Quindi, si procede con l'infusione del trombolitico nel contesto del trombo. Questo permette di ottenere una maggiore concentrazione del farmaco nella regione da rivascolarizzare, a diretto contatto con il plasminogeno, consentendo allo stesso tempo una riduzione dei dosaggi totali del prodotto e delle complicanze correlate. Al contrario, l'impossibilità di posizionare un catetere all'interno del trombo può essere considerata come un elemento prognostico sfavorevole, predittivo di fallimento della trombolisi. È stato inoltre proposto l'uso di cateteri che, dotati di sistemi di occlusione a palloncino prossimale e distale, consentano al farmaco di essere rilasciato direttamente a contatto del trombo a elevate concentrazioni, con conseguente riduzione dei tempi di trombolisi.

L'infusione del trombolitico può essere: graduale (generalmente utilizzata in caso di infusione loco-regionale intra-arteriosa, dopo aver fatto avanzare progressivamente la punta del catetere all'interno dell'arteria); continua (infusione costante di un dosaggio prefissato mediante pompa di infusione); graduata (con dosaggi decrescenti, ma comunque massimali all'inizio della procedura); forzata (in caso di impiego di cateteri per spray trombolisi); farmacomeccanica (combinando all'azione farmacologica l'azione di frammentazione meccanica con cateteri).

Alternative alla trombolisi farmacologica sono la tromboaspirazione e la trombolisi meccanica. La tromboaspirazione è una tecnica che consente di aspirare con un catetere ad ampio lume (7-9 F), attraverso la creazione di un vacuum, il materiale trombotico. La tromboembolectomia meccanica consiste nel fratturare il trombo con sistemi rotanti a lama, collegati a sistemi di suzione esterni.

Il Consensus Document on Thrombolysis della European Society for Vascular Surgery ha codificato i farmaci e i dosaggi da utilizzare in caso di trombolisi. I farmaci trombolitici attualmente più utilizzati nella pratica clinica sono la streptokinasi, prodotta da colture di streptococchi β -emolitici di gruppo C, l'urochinasi, estratta dalle urine umane o da colture cellulari di rene di neonato e l'rt-PA (*recombinant tissue-type plasminogen activator*) ottenuto con tecniche di ingegneria genetica.

Dopo una iniziale esperienza con la streptokinasi, il farmaco trombolitico attualmente più utilizzato è l'urochinasi, ad esempio:

Actosolv, Persolv, Ukidan, Urochinasi
f 1 milione UI

Il regime di somministrazione a basso dosaggio (50-100000 UI/h fino alla completa lisi del trombo) è stato

progressivamente soppiantato dal regime ad alto dosaggio: 4000 UI/min per le prime 2 ore o fino alla ripresa di un flusso anterogrado, ridotte a 2000 UI/min per altre 2 ore e successivamente ridotte a 1000 UI/min fino alla completa lisi del trombo.

In alternativa all'urochinasi gli schemi di dosaggio dello rt-PA variano da 0,05 a 0,1 mg/kg/h e da 0,25 a 10 mg/h. In generale, non sono stati dimostrati benefici dall'impiego di schemi ad alto dosaggio. Attualmente, i protocolli più diffusi prevedono l'infusione di 1 mg/h o di 0,05 mg/kg/h.

Le controindicazioni all'utilizzo della terapia trombolitica sono suddivise in assolute, maggiori e minori, e sono rappresentate nella tabella 4.52.

Un atteggiamento cauto nei confronti della trombolisi deve comunque essere assunto in tutte quelle situazioni in cui un approccio chirurgico può consentire di ottenere il successo clinico in un periodo di tempo più breve (ad esempio, presenza di grossi emboli prossimali).

Terapia anticoagulante

L'indicazione all'instaurazione di un trattamento anticoagulante con eparina, oltre che come terapia di primo soccorso, trova spazio preferenziale in trombosi di arterie distali o in caso di ischemia subacuta per impedire l'estensione della trombosi di base e preservare la circolazione collaterale. I dosaggi consigliati sono generalmente di 20-30 000 UI/die in pompa infusionale con monitoraggio della coagulazione.

Vasodilatatori, emoreologici, prostanoïdi e simpaticolisi farmacologica

L'indicazione è limitata a quelle forme di ischemia subacuta compensate dallo sviluppo di un circolo di perfusione collaterale. Il razionale di questo trattamento medico conservativo consiste nel diminuire le resistenze periferiche e di favorire l'ulteriore evoluzione del flusso vicariante.

Tab. 4.52 Controindicazioni assolute, maggiori e minori alla trombolisi

Assolute

Accidente cerebrovascolare (compresi TIA entro 2 mesi)
Diateasi emorragica attiva
Emorragia gastrointestinale recente (entro 10 giorni)
Recente intervento neurochirurgico (entro 3 mesi)
Trauma intracranico (entro 3 mesi)

Maggiori

Rianimazione cardiovascolare (entro 10 giorni)
Trauma o intervento chirurgico maggiore (entro 10 giorni)
Ipertensione sistolica > 180 mmHg o diastolica > 110 mmHg
Puntura di vasi non comprimibili
Tumore intracranico
Recente chirurgia oculistica

Minori

Insufficienza epatica (con coagulopatia)
Endocardite batterica
Gravidanza
Retinopatia diabetica emorragica

Terapia chirurgica

Consiste sostanzialmente nella esposizione dell'arteria a monte o a valle dell'ostruzione, nella sua apertura e nell'inserimento di un catetere a palloncino di Fogarty per tromboembolectomia. Il palloncino consente di asportare meccanicamente il trombo, con un trauma relativamente ridotto a livello endoarterioso.

La procedura può essere eseguita in anestesia locale, spinale o generale (a seconda delle condizioni del paziente). La procedura deve essere comunque accompagnata dall'esecuzione di un'arteriografia intraoperatoria per verificare la completa rimozione del trombo-embolo e visualizzare eventuali cause di trombosi (placche, flap intimali ecc.). L'intervento chirurgico di tromboembolectomia può anche essere associato alla trombolisi farmacologica o alla trombosuzione.

ANEURISMI AORTICI

La spontanea tendenza degli aneurismi dell'aorta addominale (AAA) a evolvere verso la rottura, e l'elevato indice di mortalità rilevabile nella chirurgia in urgenza rispetto alla chirurgia in elezione, obbligano a considerare la correzione chirurgica come l'unica opzione terapeutica disponibile.

Studi autoptici e clinici hanno dimostrato la relazione esistente tra il rischio di rottura e il progressivo aumento del diametro anche in AAA di dimensioni molto piccole (inferiori ai 4 cm di diametro). Più recentemente diverse considerazioni epidemiologiche, cliniche e di economia sanitaria hanno riaperto il dibattito sulle corrette indicazioni alla chirurgia in elezione degli AAA.

Indicazioni alla terapia chirurgica

Considerando come oramai consolidata e universalmente accettata l'indicazione alla chirurgia in elezione degli AAA con diametro uguale o maggiore a 5,5 cm, la discussione verte sulla chirurgia dei cosiddetti AAA piccoli e molto piccoli (con diametro rispettivamente inferiore a 5 e 4 cm).

I fattori di un atteggiamento di 'watchful waiting' adducono, quali elementi di discussione a favore, diverse considerazioni come l'osservazione della naturale espansione del diametro aortico con l'aumentare dell'età, la necessità di relazionare i diametri aortici all'habitus del paziente e il modesto rischio di espansione/rottura dei piccoli aneurismi.

I dati pubblicati dall'UK Small Aneurysm Trial, condotto nel 1998 in Gran Bretagna su pazienti randomizzati per il trattamento chirurgico in elezione o per l'inserimento in un protocollo di sorveglianza ecografica fino al raggiungimento di un diametro dell'AAA di 5,5 cm o a una rapida crescita del diametro aortico, hanno dimostrato che non si è verificata, a 6 anni, una differenza statisticamente significativa della mortalità tra i due gruppi.

La chirurgia preventiva dei piccoli aneurismi non sembra inoltre modificare le aspettative di vita dei pazienti

esponendoli solo a un'umentata incidenza di complicanze peri- e post-operatorie letali o quanto meno invalidanti.

