



Trattamento conservativo dell'arteriopatia cronica ostruttiva con ILOPROST e TRAINING FISICO: valutazione dei risultati ottenuti in cinque anni da uno studio condotto su 360 pazienti



Ann. Ital. Chir., LXXIV, 4, 2003

M. Apperti, A. Masella
Con la collaborazione di:
D. Sabia, I. Verde

Seconda Università degli Studi di Napoli
Dipartimento di Scienze Anestesiologiche, Chirurgiche
e dell'Emergenza
Servizio di Emergenze Chirurgiche
Primario: Prof. Andrea Masella

Introduzione

Il trattamento dei pazienti affetti da arteriopatia cronica ostruttiva resta dal punto di vista clinico una sfida. Patologia generalmente su base aterosclerotica, è caratterizzata, sul piano epidemiologico, da una elevata prevalenza nella popolazione di oltre 50 anni e sul piano clinico, da insufficienza arteriosa agli arti inferiori, con sintomatologia ischemica ingravesciente fino all'insorgenza di dolore a riposo e ulcere/gangrena nelle fasi più avanzate. Le procedure ricostruttive e l'angioplastica rappresentano indubbiamente il trattamento di scelta, ma tali interventi sono possibili in circa il 60% dei casi e la rivascularizzazione è gravata da un'alta percentuale di insuccessi che a seconda delle casistiche varia tra il 35-55%. Per i pazienti per cui non è indicato il ricorso a procedure invasive o quando tutti gli altri approcci falliscono, la sola alternativa è l'amputazione chirurgica che si accompagna ad un'elevata mortalità e richiede un'ulteriore assistenza sia psicologica che sociale. Lo sviluppo dei derivati dell'acido arachidonico ha fornito un nuovo approccio terapeutico al problema. La terapia con prostaglandine rappresenta uno dei più recenti e interessanti sviluppi nel campo del trattamento farmacologico dell'arteriopatia periferica ostruttiva (Peripheral Arterial Occlusive Disease-P.A.O.D.). La terapia prostaglandinica costituisce il risultato di una prolungata ed accurata ricerca sui meccanismi fisiopatologici della

Abstract

CONSERVATIVE TREATMENT OF PERIPHERAL ARTERIAL OCCLUSIVE DISEASE WITH ILOPROST AND HOME EXERCISE PROGRAM. EVALUATION OF THE RESULTS OBTAINED IN 5 YEARS FROM A STUDY MADE ON 360 PATIENTS

Introduction: *The treatment of patients with Peripheral Arterial Occlusive Disease (P.A.O.D.) is, until now, a therapeutic challenge. The purpose of this study was to confirm the safety of Iloprost infusion, to estimate the results after an Home Exercise Program joined to the therapy and to identify groups of patients with P.A.O.D. that can benefit from Iloprost therapy.*

Material and Methods: *360 patients with and without diabetes, with P.A.O.D. (Peripheral Arterial Occlusive Disease) at the stage of II, III, & IV, with Buerger Syndrome, were treated with Iloprost at the maximum dosage: 2 ng/kg/min for 6 hours a day, for a minimum of 1 week and a maximum of 3 weeks with cycles of therapy every 3, 6 or 12 months. At the end of each cycle of therapy there was assigned an Home Exercise Program. Patients with symptoms of pain are observed in the study and monitored for how long the pain lasted or diminished. The clinical benefit was evaluated on the reduction of the pain and analgesics, on the improvement of the trophic lesions and on the increase of gait's distance.*

Results: *After 5 years of follow up, it was reported 12.2% of major amputations and 3.6% of deaths. Over 60% of the patients, that were at risk for amputation at the beginning of the study, were alive. The tollerability of therapy was been very acceptable.*

Conclusions: *This study, at the end of 5 years, showed that the therapeutic infusion of Iloprost associated with an intensive Home Exercise Program, can, before 12 months, show patient improvement of the gait's distance from 50 - 200%.*

