

## 4. Patologia ostruttiva cronica aorto-iliaca e delle arterie degli arti inferiori

---

F. PEINETTI<sup>1</sup> (Coordinatore), G. BELLANDI<sup>2</sup>, A. CAPPELLI<sup>3</sup>, M. CASTAGNOLA<sup>1</sup>  
W. DORIGO<sup>4</sup>, M. GARGIULO<sup>5</sup>, G. LANZA<sup>6</sup>, A. SARCINA<sup>7</sup>, L. TRITAPEPE<sup>8</sup>, A. VISONÀ<sup>9</sup>

---

### Indice

- 4.1 Metodologia
- 4.2.1 Epidemiologia
- 4.2.2 Fattori di rischio
- 4.2.3 Gestione dei fattori di rischio
- 4.3.1 Classificazione
- 4.3.2 Inquadramento diagnostico
- 4.4 Terapia medica
- 4.5.1 Rivascularizzazione nella claudicatio
- 4.5.2 Rivascularizzazione nell'ischemia critica
- 4.5.3 Rivascularizzazione nell'ischemia acuta
- 4.6 Gestione del follow-up
- 4.7 Gestione anestesiológica
- 4.8 Gestione delle lesioni cutanee croniche
- 4.9 Aspetti futuri in tema di prevenzione e trattamento

### 4.1 Metodologia

Per la metodologia applicata per queste Linee Guida vedi Capitolo Metodologia Linee Guida SICVE e Tabella delle Evidenze (Figura 1).

### 4.2 Epidemiologia e fattori di rischio

#### 4.2.1 Epidemiologia

L'arteriopatia periferica (PAD) rappresenta una delle più frequenti manifestazioni della malattia aterosclerotica. La PAD è presente nel 4-12% dei soggetti nella fascia di età 55-70 anni, e la sua prevalenza aumenta con l'età<sup>1</sup>. Dati dallo studio di Framingham mostrano che l'incidenza di Claudicatio

- <sup>1</sup>UOC Chirurgia Vascolare, Endovascolare ed Angiologia Ospedale Regionale "U. Parini", Aosta
- <sup>2</sup>UOC Chirurgia Vascolare Ospedale S. Donato, Arezzo
- <sup>3</sup>Chirurgia Vascolare e Endovascolare Università degli Studi di Siena Policlinico Santa Maria delle Scotte, Siena
- <sup>4</sup>Chirurgia Vascolare Università degli Studi di Firenze Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, Firenze
- <sup>5</sup>Chirurgia Vascolare Alma Mater Studiorum Università degli Studi di Bologna Policlinico S Orsola-Malpighi, Bologna
- <sup>6</sup>OC Chirurgia Vascolare Ospedale Multimedita IRCCS Castellanza (VA)
- <sup>7</sup>OC Chirurgia Vascolare Fondazione Poliambulanza Istituto Ospedaliero, Brescia
- <sup>8</sup>Dipartimento di Scienze Cardiovascolari, Respiratorie, Nefrologiche, Anestesiologiche e Geriatriche Università degli Studi di Roma "La Sapienza", Roma
- <sup>9</sup>UOC Angiologia Unità Locale Socio-Sanitaria Asolo Ospedale S. Giovanni Apostolo Castelfranco Veneto (TV)

Intermittens (CI) nel sesso maschile aumenta da 0,4/1000 nella fascia di età 35-45 anni a 0,6/1000 sopra i 65 anni o più<sup>2</sup>. L'incidenza nel sesso femminile è circa la metà rispetto al sesso maschile, ma diventa sovrapponibile nell'età avanzata. Fumo e diabete rappresentano i fattori di rischio maggiori per la PAD. La PAD è una condizione relativamente benigna per quanto attiene all'interessamento degli

TABELLA I.—Classi e Livelli di Evidenza delle Raccomandazioni, metodologia ACC/AHA.

Applying Classification of Recommendations and Level of Evidence “SIZE of TREATMENT EFFECT”					
“Estimate of Certainty (Precision) of Treatment Effect”	Class I	Class IIa	Class IIb	Class III	
	Benefit >>> Risk No additional studies needed  Procedure/Treatment SHOULD be performed/administered	Benefit >> Risk Additional studies with focused objectives needed  IT IS REASONABLE to perform procedure/administer treatment	Benefit ≥ Risk Additional studies with broad objectives needed; Additional registry data would be helpful  IT IS NOT REASONABLE to perform procedure/administer treatment	Risk ≥ Benefit No additional studies needed  Procedure/Treatment should NOT be performed/administered SINCE IT IS NOT HELPFUL AND MAY BE HARMFUL	
	Level A  Multiple (3-5) population risk strata evaluated  General consistency of direction and magnitude of effect	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Recommendation that procedure or treatment is useful/effective</li> <li>• Sufficient evidence from multiple randomized trials or meta-analyses</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Recommendation in favor of treatment or procedure being useful/effective</li> <li>• Some conflicting evidence from multiple randomized trials or meta-analyses</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Recommendation’s usefulness/efficacy less well established</li> <li>• Greater conflicting evidence from multiple randomized trials or meta-analyses</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Recommendation that procedure or treatment not useful/effective and may be harmful</li> <li>• Sufficient evidence from multiple randomized trials or meta-analyses</li> </ul>
	Level B  Limited (2-3) population risk strata evaluated	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Recommendation that procedure or treatment is useful/effective</li> <li>• Limited evidence from single randomized trial or non-randomized studies</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Recommendation in favor of treatment or procedure being useful/effective</li> <li>• Some conflicting evidence from single randomized trial or non-randomized studies</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Recommendation’s usefulness/efficacy less well established</li> <li>• Greater conflicting evidence from single randomized trial or non-randomized studies</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Recommendation that procedure or treatment not useful/effective and may be harmful</li> <li>• Limited evidence from single randomized trials or non-randomized studies</li> </ul>
Level C  Very limited (1-2) population risk strata evaluated	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Recommendation that procedure or treatment is useful/effective</li> <li>• Only expert opinion, case studies, or standard-of-care</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Recommendation in favor of treatment or procedure being useful/effective</li> <li>• Only diverging expert opinion, case studies, or standard-of-care</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Recommendation’s usefulness/efficacy less well established</li> <li>• Only diverging expert opinion, case studies, or standard-of-care</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Recommendation that procedure or treatment not useful/effective and may be harmful</li> <li>• Only expert opinion, case studies, or standard-of-care</li> </ul>	