Anche valutazioni di ordine economico sembrano invitare a un ripensamento sull'allargamento delle indicazioni operatorie. È stato calcolato che negli USA, se dovesse essere sommata alla programmazione di spesa l'assistenza di tutti i piccoli AAA stimati come attualmente presenti nella popolazione, l'aumento dei costi sarebbe economicamente intollerabile. Lo stesso UK Small Aneurysm Trial ha dimostrato che i costi globali per il Servizio Sanitario Nazionale britannico sono risultati superiori di circa il 20% nel gruppo sottoposto a chirurgia preventiva dei piccoli AAA rispetto a quelli del gruppo sottoposto al monitoraggio ecografico.

In opposizione, i sostenitori della chirurgia dei piccoli aneurismi sostengono che il rischio di rottura, sebbene sia limitato, è pur sempre presente e che l'evoluzione clinica degli AAA di piccole dimensioni va comunque verso l'intervento; circa il 48% dei pazienti sottoposti a sorveglianza viene sottoposto a intervento chirurgico entro 5 anni. Si sostiene inoltre che la chirurgia preventiva consente di operare il paziente in condizioni generali migliori.

Fattori favorenti l'espansione

Un problema ancora dibattuto è la determinazione dei precisi fattori correlati a un rischio aumentato di rottura. Sono stati identificati diversi fattori favorenti l'espansione, come ad esempio la morfologia fusiforme dell'AAA stesso, la presenza del trombo parietale e il suo spessore nonché la presenza o meno di calcificazioni parietali. I risultati ottenuti, simulando l'assenza di un trombo organizzato, mostrano valori di stress parietali massimali in caso di parete aortica aneurismatica. La presenza di placche aterosclerotiche calcifiche causa un incremento significativo dello stress di parete, con un aumento del rischio di rottura fino al 200%. Un ulteriore fattore, correlato all'espansione dei piccoli aneurismi aortici addominali, è dato dalla presenza di bleb o blister, estroflessioni localizzate all'interno della parete aortica, osservabili preoperatoriamente con la tomografia computerizzata (TC). La rottura imminente, definita come una discontinuità di parete con solo il trombo integro, è risultata significativamente più elevata nei pazienti con blister che in quelli senza. Non sono invece risultati significativi lo spessore della parete e lo spessore del trombo.

Tra gli altri potenziali fattori di rischio di espansione indagati dai diversi Autori, sono risultati statisticamente significativi la pressione diastolica, la coesistenza di bronchite cronica, l'associazione di arteriopatia periferica, l'età avanzata, una condizione di grave cardiopatia associata, pregressi stroke in anamnesi e il fumo di sigaretta.

Risulta quindi evidente che la misurazione del diametro non può essere utilizzata come unico fattore predittivo di rottura e che l'indicazione all'intervento chirurgico negli aneurismi di piccole dimensioni richiede l'introduzione di altri metodi di sorveglianza.

Monitoraggio

Per il monitoraggio clinico ed ecografico dei piccoli AAA sono stati proposti diversi valori quali, ad esempio, una ratio > 2 ottenuta dal rapporto tra il diametro dell'AAA e quello dell'aorta soprarenale, una ratio > 1 nel rapporto tra il diametro dell'AAA e il diametro trasverso della terza vertebra lombare oppure criteri volumetrici, quali i rapporti tra il volume dell'aneurisma (AV) e il volume del trombo (TV) con ratio $TV/AV > 0,45$.

Un altro metodo per valutare l'espansione degli AAA è quello di prevedere la crescita di ogni singolo AAA in base ai tassi di espansione calcolati matematicamente. I dati indicano che il rischio di rottura non è solo correlato alle dimensioni finali, ma anche alla variazione relativa delle dimensioni dell'aneurisma. È possibile costruire così un diagramma, basato sugli anni di follow-up e le percentuali di crescita dell'AAA, visualizzando le situazioni ad alto rischio di espansione/rottura di ogni singolo paziente personalizzando l'indicazione chirurgica.

Sebbene questi studi non siano sempre facilmente applicabili nella realtà clinica quotidiana, è interessante notare come la crescita di un AAA sia un evento complesso, regolato da molti fattori e con percorsi differenziati in ogni singolo individuo. Una standardizzazione dei comportamenti chirurgici, basata solo sui diametri dell'AAA, non sembra oggi poter più costituire il criterio cardine di indicazione operatoria.

Restano comunque di riferimento le linee-guida poste da Hollier a nome della Society of Vascular Surgery/North American Society of Cardiovascular Surgery, dove per gli interventi in elezione vengono posti come limiti la presenza di AAA con diametro > 4 cm o con un rapporto tra diametro aortico e quello dell'aorta soprarenale > 2 .

Controindicazioni relative al trattamento chirurgico risultano essere una aspettanza di vita inferiore ai 2 anni per altre patologie intercorrenti, una scarsa qualità di vita (pazienti allettati, dementi o bisognosi di cure infermieristiche continuative in regime di lungodegenza) o gravi patologie associate. Vengono inoltre poste nel rapporto delle controindicazioni relative anche alla chirurgia dei piccoli aneurismi (< 5 cm) in relazione a: recente infarto miocardico (< 6 mesi), scompenso cardiaco congestizio non trattabile, grave angina pectoris, grave insufficienza renale, decadute funzioni mentali o 'grandi anziani'.

Lo sviluppo di linee-guida per il trattamento degli AAA potrebbe certamente consentire di standardizzare le più corrette indicazioni, riducendo lo spazio ai personalismi o ad atteggiamenti precipitosi. Un maggiore controllo consentirebbe inoltre, come già ampiamente dimostrato nei più recenti trial, un sostanziale risparmio di risorse economiche con una contrazione sensibile della spesa sanitaria per questa patologia che rimane tuttora una delle più importanti cause di intervento chirurgico e di mortalità negli ultrasessantenni.

Terapia chirurgica

Il trattamento chirurgico convenzionale consiste, secondo una metodica ormai consolidata, in un accesso trans-laparotomico con dislocamento dei visceri, apertura del retroperitoneo e successiva endoaneurismectomia aortica con impianto di un innesto aorto-aortico, -bisiatico o -bifemorale a seconda dell'estensione della patologia aneurismatica. La mortalità attuale dell'intervento di endoaneurismectomia è stimata attorno al 2-3% circa.

Terapia chirurgica endovascolare

Nuove prospettive per il trattamento preventivo dei piccoli AAA potrebbero venire in futuro dall'ampia diffusione del trattamento endovascolare mediante posizionamento di endoprotesi già praticato con successo in gruppi circoscritti di pazienti. Sebbene l'attuale indicazione al trattamento endovascolare sia strettamente correlata all'esistenza di una morfologia dell'aneurisma favorevole e riscontrabile solo in un 25-35% di tutti gli AAA, il riscontro di validi risultati, ottenuti su ampie casistiche cliniche con un successo terapeutico consolidato nel tempo, potrebbe modificare sensibilmente le indicazioni al trattamento anche nei piccoli AAA. Gli AAA nelle fasi iniziali presentano infatti colletti lunghi e rettilinei, in assenza di calcificazioni parietali, tortuosità o angolazioni che sono invece frequentemente riscontrabili negli AAA di maggiori dimensioni. Pertanto, un trattamento endovascolare di tipo preventivo potrebbe essere praticato su AAA morfologicamente favorevoli allo scopo di bloccare le successive fasi di spontanea evoluzione. Il trattamento endovascolare, tuttavia, appare tuttora gravato da elevati costi dei materiali e da un follow-up nel tempo ancora limitato.

ARTERIOPATIA CAROTIDEA

All'interno della dizione di 'malattia cerebrovascolare' vengono considerate entità nosologiche estremamente differenti ma accomunate dal coinvolgimento dei vasi cerebrali nella loro patogenesi. Tra le varie patologie vanno ricordate pertanto: le tromboembolie cerebrali da arteriopatia carotidea, le embolie cerebrali di origine cardiaca (fibrillazione atriale, infarti miocardici con trombo murale ecc.), le rotture di aneurismi cerebrali o altre cause di emorragia intracerebrale (es. malformazioni arterovenose, stroke ipertensivo), le arteriti, le tromboflebiti cerebrali, le malattie ematiche trombofiliche, i traumi carotidei, le gravi sindromi ipotensive, gli aneurismi disseccanti aortici, le displasie fibromuscolari e altre condizioni più rare.