Key words: *Peripheral arterial occlusive disease (P.A.O.D.), iloprost, home exercise program.*

P.A.O.D., tra cui particolare rilievo assumono le alterazioni della microcircolazione. L'intervento terapeutico con prostaglandine si caratterizza per un'azione multifattoriale che si riflette in un'elevata efficacia nel limitare o arrestare la progressione della malattia o favorirne la regressione; in alcuni casi può essere adottata come terapia

complementare ed in altri come terapia sostitutiva. Si è cominciato con l'utilizzare preparazioni intravenose di prostaglandine E1, I2, in seguito è divenuto sempre più frequente il ricorso ad un analogo sintetico della PGI2: l'Iloprost. L'efficacia terapeutica dell'Iloprost nella P.A.O.D. in un primo momento sembrava legata solo alla sua azione vasodilatatrice (con aumento del flusso ematico distale) ed alla riduzione dell'attivazione piastrinica e della deposizione delle stesse sulle lesioni aterosclerotiche, poi, invece, è stato osservato che un ruolo fondamentale viene svolto dall'attivazione della fibrinolisi e dall'azione di citoprotezione attraverso il blocco della fuoriuscita di catecolamine dalle terminazioni nervose simpatiche, la salvaguardia della funzione mitocondriale e della superossido dismutasi, la diminuzione dell'accumulo di neutrofili, la stabilizzazione delle membrane. L'obiettivo di questo lavoro è confermare l'efficacia e la tollerabilità del trattamento con Iloprost nella pratica clinica quotidiana e valutare gli effetti associati al training fisico, sia sul sintomo dolore, sia sull'incremento dell'intervallo libero da dolore; ed infine individuare sottogruppi di pazienti con P.A.O.D. che maggiormente possono beneficiare di tale schema terapeutico, tentare di stabilire uno schema minimo efficace come terapia di fondo e valutare come end-point secondario la qualità di vita dei pazienti.

Materiale e metodo

Sono stati arruolati, in cinque anni (dal Giugno 1997 al Giugno 2001), nel nostro studio, 360 pazienti affetti da PAOD.

Le caratteristiche di base dei pazienti sono mostrate nella Tab. I.

I pazienti arruolati, affetti da P.A.O.D. allo stadio II, III, IV secondo la classificazione di Leriche-Fontaine e

Tab. I – PAZIENTI ARRUOLATI NELLO STUDIO: CARATTERISTICHE CLINICHE

Numero di pazienti	360
Età media	66,3 + o - 11,8 anni
Maschi	266 (73,8%)
Femmine	94 (26,2%)
Durata media della malattia	3,8 + o - 3,5 (1-15 anni)
Stadio II di Fontane	110 (30,6%)
Stadio III di Fontane	131 (36,4%)
Stadio IV di Fontane	119 (33%)

Interventi chirurgici precedenti

– by-pass	46 (12,7%)
– trattamenti endovascolari	28 (7,8%)
	Totale: 74 (20,5%)
– amputazione	22 (6,1%)

<i>Trattamenti conservativi precedenti</i>	310 (86,1%)
--	-------------

pazienti con sindrome di Buerger, sono stati ammessi allo studio, a condizione che richiedessero un trattamento conservativo.

Sono stati esclusi da questo lavoro pazienti per i quali si riteneva indicato un intervento chirurgico ricostruttivo o di angioplastica; pazienti con infarto del miocardio o con accidenti cerebro-vascolari nei quattro mesi precedenti; con angina pectoris; malattia di Raynaud; pazienti in dialisi; pazienti con piastrinica inferiore ad $80 \times 10^3/\text{ul}$ o maggiore a $500 \times 10^3/\text{ul}$ e pazienti non in grado di dare il consenso informato. L'indicazione al trattamento conservativo è stata posta quindi in base a tre criteri:

- 1) quando l'intervento non si deve effettuare;
- 2) quando l'intervento non si può effettuare;
- 3) quando il paziente non vuole l'intervento chirurgico.

Soprattutto nel paziente anziano l'approccio deve essere ponderato sia sul piano diagnostico che terapeutico. Devono essere presi in considerazione, oltre le indicazioni e controindicazioni, anche l'aspetto medico generale, la durata della malattia e la disabilità attuale e residua. La valutazione quindi non può essere che complessiva, che tenga conto, cioè, delle caratteristiche psico-fisiche, dello stato patologico, dello stato sociale e della possibilità del paziente di gestione del proprio futuro. I pazienti sono stati trattati con la dose massima tollerata di Iloprost di 2ng/Kg/min per 6 ore di infusione al dì. La durata è andata da un minimo di 1 settimana ad un massimo di 3 settimane con cicli di terapia ogni 3, 6 o 12 mesi a seconda della risposta del paziente. La durata media del trattamento completo è stata di 14,8 + o - 7,5 giorni (Ciclo iniziale: 21 gg ± 5 gg; Cicli successivi: 10 gg ± 4 gg dopo 3-6-12 mesi); 276 pz su 360 hanno completato le tre settimane di trattamento iniziale. In 74 pazienti lo schema terapeutico è stato condizionato da motivi indipendenti dall'efficacia ed in particolar modo, in 47 (13%) per effetti indesiderati quali mal di testa, eritema e nausea, in 15 (4,1%) per eventi meno comuni quali ipertensione, dispnea ed angina ed infine in 12 pazienti (3,3%) per motivi personali. In 38 pazienti (10,6%) il trattamento è stato sospeso per motivi legati all'efficacia, in particolare, in 28 pazienti (7,8%) non è stato rilevato nessun miglioramento clinico evidente, in 10 (2,8%) per aggravamento dei sintomi clinici. Alla fine di ogni ciclo di terapia ai pazienti veniva consegnato un programma di esercizio fisico (Home Exercise Program), che doveva essere effettuato in tre sessioni quotidiane di marcia secondo il seguente schema:

<i>Settimana</i>			
I	Giorni 3-7	20 min. di marcia	3 volte/dì (h. 10, 14, 20)
II	Giorni 3-7	30 min. di marcia	“ “
III	Giorni 3-7	40 min. di marcia	“ “
IV-XX	tutti i giorni	da 25 min. fino ad esaurimento	3 volte/dì

Tutti gli effetti riportati dai pazienti sono stati accuratamente registrati.

La sicurezza del trattamento con Iloprost è stata valutata monitorando anche la pressione sanguigna e l'attività cardiaca durante l'infusione e i parametri ematologici e biochimici prima ed alla fine trattamento. Durante il trattamento non sono stati usati altri farmaci. Le terapie per patologie concomitanti sono state documentate. La valutazione della patologia occlusiva è stata effettuata attraverso l'esame clinico ed eco-color-doppler in tutti i pazienti e dall'arteriografia digitalizzata nel 50,7% dei casi.

L'incidenza dei fattori di rischio e delle malattie cardiovascolari tra i pazienti in esame è mostrata nella tabella II; con un 47% di diabetici, di cui il 5% in trattamento insulinico e il 41% in trattamento con antidiabetici orali o dietetico. Le occlusioni e le stenosi arteriose, spesso bilaterali, sono state più frequentemente localizzate a livello dell'arteria femorale e dell'arteria tibiale. 162 pazienti dei 360 (45%) erano considerati a rischio di amputazione all'inizio del lavoro. La popolazione dei pazienti diabetici e non diabetici è risultata essere omogenea per età, distribuzione, fattori di rischio, disturbi arteriosi e patologie concomitanti.

Risultati

Dei 360 pazienti arruolati 160 sono stati seguiti per un periodo di 12 mesi (90% con Home Exercise Program), 110 per 36 mesi (50% con Home Exercise Program) ed infine 90 per 60 mesi (50% con Home Exercise Program). È stato anche registrato il numero di pazienti che nei successivi 12, 36 e 60 mesi di follow up, hanno subito amputazioni minori o maggiori o sono deceduti.