Tra queste rivestono una particolare importanza le tromboembolie da arteriopatia carotidea. Si stima che siano la prima causa di danno vascolare cerebrale, con una frequenza stimata nelle varie casistiche tra il 65 e l'80%. La gamma delle manifestazioni cliniche va dall'assoluta asintomaticità agli attacchi ischemici transitori (TIA) o

ripetuti (RIND) fino ad arrivare al franco stroke cerebrale. Da un punto di vista epidemiologico è elevata l'associazione tra la patologia carotidea e i fattori di rischio per le malattie cardiovascolari quali ad esempio l'ipertensione, il fumo, l'iperlipemia, il diabete, la cardiopatia ischemica ecc.

Un'altra peculiarità dell'arteriopatia carotidea è costituita dalla facilità di diagnosi, grazie all'ausilio di metodiche diagnostiche non invasive a larga diffusione e relativamente a basso costo come l'ecocolor-Doppler che consente di visualizzare e determinare il grado di stenosi permettendo anche un follow-up seriato nel tempo. Determinare correttamente il grado di stenosi consente anche di indirizzare il paziente verso il trattamento chirurgico oppure verso la terapia medica conservativa, mantenendo comunque una stretta sorveglianza per monitorare l'evoluzione della patologia.

Controllo dei fattori di rischio

Poiché l'aterosclerosi è di gran lunga la principale causa eziologica di arteriopatia carotidea, in prima istanza è d'obbligo limitarne i fattori di rischio.

Diversi studi hanno analizzato prospetticamente le correlazioni tra evoluzione della patologia e presenza di ipertensione, tabagismo, iperlipemia, abuso di alcol o terapie estrogeniche in menopausa.

L'ipertensione appare come il più importante, determinante e al tempo stesso più dominabile fattore di rischio per l'evoluzione dell'arteriopatia carotidea. L'aumento della pressione sistolica e/o diastolica, evento comune nell'anziano, eleva considerevolmente il rischio di stroke. La metanalisi di diversi trial randomizzati ha dimostrato che, riducendo di soli 6 mmHg la pressione diastolica, parallelamente si riduce del 42% l'incidenza di stroke. Anche la riduzione isolata della pressione sistolica nella popolazione ultrasessantenne riduce l'incidenza di stroke del 36%, senza che si verifichi la comparsa di effetti collaterali indesiderati quali demenza senile o depressione.

Il controllo dell'ipertensione riveste anche un ruolo fondamentale nella prevenzione terziaria, cioè post-endoarteriectomia carotidea, nel controllo delle restenosi.

Il fumo di sigaretta incrementa il rischio di stroke con un valore relativo compreso tra 1,5-2,2. Il rischio di stroke è anche direttamente correlato al numero di sigarette fumate, mentre la cessazione del tabagismo ne riduce prontamente l'insorgenza. Il fumo di sigaretta viene anche considerato un importante fattore per lo sviluppo di restenosi. Pertanto, la correzione del vizio è altamente raccomandabile nei pazienti con patologia carotidea.

L'aumento dei lipidi ematici non è invece altrettanto chiaramente correlabile all'incremento dell'incidenza di stroke. Nessun trial con farmaci ipolipemizzanti né alcuna metanalisi hanno dimostrato effetti benefici in termini di riduzione dello stroke. Recentemente lo Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) ha riportato una riduzione del 30% degli stroke mortali e non in pazienti

in trattamento con simvastatina. Sono invece diversi gli studi che hanno dimostrato, mediante il monitoraggio ultrasonografico delle placche ateromasiche, un effetto rallentante l'evoluzione dell'aterosclerosi da parte delle diverse statine disponibili. L'orientamento è quindi pertanto favorevole all'impiego dei farmaci ipolipemizzanti, in quanto è ipotizzabile in linea generale un effetto protettivo contro l'insorgenza di patologie cerebrovascolari.

Il consumo di alcol è correlato in maniera complessa all'incidenza di stroke. Se è vero che una moderata assunzione di alcol eleva il colesterolo HDL riducendo il rischio di cardiopatia ischemica, un consumo abbondante si associa generalmente a forte tabagismo. Pertanto, alcuni ipotizzabili effetti benefici vengono annullati aumentando invece il rischio di stroke. È quindi consigliabile ridurre o abolire l'assunzione di alcolici.

Anche l'associazione tra patologie cerebrovascolari e impiego di terapia sostitutiva estrogenica post-menopausa è ancora da definire chiaramente. Gli studi più recenti riportano comunque un tendenziale beneficio da parte della terapia ormonale sostitutiva.

Terapia medica

La terapia antiaggregante piastrinica ha dimostrato sia in diversi trial clinici che nelle metanalisi la validità del suo ruolo protettivo nel ridurre il rischio di stroke e di altri eventi vascolari nei pazienti a rischio tromboemboligeno.

L'*Antiplatelet Trialist Collaboration* (ATC) ha riportato una riduzione del 23% del rischio di insorgenza di stroke non mortali rispetto al trattamento con placebo in un gruppo di pazienti sintomatici per TIA. L'effetto benefico della terapia antiaggregante si è tradotto anche con una riduzione del 22% di eventi vascolari generali quali ad esempio stroke non fatali, infarti miocardici non fatali e decessi per cause vascolari.

Rimane aperto anche a livello di patologie cerebrovascolari il dibattito sul dosaggio ottimale di acido acetilsalicilico (ASA) da assumere. Allo stato attuale non esistono prove evidenti della superiorità di un dosaggio rispetto a un altro. Il range di dosaggi proposti nei diversi trial varia da 30 fino a 1300 mg. Considerando gli importanti effetti collaterali dell'assunzione cronica di ASA, è comunque consigliabile far assumere al paziente il minor dosaggio efficace possibile. A questo proposito un Consensus dell'*American Heart Association* (AHA) sulla terapia dei TIA raccomanda l'assunzione di 325 mg/die di ASA come terapia per la prevenzione dello stroke.

La ticlopidina in alcuni studi randomizzati si è dimostrata più efficace del placebo e dell'ASA nella prevenzione secondaria dell'ictus ischemico. Nel *Canadian American Ticlopidine Study* (CATS) la ticlopidina ha ridotto del 30% il rischio di eventi combinati quali ictus, infarto miocardico e morte da cause vascolari. Nel *Ticlopidine Aspirin Stroke Study* (TASS) la ticlopidina confrontata con l'ASA a un dosaggio di 1300 mg ha portato a una riduzione del 12% del rischio relativo di ictus non fatale o

di morte da cause vascolari. I vantaggi della ticlopidina rispetto all'ASA risultano quindi tuttora controversi. In considerazione della solo lievemente superiore efficacia, della maggiore incidenza di effetti collaterali e della necessità di un continuo monitoraggio ematologico per gli effetti mielodepressivi, la prevalenza del Consensus Panel raccomanda tuttora l'ASA come terapia di primo impiego limitando la ticlopidina ai soli casi di intolleranza o allergia.

Indicazioni alla terapia chirurgica

Pazienti asintomatici. L'aterosclerosi può determinare la comparsa di lesioni stenose emodinamicamente significative della biforcazione carotidea, anche in totale assenza di sintomi e segni neurologici premonitori. In tali pazienti l'incidenza annuale di stroke è stimata tra il 2 e il 5%.

Studi prospettici randomizzati di confronto tra la terapia medica e la terapia chirurgica eseguiti negli ultimi anni hanno permesso di definire quali siano le indicazioni all'intervento chirurgico di endoarteriectomia carotidea anche nel paziente asintomatico.

L'endoarteriectomia per la malattia carotidea è un intervento a significato profilattico e il rischio potenziale insito nell'intervento, per morte o danno cerebrale, comprende anche gli obiettivi che l'operazione si propone di prevenire. La sua utilità è pertanto effettiva solo se il rischio combinato chirurgico è molto basso (inferiore al 3%). Tale valore viene ottenuto confrontando graficamente la curva che rappresenta la storia naturale dell'ictus ischemico per i pazienti trattati chirurgicamente con quella che rappresenta i pazienti trattati con terapia medica. Anche i risultati dell'unità operatoria e del singolo chirurgo dovrebbero essere resi noti al fine di individuare rimedi per i soggetti che superino i limiti di morbilità e mortalità mediante l'istituzione di pubblici registri nazionali che abbiano il compito di impartire regole.

Per l'indicazione all'intervento chirurgico si riportano alcune linee-guida dell'AHA rappresentate nelle tabelle 4.53 e 4.54.

Poiché vari studi clinici tendono oggi ad ampliare l'indicazione a gradi di stenosi sempre minori, è importante tenere sempre come punto di riferimento fondamentale la buona qualità chirurgica entro i valori stabiliti dal Consensus e dagli studi clinici.