I parametri scelti per valutare l'efficacia della terapia, sono stati i seguenti:

• Valutazione dell'intensità del dolore

1 assente; 2 lieve o moderato; 3 intenso; 4 costantemente presente in modo insopportabile

• Consumo di analgesici,

• Miglioramento delle lesioni trofiche (completo o clinicamente rilevante),

• Capacità di deambulazione

1. assente; 2. <50m; 3. 50m > <200m; 4. >200m; 5. illimitato

• Indice caviglia-braccio

Durante ed alla fine del trattamento è stato registrato una significativa attenuazione e riduzione del dolore. Una riduzione del consumo di analgesici è stata osservata con un andamento nel tempo simile a quello del dolore, in tutti i sottogruppi esaminati.

Il punteggio relativo alla capacità di deambulazione è aumentato significativamente alla fine del trattamento sia nei pazienti allo stadio II che III e IV.

Abbiamo potuto riclassificare alcuni pazienti in uno stato inferiore della classificazione di Leriche-Fontaine, confermato anche dal miglioramento dell'indice di Winsor a distanza di tempo dall'infusione con Iloprost. Nel gruppo di pazienti dove abbiamo associato il Programma Esercizio Fisico alla terapia con Iloprost, abbiamo notato un ulteriore miglioramento dei risultati con un aumento della distanza di marcia, dopo 12 mesi, che oscillava tra il 50 e il 200%.

Nessuna differenza statistica è stata osservata tra diabetici e non diabetici. Una completa o rilevante guarigione clinica delle lesioni trofiche è stata osservata in 36 dei 68 pazienti che inizialmente presentavano tali lesioni.

Sono state registrate 24 amputazioni maggiori (6,6%), 20 amputazioni minori (5,6%) ed 11 decessi (3%). Dieci delle amputazioni si sono verificate precocemente durante il primo mese di follow up, 12 dopo il primo anno ed il resto negli anni successivi (percentuale maggiore di amputazione nei diabetici).

Gli eventi osservati sono stati più rilevanti nel sottogruppo di pazienti allo stadio IV (13% di amputazioni maggiori, 13% di amputazioni minori e il 4% di decessi) che in quelli allo stadio III (4,3% di maggiori amputazioni, 2,2% di amputazioni minori e l'8,7% di decessi). Il risultato osservato nei pazienti che all'inizio del nostro lavoro erano a rischio di amputazione è stato il seguente:

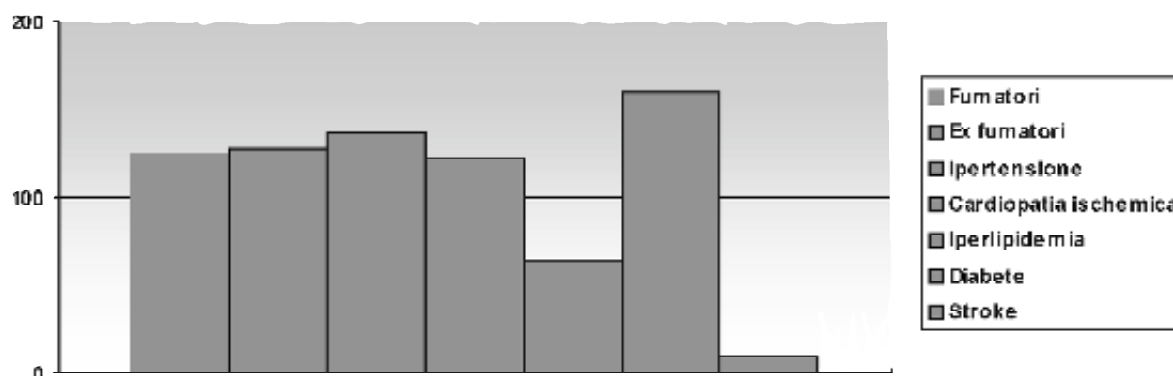
162 pazienti a rischio di amputazione all'inizio della terapia

pazienti ancora in vita e senza alcun tipo di amputazione:

- 57 degli 83 non diabetici
 - 50 dei 79 diabetici
-

Per quanto riguarda gli effetti collaterali quali cefalea, eritema e meno frequentemente nausea e vomito sono stati riferiti, durante le prime due settimane di trattamento, in misura lieve da 158 pazienti (43,8%), in misura moderata o severa da 154 pazienti (42,7%) e 48 pazienti (13,3%) non hanno lamentato alcun effetto collaterale. Continuando la terapia infusiva è stata registrata una riduzione dell'incidenza e dell'intensità di tali effetti e il 36,1% dei pazienti (130/360) alla fine del trattamento era completamente esente da qualunque tipo di effetto collaterale. Non sono stati registrati effetti diret-

Tab. II – INCIDENZA DEI FATTORI DI RISCHIO



ti del trattamento con Iloprost sui parametri ematochimici che potessero condizionare il trattamento con Iloprost, né tantomeno abbiamo riscontrato fenomeni di tachifilassi.

Discussione

Questo studio ha confermato che il trattamento con Iloprost rappresenta un importante presidio terapeutico nella cura di pazienti con P.A.O.D. di grado severo. Precedenti trials in doppio cieco hanno dimostrato un effettivo beneficio clinico dell'Iloprost nella risoluzione dei principali problemi dei pazienti con P.A.O.D. con grado severo; in accordo con tali conclusioni nel nostro studio è stato documentato un miglioramento delle condizioni cliniche di pazienti, della diminuzione del dolore, dell'aumento del percorso di marcia, anche allo stadio III e II di Leriche-Fontaine dopo trattamento infusivo con Iloprost. Nella popolazione di pazienti selezionati con P.A.O.D., tutti i sottogruppi esaminati hanno mostrato, alla fine del trattamento, una analoga risposta all'Iloprost associato al Programma Esercizio Fisico, ciò probabilmente dovuto non all'aumento della velocità di flusso ma al sinergismo d'azione nell'aumentare la perfusione tissutale attraverso l'aumento della pressione trasmurale. Nessuna differenza è stata osservata tra pazienti diabetici e non, confermando in tal modo l'effettivo potenziale terapeutico di tale trattamento conservativo. La tollerabilità è risultata essere dipendente dalla capacità dei singoli pazienti a tollerare l'Iloprost e comunque può essere considerata accettabile alla luce della gravità del disturbo trattato e del potenziale terapeutico dell'Iloprost. I principali disturbi sono dovuti agli effetti collaterali del farmaco, che, ad ogni modo, possono essere facilmente ridotti da un appropriato dosaggio individuale oppure da una modalità di infusione alternativa. Infatti da circa 10 mesi, nei pazienti da sottoporre ai

cicli terapeutici successivi, adoperiamo una pompa di infusione portatile (pompa volumetrica, elettronica - Rytmic), con la quale somministriamo una fiala di Iloprost da 0,100 mg x ml, in infusione continua x 24 ore x 5-10 gg. consecutivi. Con tale modalità di somministrazione abbiamo potuto iniziare, in alcuni pazienti selezionati, la terapia domiciliare con l'Iloprost. I risultati preliminari sono sicuramente incoraggianti anche se il follow up è troppo breve per poter esprimere un giudizio definitivo; sicuramente abbiamo ottenuto un miglioramento della qualità di vita del paziente, aumentando la sua compliance e riducendo il numero di ricoveri.