Pazienti sintomatici. Considerando i risultati dei vari trial effettuati negli USA e in Europa nel decennio passato (ECST, NASCET e VACS), è possibile definire le corrette indicazioni all'esecuzione dell'intervento di endoarteriectomia carotidea anche nel paziente sintomatico. Condizioni necessarie affinché il trattamento chirurgico sia realmente efficace sono: una ridotta morbilità chirurgica (TIA emisferici <5%, ictus ischemico <7% e restenosi <10%) e una mortalità perioperatoria globale inferiore al 2%.

Le indicazioni sono riassunte nella tabella 4.54.

Tab. 4.53 Indicazioni alla chirurgia carotidea nei pazienti asintomatici

Indicazioni in pazienti in buone condizioni generali con un rischio globale chirurgico <3% e una speranza di vita di almeno 5 anni

Sicura: stenosi carotidea ipsilaterale maggiore o uguale al 60% di riduzione del diametro vasale con/senza ulcerazioni o terapia antiaggregante e indipendentemente dalle condizioni della carotide controlaterale

Accettabile ma non sicura: stenosi carotidea maggiore o uguale al 60% in pazienti operati simultaneamente di bypass aorto-coronarico

Dubbia: stenosi carotidea superiore al 50% con ulcerazioni indipendentemente dallo stato della carotide controlaterale

Indicazioni in pazienti in buone condizioni generali con un rischio globale chirurgico compreso tra il 3 e il 5%

Certa: nessuna

Accettabile ma non dimostrata: stenosi carotidea omolaterale maggiore o uguale al 75% con stenosi della carotide controlaterale compresa tra il 75 e il 100%

Dubbia: stenosi omolaterale superiore o uguale al 75% con/senza ulcerazioni indipendentemente dallo stato della carotide controlaterale; necessità di effettuare un bypass aorto-coronarico con stenosi bilaterale superiore al 70%; necessità di effettuare un bypass aorto-coronarico con stenosi unilaterale superiore al 70%

Inadeguata certa: non definita

Indicazioni in pazienti in buone condizioni generali con un rischio globale chirurgico compreso tra il 5 e il 10%

Certa: nessuna

Accettabile ma non dimostrata: nessuna

Dubbia: necessità di effettuare un bypass aorto-coronarico con stenosi bilaterale superiore al 70%; necessità di effettuare un bypass aorto-coronarico con stenosi unilaterale superiore al 70%

Inadeguata certa: stenosi omolaterale superiore o uguale al 75% con/senza ulcerazioni indipendentemente dallo stato della carotide controlaterale; stenosi inferiore o uguale al 50% con o senza ulcerazione e indipendentemente dalle condizioni della carotide controlaterale

Tecniche anestesiológicas e protezione cerebrale

Il momento critico è rappresentato dal clampaggio che può determinare ischemia con conseguente danno cerebrale, per riduzione critica del flusso cerebrale nei pazienti senza adeguato circolo collaterale o con riserva emodinamica cerebrale ridotta.

La migliore protezione in questi pazienti è rappresentata dall'impiego dello shunt endoluminale temporaneo. Tuttavia, poiché il suo utilizzo comporta la presenza di un ostacolo sul campo operatorio e non è esente da rischi (dissezione di placca all'introduzione, embolizzazioni, trombosi dello shunt, difficoltà di introduzione ecc.), è preferibile utilizzarlo selettivamente soltanto nei pazienti con segni di sofferenza cerebrale al momento del clampaggio.

Se l'intervento viene condotto in anestesia generale, è necessario monitorare direttamente il paziente al momento del clampaggio con l'elettroencefalogramma o con

Tab. 4.54 Indicazioni alla chirurgia carotidea nei pazienti sintomatici

Certa

TIA emisferico omolaterale e stenosi $\geq 70\%$ oppure $\geq 50\%$ con placca ulcerata

Pregresso ictus emisferico omolaterale di grado lieve con stenosi $\geq 70\%$ o $\geq 50\%$ con ampia ulcerazione

Pregresso ictus omolaterale di grado moderato con stenosi $\geq 70\%$ e occlusione controlaterale

Stroke-in-evolution o 'crescendo TIA' con stenosi $\geq 70\%$ con o senza trombo endoluminale

Accettabile ma non sicura

'Crescendo TIA' o 'TIA ricorrenti' con stenosi 50-69% con o senza ulcerazioni

'Crescendo TIA' o 'TIA ricorrenti' con associata trombosi carotidea acuta omolaterale

Non appropriata o controversa

'Crescendo TIA' con stenosi 30-69% con o senza ulcerazione
Pregresso ictus lieve con stenosi 30-69% con o senza ulcerazione

Sintomi emisferici globali con stenosi $\geq 70\%$ e insufficienza vertebro-basilar non operabile

i potenziali evocati somatosensoriali (PESS) oppure, indirettamente, con la stump pressure, lo studio dei flussi cerebrali regionali con Xe 133, la misura della saturazione in ossigeno del sangue giugulare o il monitoraggio continuo dell'O₂ congiuntivale. Nessuna di queste metodiche consente però di riconoscere con precisione i pazienti che realmente beneficiano del posizionamento dello shunt obbligando l'operatore al suo inserimento routinario.

La chirurgia carotidea, condotta in anestesia locale o loco-regionale, consente invece di monitorare la funzione cerebrale valutando il reale stato di coscienza del paziente attraverso la sua capacità di rispondere a domande e di effettuare movimenti con l'arto superiore opposto al lato malato.

L'insorgenza dell'ischemia da clampaggio, che si instaura infatti nell'arco di 45 minuti dall'occlusione dei vasi e si risolve entro 3 minuti dal ripristino del flusso, permette di riconoscere e selezionare i pazienti da sottoporre al posizionamento dello shunt temporaneo.

L'impiego di altre tecniche di protezione cerebrale – come l'ipertensione controllata, la somministrazione di barbiturici, l'ipotermia – è giustificabile solo in casi particolari di interventi combinati di cardiocirurgia in anestesia generale.

Terapia chirurgica

L'endoarteriectomia mediante arteriotomia longitudinale è la tecnica maggiormente utilizzata nella chirurgia carotidea. Con un'incisione lungo il bordo anteriore del muscolo sternocleidomastoideo viene isolata la biforcazione carotidea. Viene eseguita un'arteriotomia longitudinale sulla carotide comune estesa verso l'interna sino oltre il termine visibile della placca. L'endoarteriectomia viene eseguita nel piano esterno della media, proseguendo la

dissezione verso l'alto sino al termine della placca. L'arteriotomia viene chiusa con sutura diretta o con patch.

Un intervento alternativo di endoarteriectomia è rappresentato dalla tecnica di eversione, di cui quella secondo Vanmaele è la più diffusa. È caratterizzata dalla sezione della carotide interna alla sua origine e dal suo successivo reimpianto sulla carotide comune dopo aver eseguito la tromboendoarteriectomia. La tecnica con eversione è preferibile in caso di elongazioni o tortuosità della carotide interna che possono essere corrette durante l'intervento.

Più rari sono i casi in cui è necessario confezionare un bypass in vena o in materiale alloplastico. Le principali indicazioni sono: la presenza di una placca estesa che coinvolga la carotide comune e che non sia accessibile per un'endoarteriectomia per eversione, lesioni combinate coinvolgenti estesamente la carotide interna o in caso di recidive post-chirurgiche.

Chirurgia endovascolare

Da alcuni anni, oltre alle tecniche chirurgiche convenzionali, viene proposta la correzione endovascolare per il trattamento delle stenosi primitive o per le restenosi.

La PTA carotidea è una tecnica potenzialmente interessante per il trattamento delle lesioni carotidiche. La PTA offre diversi vantaggi rappresentati dallo scarso traumatismo, dall'assenza di danni iatrogeni neurologici caratteristici dell'isolamento chirurgico, dal ridotto tempo di ischemia cerebrale e dalla possibilità di correggere lesioni chirurgicamente inaccessibili. La possibilità di complicanze neurologiche centrali da tromboembolia è tuttavia elevata, per cui la metodica deve essere impiegata con prudenza, in casi ben selezionati e da operatori esperti.

L'angioplastica può essere considerata sia come una semplice dilatazione con catetere a palloncino di una stenosi carotidea sia il posizionamento di un'endoprotesi (stenting). È comunque prevalente l'indicazione allo stenting primario in quanto consente di stabilizzare la placca durante la dilatazione impedendo sia l'embolizzazione dei frammenti di ateroma che la dissezione per slaminamento della placca sottoposta a dilatazione.

I vari studi multicentrici disponibili a tutt'oggi come il CAVATAS (*Carotid And Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study*) o il NACPTAR (*North American Cerebral Percutaneous Transluminal Angioplasty Register*) non hanno riportato risultati a favore dell'intervento endovascolare. Altri studi mostrano una percentuale di complicanze perioperatorie di gran lunga superiori rispetto alle tecniche convenzionali. Sono attualmente in corso tre studi randomizzati multicentrici che confrontano l'angioplastica carotidea con stenting primario alla chirurgia tradizionale, di cui uno europeo (CASCET) e due nordamericani (CASET e CREST).

Questa tecnica deve essere pertanto ancora considerata come una metodica sperimentale, la cui validità necessita ancora di verifiche su ampie casistiche randomizzate. La PTA carotidea può costituire piuttosto una valida

alternativa in casi selezionati, come ad esempio nelle restenosi, nella displasia fibromuscolare, nei 'colli ostili' (obesità, pregressi interventi, arteriopatia attinica o in caso di biforcazione molto alta), nelle dissezioni spontanee o in pazienti a rischio chirurgico molto elevato.

INSUFFICIENZA VENOSA

Sotto la generica definizione di 'insufficienza venosa' il medico affronta quotidianamente un quadro eterogeneo di patologie, estremamente differenziato sia dal punto di vista clinico-sintomatologico che dal punto di vista delle potenzialità evolutive. Ogni condizione ha proprie e specifiche indicazioni terapeutiche che devono essere impostate in maniera specifica e mirata. L'ampia gamma di patologie spazia dalla semplice insufficienza venosa cronica da stasi alle vene varicose, fino ad arrivare alle trombosi venose profonde o alle sequele croniche della sindrome post-flebitica. È quindi opportuna una diagnosi precisa e accurata della patologia flebologica in atto prima di intraprendere iniziative terapeutiche palliative se non del tutto inutili. Una corretta impostazione terapeutica prevede inoltre che il medico conosca e utilizzi al meglio tutte le opzioni terapeutiche a sua disposizione. La scelta sarà quindi tra una impostazione di tipo conservativo, come ad esempio la terapia fisica e la terapia medico-farmacologica o la terapia sclerosante, oppure di avulsione radicale come avviene con la terapia chirurgica.

Terapia conservativa

La terapia conservativa basa le proprie fondamenta sul rispetto di alcune elementari regole igienico-profilattiche che consistono nello svolgere una moderata attività fisica al fine di favorire il ritorno venoso, di combattere il sovrappeso, di evitare lavori in ortostatismo prolungato o in ambienti caldo-umidi, oltre all'impiego di indumenti costrittivi, di fare attenzione ai traumatismi, di utilizzare scarpe con mezzo tacco e, se necessario, di utilizzare plantari ortopedici. Sarà consigliato al paziente di riposare con gli arti inferiori sollevati, di controllare la stipsi e di evitare prolungate esposizioni al sole in vacanza.

Terapia fisica

Si tratta di interventi terapeutico-preventivi utilizzati nelle forme di ritenzione idrica periferica di origine microvascolare. Vanno ricordati il drenaggio linfatico manuale, il massaggio connettivale riflessogeno, la compressione pneumatica intermittente (o pressoterapia) e l'idroterapia. Comune denominatore di tutte queste pratiche fisioterapiche è l'azione benefica svolta su tutte le strutture anatomiche regionali sottoposte al massaggio. Viene favorito lo smaltimento dei cataboliti proteici, dell'acido lattico e carbonico che vengono riversati nei collettori linfatici e nel sistema venulare. In questa maniera si otten-

gono: la stimolazione del turnover cutaneo-connettivale, il miglioramento del trofismo generale del derma e del sottocute, il miglioramento della sintomatologia (attenuazione del senso di peso e ridotta faticabilità muscolare), oltre a un miglioramento oggettivo riscontrabile con la riduzione dell'edema, della tensione cutanea e con il miglioramento dei movimenti.

Elastocompressione

Le calze a compressione graduata costituiscono il principale caposaldo della terapia conservativa nel trattamento delle patologie venose. La compressione fisica è una misura terapeutica in grado di prevenire l'evoluzione degenerativa delle vene varicose ed è indicata soprattutto nei primi stadi della malattia. Normalizza la pressione delle vene e del circolo capillare e interstiziale, aumenta il flusso di ritorno ed elimina la stasi venosa.

Stemmer nel 1980 ha definito l'elastocompressione come l'azione esercitata sulla superficie degli arti inferiori da una fasciatura o da una calza che sviluppi una contenzione sufficiente a compensare la pressione intravenosa patologica, responsabile di edemi e varici. Si intende pertanto un avvolgimento regolare, circolare e compressivo di tutto l'arto con una compressione che decresce progressivamente verso la radice della coscia e con una forza esercitata proporzionale alla legge di Laplace ($P = T/R$). La calza elastica crea pertanto una compressione in cui le forze sono centripete e si dirigono verso l'asse mediano dell'arto. Questa azione comporta la riduzione del diametro delle vene, l'aumento controllato della velocità di circolo, la riduzione dell'edema periferico, la fissazione dei trombi alla parete venosa, l'aumento dell'attività fibrinolitica ematica con un miglioramento strutturale del derma e dell'endotelio.

Il vantaggio dell'impiego delle calze elastiche rispetto alle bende consiste nell'esercizio di una forza di compressione nota e fissa sull'arto, progressivamente decrescente verso la radice della coscia, associata a una facilità di vestizione e a un minimo spessore. L'alternativa, costituita dalle bende, è invece preferibile nelle fasi acute (eczemi, ulcere) per la atramauticità e comodità di applicazione. La compressione deve comunque essere considerata un trattamento non eziologico, ma sintomatico.

La terapia prevede infatti due diversi tipi di trattamento e, di conseguenza, due categorie di calze sostanzialmente differenti: le calze da riposo o preventive e quelle terapeutiche. Le prime, nelle quali la compressione alla caviglia è sempre inferiore a 24 mmHg (alla coscia è pari al 70% di quella alla caviglia), agiscono tramite contenzione, che interessa solo i piani superficiali della gamba ed esplica una funzione di supporto sulla grande e sulla piccola safena, opponendo alla contrazione dei maggiori gruppi muscolari solo una modesta resistenza. Con le calze terapeutiche, invece, essendo dosato opportunamente il rapporto tra tessuto elastico e tessuto di contenzione, si esercita una vera e propria compressione fisica sui muscoli della gamba, e in particolare del

polpaccio, che vengono costretti così a lavorare sul circolo venoso profondo, migliorandone l'efficienza emodinamica. La compressione assicurata è pari almeno a 24 mmHg, fortemente decrescente salendo verso la coscia: alla caviglia la pressione risulta essere del 100%, al polpaccio del 70% e alla coscia del 40%.

Per quanto riguarda la gradazione delle calze elastiche, la scala in denari per le calze preventive corrisponde solo a una definizione merceologica (peso del filato per unità di lunghezza per materiali lineari), non idonea per definire le caratteristiche funzionali della calza. È stata proposta anche una suddivisione in classi per le calze terapeutiche ma, nelle diverse nazioni, la classe di contenzione corrisponde a differenti valori in mmHg (es. alla 2ª classe corrispondono 30-40 mmHg in Italia e 16-20 mmHg in Francia). La classificazione in mmHg risponde pertanto a un tentativo di creare una scala di misurazione obiettiva e riproducibile al fine di facilitare e uniformare la prescrizione. La classificazione in mmHg corrisponde in Italia alle classi di definizione riportate nella tabella 4.55.

Le indicazioni proprie all'impiego della calza elastica nelle flebopatie sono: la prevenzione e la terapia medica delle varici, la terapia delle complicanze delle varici, la prevenzione e la terapia delle trombosi venose profonde e della sindrome post-flebitica, dopo scleroterapia e in genere come mantenimento dopo la chirurgia flebologica.

Le indicazioni finalizzate alla gradazione di compressione sono riassunte in tabella 4.56.

Come controindicazioni all'uso delle calze elastiche vanno ricordate le dermo-ipodermi in fase acuta o le distrofie cutanee, gli scompensi cardiaci e casi particolari, come ad esempio oggettive difficoltà a indossare le calze e/o gravi condizioni di artrosi-osteoporosi che riducono la compliance dei pazienti.