Riassunto

Il trattamento dei pazienti affetti da arteriopatia cronica ostruttiva resta dal punto di vista clinico una sfida: l'obiettivo dello studio è confermare l'affidabilità e la sicurezza del trattamento con Iloprost nella pratica clinica e valutare gli effetti del training fisico, successivo al trattamento con Iloprost, sia sulla sintomatologia dolorosa sia sull'incremento dell'intervallo libero da dolore; ed infine individuare sottogruppi di pazienti con P.A.O.D. (Peripheral Arterial Occlusive Disease) che maggiormente possono beneficiare di tale schema terapeutico. 360 pazienti, diabetici e non diabetici, con P.A.O.D. allo stadio II, III e IV e con sindrome di Buerger sono stati trattati con Iloprost alla dose massima tollerata: 2ng/Kg/min per 6 ore di infusione al dì, per un minimo di 1 settimana ad un massimo di tre settimane, con cicli di terapia ogni 3, 6 o 12 mesi a seconda della risposta del paziente. Alla fine di ogni ciclo di terapia è stato assegnato un programma di esercizio fisico (Home Exercise Program). L'efficacia clinica è stata valutata sulla base della riduzione del dolore, del consumo di analgesici, del miglioramento delle lesioni trofiche, della capacità di deambulazione. Una significativa efficacia è stata

registrata in tutti i pazienti (nessuna differenza è stata osservata tra pazienti diabetici e non-diabetici). Dopo 5 anni di follow up è stato registrato il 12,2% di amputazioni maggiori e il 3,6% di decessi. Più del 60% dei pazienti, a rischio di amputazione all'inizio del trattamento, era in vita e con un arto vitale dopo 5 anni. La tollerabilità è risultata completamente accettabile. Questo studio, infine, ha evidenziato che la terapia infusiva con Iloprost associata ad un intensivo programma di esercizio fisico può portare già dopo 12 mesi ad un miglioramento della distanza di marcia dal 50% al 200%.

Bibliografia

- 1) Mazzone A., Mazzucchelli I., Fossati, et al.: *Iloprost effects on phagocytes in patients suffering from ischemic disease: In vivo evidence for down-regulation of alpha M beta 2 integrin*. Eur J Clin Invest, 26:860-866, 1996.
- 2) Mazzone A., Cusa C., Bucci L., et al.: *Effect of ilprost infusion on microcirculation is independent of nitric oxide metabolites and endothelin-1 in chronic peripheral ischaemia*. Eur J Clin Invest, 29:1-5, 1999.
- 3) Staben P., Albring M.: *Treatment of patients with peripheral arterial occlusive disease Fontaine stage III and IV with intravenous iloprost: An open study in 900 patients*. Prostagl Leuc Essent Fatty Acids, 54:327-333, 1995.
- 4) Ceriello A., Sardina M., Motz E., et al.: *Effect of iloprost, either administered for 1 week or 4 week, on systemic hemodynamics, peripheral blood flow, and exercise tolerance in patients with peripheral occlusive arterial disease at Leriche-Fontaine stage III*. Int J Angiol, 7:28-33, 1998.
- 5) Begevard S., Orö L.: *Effect of prostaglandin E1 in forearm blood flow*. Scan J Clin Lab Invest, 23:347-353, 1969.
- 6) *Iloprost, una nuova molecola nella cura della ischemia critica*. Hospital Management Anno XIV.
- 7) Muller B., Krais T., Sturzebecher S., Witt W., Schillinger E., Baldus B.: *Potenzial Therapeutic mechanisms of stable prostacyclin (PGI2)-mimetics in severe peripheral vascular disease*. Biomed Biochim Acta 47, 10/11:S40-S44, 1988.
- 8) *Ruolo delle prostaglandine nelle ischemie valvolari*. XV Congresso della SIVP, Cagliari 2 giugno 1993.
- 9) *Supplement to Circulation on critical Leg Ischaemia*. 84:4, 1991.
- 10) *Assistenza farmaceutica ospedaliera a domicilio del paziente: condizioni per una pratica attuazione*. Ministero della Sanità-BIF, 2:82-84, Mar-Apr 2001.
- 11) *La terapia medica dell'ischemia degli arti inferiori. Protocollo di intervento nell'arteriopatia e nelle ulcere del piede diabetico*. Dia Inf, 27:7-10, Gen-Giu, 2000.

Autore corrispondente:

Dott. M. APPERTI
2a Università degli Studi di Napoli
Servizio Emergenze Chirurgiche
Via Pansini, 5
80131 NAPOLI