I modelli generalmente più utilizzati per la prevenzione sono i collant o le calze alla coscia, che consentono di esercitare un'azione compressiva decrescente su tutto l'arto. Esistono inoltre i gambaletti per uomo o collant in modelli speciali per donne in gravidanza. Per aderire alla gamba in maniera efficace la calza deve avere il tallone chiuso ed essere bielastica, ossia comprimere in senso sia trasversale sia longitudinale.

Con l'uso le calze tendono a perdere elasticità per deterioramento fisico dei materiali. Il British Standard so-

Tab. 4.55 Corrispondenza tra compressione in mmHg e classi terapeutiche

Calze preventive	6-8	mmHg	40 den
	10-12	mmHg	70 den
	15-18	mmHg	140 den
	24	mmHg	280 den
Calze terapeutiche	20-30	mmHg	K 1
	30-40	mmHg	K 2
	40-50	mmHg	K 3
	> 50	mmHg	K 4

Tab. 4.56 Elastocompressione: indicazioni terapeutiche

mmHg	
6-8	Prevenzione, no varici, no edema
10-12	Prevenzione, no varici, con edema, post-chirurgia
15-18	Sostegno in tendenza alla malattia varicosa
20-30	Varicosità leggere, maternità, profilassi TVP
30-40	Varici marcate, IVC dopo guarigione ulcere, tromboflebiti superficiali, varici in gravidanza
40-50	Varici con tendenza all'edema, SPF, prevenzione ulcere recidivanti, linfedemi reversibili
> 50	Linfedema

stiene che una calza di buona qualità deve mantenere una capacità compressiva pari almeno all'85% di quella iniziale dopo 30 lavaggi. La durata media del presidio, se indossato quotidianamente, può variare da 6 mesi a 1 anno. I prezzi variano dalle 15 000 alle 40 000 lire per le calze riposanti e dalle 35 000 alle 280 000 lire (se fatte su misura) per le calze terapeutiche.

L'efficacia delle calze dipende anche dalla precisione con cui si effettuano le misure dell'arto per una corretta individuazione della taglia. Le misure vanno effettuate al mattino, prima che il paziente abbia intrapreso qualsiasi attività fisica, direttamente sulla pelle e con una tolleranza massima di 5 mm. Le ditte produttrici forniscono tabelle che definiscono un intervallo di valori, espresso in centimetri, per i singoli punti di misurazione. La taglia della calza può essere scelta entro gli intervalli in cui ricadono tutte le misurazioni ottenute. Se non esiste concordanza tra questi valori, è necessario prescrivere una calza su misura.

Terapia medica

Flebotonici. Sono i farmaci più diffusi e meglio accettati dai pazienti nel campo delle terapie flebologiche. I loro principi attivi, benché efficaci da un punto di vista farmacologico-sperimentale, hanno una fugace farmacocinetica con conseguente rapida e totale eliminazione per via fecale e urinaria.

Negli USA viene attualmente negato un ruolo attivo della terapia medica nel campo delle flebopatie ma, nei Paesi europei, questi farmaci sono ai primi posti nelle classifiche delle prescrizioni mediche, godendo quindi di piena fiducia da parte dei prescrittori.

Il farmaco ideale nella terapia delle flebopatie dovrebbe: migliorare il tono del tessuto connettivo della parete venosa; ridurre la pressione interstiziale e la viscosità ematica; migliorare l'emoreologia dei globuli rossi; favorire il drenaggio della linfa; normalizzare le parti costituenti del sistema circolatorio; esercitare un'azione depolimerizzante sulle proteine a elevato peso molecolare essudate attraverso l'endotelio.

Le indicazioni al loro impiego sono pertanto limitate agli stadi iniziali della patologia varicosa, a pazienti con quadri sintomatologici ingravescenti, in caso di predi-

sposizione familiare alla malattia varicosa o come terapia di supporto post-chirurgico.

Il trattamento viene generalmente condotto a cicli stagionali, cioè continuativamente in primavera e in estate, con periodi di sospensione nelle stagioni più fredde, oppure in continuazione nei soli periodi di riacutizzazione sintomatologica.

I principi attivi della terapia medica delle flebopatie sono: i flavonoidi, l'escina, i triterpeni, l'aminaftone, il mesoglicano, l'eparansolfato, il pentosano polisolfato, il glucosuroglicansolfato, i sulfomucopolisaccaridi e il sulodexide.

I primi sono farmaci derivati dalla fitoterapia; i principi attivi sono infatti stati tratti originariamente dalle piante come la ruta e il mirtillo (bioflavonoidi), l'ippocastano e la *Centella asiatica* (triterpeni), il *Ruscus aculeatus*, la ginkgo biloba ecc.

Esplcano la loro azione a livello dei capillari e delle vene post-capillari svolgendo un'azione sull'istangio piuttosto che sul tono della parete venosa attraverso un effetto vasoplastico sulla guaina perivascolare di proteoglicani, favorendo il ritorno venoso, riducendo la pressione idrostatica e diminuendo la permeabilità del microcircolo. Svolgono inoltre un'azione genericamente antinfiammatoria contro istamina, bradichinina, prostaglandine e leucotrieni, emoreologica di riduzione della viscosità ematica nonché epitelio-riparatrice e mucopoietica.

Tra i flavonoidi ricordiamo: la diosmina sintetica (Venosmine), la diossina/esperidina (Daflon, Arvenum), i rutosidi (Venoruton), le associazioni rutoside-escina e fosfatidilcolina (Essaven), la troxerutina (Flebil), la troxerutina/carbazocromo (Fleboside) e gli antocianosidi del mirtillo (Tegens). Sempre nella classe dei bioflavonoidi va considerata anche l'escina (Reparil), eventualmente in associazione con la fosfatidilcolina (Essaven).

I triterpeni esplicano la loro azione farmacologica attraverso un aumento della resistenza e una diminuzione della permeabilità del microcircolo, il ripristino del normale tono venoso, la stimolazione dell'attività modulatrice dello sviluppo del tessuto connettivo perivasale, oltre alla stimolazione sui processi di riparazione tissutale. Tra i triterpeni vanno ricordati l'estratto secco di ippocastano (Flebostasin Retard), l'ippocastano associato all'estratto di semi di cardo mariano e all'*Hamamelis virginiana* (Venoplant) e la frazione totale triterpenica della *Centella asiatica* (Centellase).

Anticoagulanti. Questi farmaci vengono impiegati sia in fase di profilassi (ovvero in tutte quelle condizioni in cui il rischio trombotico del paziente è aumentato) sia in fase di terapia attiva, quando la trombosi si è già verificata e si rende necessario arrestarne l'evoluzione patologica. Sono farmaci da utilizzare con cautela considerando tutte le potenziali complicanze correlate al loro impiego. La presenza di ulcera gastroduodenale attiva, le alterazioni della crasi ematica con tendenza all'emorragia, la grave ipertensione sisto-diastolica, le recenti fratture e/o i traumatismi e i pregressi ictus su base emorragica ne sconsigliano l'uso.

Eparina. L'eparina agisce da acceleratore del legame tra l'antitrombina III (AT III) e le proteasi, che hanno azione procoagulante. Si vengono così a formare complessi stabili equimolecolari inattivi. Il dosaggio dell'eparina viene espresso in Unità Internazionali (UI).

L'eparina sodica è il farmaco utilizzato più frequentemente in ambito ospedaliero per il trattamento e la profilassi delle trombosi.

L'eparina, in caso di emorragia o sovradosaggio, può essere neutralizzata mediante l'infusione di un antagonista specifico, il solfato di protamina. A 1 mg di solfato di protamina ev vengono neutralizzate 100 UI di eparina; la velocità di infusione non deve comunque superare i 5 mg/min.

Tra gli effetti collaterali correlati a una somministrazione cronica di eparina vi sono l'osteoporosi e il rischio di fratture spontanee.

Utilizzata generalmente nelle terapie croniche e a scopo profilattico, a differenza della precedente, l'eparina calcica è legata a un sale di calcio (Calciparina) per l'uso sottocutaneo. Questo sembra consentire una maggiore biodisponibilità e un assorbimento graduale lento dell'eparina calcica. La via di somministrazione è quella sottocutanea. Si differenziano dosaggi preventivi, cioè con somministrazione ogni 12 ore, o terapeutici con somministrazione ogni 8 ore.

Nella profilassi il dosaggio è generalmente di 5000 UI (0,2 mL) ogni 12 ore. In questo dosaggio non è necessario alcun monitoraggio della coagulazione del paziente.

In caso invece di dosaggio terapeutico con 12 500 UI ogni 12 o 8 ore è preferibile comunque effettuare un monitoraggio mediante esecuzione dei test della coagulazione.

Le eparine a basso peso molecolare sono più omogenee rispetto all'eparina convenzionale, avendo un peso molecolare di circa 1000-1500 con conseguente maggiore specificità di effetto. La farmacocinetica è differente, essendo la loro emivita doppia e non dose-dipendente. Inoltre, la biodisponibilità è 3-4 volte superiore a quella delle eparine tradizionali. Agiscono prevalentemente sul fattore X e non sulla trombina. Da questo ne deriva una migliorata attività specificamente antitrombotica con ridotto rischio emorragico. L'emivita è di circa 3-4 ore con una persistenza dell'attività anti-Xa per circa 18 ore.

Vengono generalmente utilizzate nella prevenzione e nel trattamento della trombosi venosa profonda. Tra le diverse eparine a basso peso molecolare ricordiamo: le nadroparine (Seleparina, Fraxiparina), le tedelparine (Fragmin) e le enoxaparine (Clexane).

Non sono ancora stati definiti i dosaggi ottimali e i corretti intervalli di somministrazione. I dosaggi attualmente proposti sono in relazione all'attività desiderata (profilattica o terapeutica) e al peso del paziente, utilizzando delle scale di dosaggio proposte dalle industrie produttrici.

Eparinoidi. Gli eparinoidi rappresentano un insieme di glucosaminoglicani estratti da parete aortica di giovani mammiferi. Tra i farmaci della categoria ricordiamo il mesoglicano (Perclar), il pentosano polisolfostere (Fibrase),

l'eparansolfato (Clarema), il sulfomucopolisaccaride (Erevan), il glucosuroglicansolfato (Angioflux), il sulodexide (Clarens). Le indicazioni terapeutiche non sono attualmente sostenute da significative evidenze cliniche.

Dicumarolici. I dicumarolici sono antagonisti della vitamina K (Coumadin). La somministrazione deve essere iniziata il 5°-7° giorno dopo l'inizio della terapia eparinica: è importante un periodo di sovrapposizione tra la terapia eparinica e quella con anticoagulanti orali, il tempo necessario affinché si raggiunga la piena attività antitrombotica di questi ultimi. L'effetto dell'eparina può essere valutato con il dosaggio dell'aPTT e quello dell'anticoagulante con il dosaggio del PT, il cui valore deve essere compreso tra 2,5 e 3,5 INR.

Sono farmaci che richiedono una particolare cautela nell'impiego. Particolare attenzione dovrà essere posta nell'associazione di questi farmaci all'impiego di ASA o di antinfiammatori non steroidei, in quanto potrebbe verificarsi un rafforzamento dell'azione anticoagulante. Altre condizioni che possono alterare sia potenziando che deprimendo la funzione farmacologia sono: insufficienza epatica, impiego di sulfamidici, diabete mellito ecc. In caso di sovradosaggio, oltre alla sospensione del farmaco, si dovrà agire con la somministrazione orale o parenterale di vitamina K.

La Consensus Conference dell'American College of Chest Physician e del National Heart, Lung and Blood Institute ha redatto delle linee-guida per quanto riguarda l'uso di anticoagulanti. I pazienti con primo episodio trombotico devono essere trattati per 12 settimane. I soggetti con secondo episodio tromboembolico devono essere trattati per un anno. I pazienti con un terzo episodio o con un fattore di rischio permanente (deficit di antitrombina III, di proteina C, di proteina S, displasminogenemia, presenza di anticorpi anticardiolipina) devono essere trattati a tempo indefinito.

Trombolitici. I farmaci anticoagulanti sono efficaci nel limitare la crescita del trombo e nel prevenire le recidive, ma sono inefficaci nel rimuovere l'ostruzione trombotica. I farmaci trombolitici (streptochinasi, urochinasi, rt-PA) sono invece in grado di ottenere una rapida lisi del trombo riducendo l'insorgenza di sequele croniche da sindrome post-trombotica. Sono tuttavia terapie piuttosto costose, associate a una serie di limitazioni di impiego per l'elevato rischio emorragico che comportano. Pertanto, la terapia trombolitica trova spazio prevalentemente nei pazienti con embolia polmonare grave o in pazienti giovani con estesa trombosi venosa profonda prossimale in assenza di rischio emorragico.

Altri farmaci. Tra gli altri farmaci proposti nella terapia delle flebopatie ricordiamo: i venocostrittori adrenergici, gli antiedemigeni, i diuretici, le vitamine, i linfotonici, gli antinfiammatori e gli antibiotici in caso di flebite. La terapia con topici in gel o pomata ha invece una valenza solamente palliativa al fine di ridurre temporaneamente la sintomatologia.

Scleroterapia

È una terapia di tipo conservativo che consente di ottenere, attraverso l'iniezione intravenosa di sostanze irritanti l'endotelio venoso, lo sviluppo di una flebite chimica controllata, tendente a evolversi verso la fibrosclerosi con conseguente esclusione dal circolo del segmento venoso trattato. È una pratica empirica, operatore-dipendente, ma che permette, se condotta da mani esperte e con corrette indicazioni, di ottenere buoni risultati terapeutici. Le principali indicazioni sono per il trattamento degli inetetismi venosi (teleangectasie, venule extrasafeniche) e delle vene ectasiche extrasafeniche. Nel trattamento delle varici dei sistemi safenici o delle vene comunicanti incontinenti i risultati sono invece più deludenti sia in termini di successo clinico che di mantenimento nel tempo del risultato. L'occlusione di condotti venosi di grossa sezione tende con il tempo alla recidiva.

Terapia chirurgica

La terapia chirurgica riveste un ruolo di primo piano in flebologia nel trattamento della sindrome varicosa. Un intervento chirurgico molto diffuso è la safenectomia, che consiste nella rimozione della vena grande safena e/o della piccola safena mediante sezione della vena stessa e di tutti i suoi collaterali a livello delle crosses safeno-femorale e/o safeno-poplitea (crossectomia), cioè la giunzione con il sistema venoso profondo e l'inserimento endovenoso di una sonda (stripper), fatta avanzare sino al punto prescelto. Dopo aver effettuato una controincisione alla gamba (stripping corto) o al malleolo (stripping lungo) per far fuoriuscire lo stripper, viene montata una testa per l'avulsione della vena mediante strappo. Si tratta di un intervento radicale, indicato in caso di presenza di varici troncolari della vena grande safena con incontinenza delle crosses. L'intervento è gravato da circa il 10% di recidive correlabili all'evoluitività della patologia varicosa e a eventuali scorrette condotte chirurgiche.

Da qualche anno è emersa la possibilità di effettuare interventi conservativi che prevedono il mantenimento in sede della vena grande safena che deve essere però deconnessa funzionalmente a livello della crosse mediante una crossectomia conservativa. La conservazione dei collaterali alla crosse e la legatura della vena safena al di sotto dell'emergenza delle vene perforanti, che vengono conservate, permettono una deframmentazione della colonna idrostatica con sviluppo di un effetto 'a sifone' da parte del sistema venoso profondo. Si tratta di interventi con indicazione limitata a condizioni di iniziale varicopatia con incontinenza della crosse. La safena viene così conservata, mantenendola disponibile per l'impiego come materiale protesico. È un intervento tuttavia non radicale che può comunque esporre allo sviluppo di recidive per l'evoluitività della patologia di base.

Tra le possibilità di intervento chirurgico sul sistema venoso superficiale ricordiamo inoltre la flebectomia secondo Müller, una tecnica alternativa alla scleroterapia

per la cura dei rami varicosi extrasafenici o da effettuare in associazione alla terapia chirurgica convenzionale come rifinitura.

In caso di sviluppo di trombosi venosa profonda (TVP) la terapia chirurgica è indicata solo nei pazienti in cui il trattamento trombolitico e/o anticoagulante è controindicato o inefficace. Viene eseguita una interruzione della vena cava inferiore mediante posizionamento di filtri cavali per via percutanea o, in corso di laparotomia, con l'applicazione di clip cavali come, ad esempio, la clip di Adam De Weese.

Per ciò che riguarda, infine, l'aggressione chirurgica diretta della trombosi iliaco-femorale le indicazioni alla tromboectomia si sono molto circoscritte nel tempo: trombosi recenti iliaco-femorali o iliaco-cavali con trombi flottanti e rischio di embolie dopo fallimento di terapia trombolitica protratta per almeno 48 ore. Controindicazione assoluta alla terapia anticoagulante sono: emorragie intracraniche, sanguinamenti gastrointestinali in atto o chirurgia maggiore recente. In urgenza, invece, le indicazioni sono: la phlegmasia caerulea dolens (trombosi massiva ischemizzante) o quadri di iniziale gangrena venosa.

Per quanto riguarda il sistema delle vene comunicanti, quando queste sono incontinenti per patologie primitive o secondarie a TVP pregressa, vanno ricordati gli interventi di legatura chirurgica aperta o endoscopica.

A livello del sistema venoso profondo sono stati proposti diversi tipi di intervento con indicazioni ristrette per il trattamento delle gravi sindromi post-ostruttive o da incontinenza valvolare profonda post-flebotica. Gli interventi prevedono la ricostruzione dei sistemi valvolari, i trapianti valvolari, le trasposizioni valvolari e i by-pass venosi.

Filtri cavali e chirurgia endovascolare. Con questo termine si intendono prevalentemente quelle procedure che consentono di posizionare filtri cavali per via percutanea di tipo permanente o temporaneo. Si tratta di device che consentono di filtrare, senza interrompere, il flusso venoso della vena cava inferiore in caso di trombosi potenzialmente emboligena o non trattabile farmacologicamente.

Le indicazioni attuali al posizionamento di un filtro cavale, in ragione delle possibili complicanze correlate al loro impiego (migrazioni, trombosi cavali complete, lacerazioni cavali ecc.), dovrebbero essere limitate a:

- embolie polmonari ricorrenti in pazienti con progressiva perdita della capacità polmonare residua e corretta impostazione della terapia anticoagulante;
- embolia polmonare in pazienti con controindicazione alla terapia anticoagulante (ulcera gastroenterica attiva, recenti interventi chirurgici maggiori, ipertensione grave non corretta farmacologicamente, diatesi emorragiche o emorragia cerebrale pregressa);
- pazienti già sottoposti a embolectomia polmonare;
- pazienti già sottoposti a tromboectomia venosa iliaco-femorale con trombi residui e/o controindicazione alla terapia anticoagulante;

- profilassi in pazienti ad alto rischio;
- documentazione clinica di trombosi venosa profonda con trombo flottante in atto in candidati a intervento chirurgico non differibile.

Controindicazioni all'impiego di filtri cavali sono costituite da: presenza di grave coagulopatia con predisposizione all'emorragia, trombosi ostruente la via di accesso disponibile o il rifiuto da parte del paziente.

Il continuo sviluppo tecnologico in questo settore ha consentito di sviluppare filtri cavali temporanei da utilizzare per brevi periodi di tempo, limitatamente al periodo di massima esposizione al rischio trombotico.

Altre tecniche endovascolari con posizionamento di stent endovenosi sono state recentemente proposte per la ricanalizzazione di segmenti venosi affetti da TVP acuta secondari a sindrome di Cockett o per il trattamento di sindromi da compressione della vena cava superiore o inferiore in soggetti neoplastici.

Indicazioni terapeutiche

Insufficienza venosa cronica. Norme igienico-profilattiche per flebopatici, terapia fisica, elastocompressione, preparati per via topica. In caso di sintomatologia ingravescente terapia flebotonica.

Teleangectasie, vene extrasafeniche. Scleroterapia, terapia chirurgica (flebectomie).

Varici. Terapia chirurgica radicale (safenectomia). Nelle forme di incontinenza della crosse safeno-femorale con varici iniziali potrebbe esserci indicazione alla chirurgia funzionale-conservativa delle varici.

Flebiti superficiali. Riposo, terapia anticoagulante con eparina calcica o eparine a basso peso molecolare, antinfiammatori, ghiaccio locale, elastocompressione. In presenza di gavoccioli trombizzati dolenti è indicata la trombectomia chirurgica. In caso di varicoflebite ascendente (al di sopra del terzo superiore di coscia) è preferibile effettuare una crossectomia preventiva per ridurre il rischio di complicanze tromboemboligene a carico del sistema venoso profondo.

Trombosi venosa profonda. La TVP e l'embolia polmonare sono patologie in cui è più economica e vantaggiosa la prevenzione piuttosto che curarne l'insorgenza e gestirne le complicanze. In particolar modo in tutti i pazienti sottoposti a interventi chirurgici maggiori sull'addome bisognerebbe mettere in atto tutte le misure preventive disponibili.

Esistono diversi approcci nella prevenzione. I mezzi fisici prevedono di far svolgere al paziente esercizi di ginnastica isometrica che favoriscano il ritorno venoso, una mobilizzazione post-operatoria rapida, l'impiego di calze elastiche anti-trombo o di bende elastiche, l'impiego di stivali a compressione pneumatica intermittente da utilizzarsi durante e dopo l'intervento chirurgico e per tutto il periodo di immobilità, l'elettrostimolazione per operatoria dei muscoli del polpaccio.

Tra i farmaci anticoagulanti a scopo preventivo ricordiamo l'impiego dell'eparina calcica con uno schema

generalmente consigliato di 5000 UI 2 ore prima dell'intervento, seguite da 2 iniezioni al giorno per 7-8 giorni, fino cioè alla completa ripresa della deambulazione da parte del malato, che deve essere favorita e sostenuta anche con l'ausilio del personale addetto alla fisioterapia. Questo tipo di prevenzione induce una riduzione del 67% dei casi di TVP e una riduzione del 40% dei casi di embolia polmonare non fatale e del 64% dei casi di embolia polmonare fatale. La recente introduzione in terapia delle eparine a basso peso molecolare ha permesso di ridurre ulteriormente la frequenza di TVP nel post-operatorio limitando ulteriormente il rischio emorragico.

Gli obiettivi del trattamento della TVP sono i seguenti: prevenire l'embolia polmonare, ridurre la morbilità legata all'evento acuto, prevenire le recidive precoci e tardive della malattia e minimizzare le complicanze post-flebitiche.

L'approccio terapeutico classico prevede la somministrazione di eparina per via venosa per 7-10 giorni (trattamento primario per il periodo in cui il trombo non è ancora adeso alla parete vasale e può estendersi), seguita dall'impiego di anticoagulanti orali per circa 3 mesi (profilassi secondaria).

I farmaci anticoagulanti impediscono l'estensione del trombo, ma non hanno efficacia trombolitica. La lisi del trombo, più o meno completa, avviene per opera del sistema fibrinolitico endogeno.

Il dosaggio pre-trattamento dell'aPTT, del PT, dell'emoglobina e la conta piastrinica sono preliminari al trattamento stesso. Si inizia con una somministrazione in bolo di 5000 UI seguita dall'infusione continua con pompa a una velocità iniziale di 20-30000 UI/24 h, aggiustando il dosaggio in base ai valori dell'aPTT (primo dosaggio 4-6 ore dopo il bolo) che deve essere mantenuto tra una volta e mezzo e due volte il valore di controllo. La conta piastrinica e l'emoglobinemia vanno effettuate ogni 2-3 giorni.

Diversi studi randomizzati hanno dimostrato che la somministrazione a dosi terapeutiche con adeguata risposta dell'aPTT di eparina calcica per via sottocutanea o con le eparine a basso peso molecolare è efficace quanto l'eparina ev nel trattamento delle TVP. È pertanto possibile un trattamento domiciliare delle TVP senza necessità di ricovero e/o monitoraggio delle funzioni coagulatorie.

Le attuali indicazioni alla terapia chirurgica si sono ormai molto ristrette a favore della terapia trombolitica e rimangono limitate alla presenza di trombi flottanti o di phlegmasia cerulea dolens. In caso di terapia anticoagulante inefficace con elevato rischio di embolia polmonare, può essere eventualmente posizionato un filtro cavale temporaneo o definitivo.

Sindrome post-flebitica. Terapia elastocompressiva, chirurgica, indicata solo in caso di gravi complicazioni secondarie a ipertensione venosa con sviluppo di ulcerazioni e/o severe dermo-ipodermi croniche o a gravi quadri a carattere prevalentemente ostruttivo.