arti inferiori, dato che solo 2 pazienti su 100 con CI vanno incontro ad amputazione nei 5 anni successivi. La PAD rappresenta invece il più potente marker di rischio cardiovascolare sia per morbilità che mortalità (infarto miocardico ed ictus cerebrale)<sup>3, 4</sup>. La mortalità cardiovascolare, soprattutto per infarto miocardico e ictus, è 3-4 volte maggiore rispetto a soggetti di pari età e sesso senza CI<sup>1</sup>. Inoltre, i pazienti con PAD sono portatori di malattia vascolare polidistrettuale (cardiopatia ischemica [CAD], e vasculopatia cerebrale [CVD]), ciò che giustifica an-

cor più un attento ed intenso controllo dei fattori di rischio cardiovascolari<sup>5, 6</sup>. La metà dei pazienti con PAD ha una concomitante CAD, che molto spesso ne è la causa<sup>7-10</sup>. Una concomitante PAD in pazienti con CAD comporta una maggior gravità della malattia coronarica, caratterizzata da lesioni calcifiche e da una più rapida progressione con una prognosi più sfavorevole per quanto attiene agli eventi cardiovascolari<sup>11, 12</sup>. La PAD si conferma dunque un marker di vasculopatia aterosclerotica sistemica, più avanzata, e in rapida progressione<sup>7-9, 13</sup> che necessi-

ta prima di tutto misure di prevenzione degli eventi cardiovascolari.

La presenza di PAD nei pazienti con altre manifestazioni di aterosclerosi identifica un sottogruppo di pazienti a maggior rischio di complicanze quando colpiti da IMA o ictus. Pertanto, i pazienti con CAD e CVD che presentano anche una PAD, hanno un ulteriore maggior rischio cardiovascolare, che necessita di un'aggressiva prevenzione secondaria<sup>14</sup>. Nei pazienti con CAD e CVD, la PAD ha una prevalenza maggiore rispetto ai soggetti che ne sono esenti. Pertanto lo screening per la PAD è giustificato nei pazienti con CAD e CVD, e dovrebbe essere effettuato con la misurazione dell'indice caviglia braccio (ABI) al fine di modificare il loro stile di vita e trattare più aggressivamente i fattori di rischio<sup>15</sup>.

Una recente metanalisi ha dimostrato che la PAD è un fattore predittivo indipendente di peggior outcome nei pazienti già ad alto rischio dopo un infarto miocardico acuto (IMA), con disfunzione sistolica del ventricolo sinistro o scompenso, o entrambi<sup>16</sup>. Pertanto questi pazienti rappresentano un importante sottogruppo sul quale condurre ed implementare un'efficace e marcata prevenzione secondaria, sul quale effettuare lo screening per PAD attraverso la misura dell'indice caviglia braccio (ABI), considerando che la rilevazione di PAD asintomatica nei pazienti con cardiopatia ischemica stabile, fornisce un'informazione aggiuntiva sul rischio cardiovascolare che aumenta vieppiù<sup>17</sup>. D'altro canto, la presenza di cardiopatia ischemica in pazienti con PAD aumenta la probabilità di complicanze, e la gravità della cardiopatia ischemica aumenta il rischio di eventi cardiovascolari e il rischio di amputazione degli arti inferiori<sup>8</sup>. Inoltre, la prognosi a lungo termine nei pazienti sottoposti a rivascolarizzazione per PAD è significativamente peggiore nei pazienti con cardiopatia ischemica<sup>18</sup>. La PAD è sottostimata e poco trattata: infatti pazienti che sono sottoposti a rivascolarizzazione periferica ricevono meno farmaci per la cardiopatia ischemica (beta bloccanti, statine, ace inibitori, aspirina, nitrati, e calcio antagonisti) in confronto ai pazienti con la sola cardiopatia ischemica, nonostante gli eventi cerebrocardiovascolari siano la più frequente causa di morte dopo l'intervento vascolare (46%).

Per quanto riguarda le malattie cerebrovascolari, un recente studio mostra che la prevalenza di infarto cerebrale è molto maggiore nei pazienti con PAD rispetto ai controlli, sottolineando il significato della PAD quale marker di rischio anche per le malattie

vascolari cerebrali<sup>19</sup>. Questo significa che il riscontro di malattia cerebrovascolare può essere rilevante per un adeguato management dei pazienti con PAD, tanto quanto il riconoscimento della PAD nei pazienti con stroke. Si è visto che nei pazienti con stroke o attacco ischemico transitorio (TIA), la PAD, anche asintomatica, è un fattore di rischio indipendente per recidiva di eventi cerebrovascolari e stroke<sup>20</sup>.

Vi è una comprovata e forte correlazione tra PAD, CAD e CVD. Una completa valutazione per evidenziare tutte le localizzazioni della malattia vascolare, al fine di attuare un'efficace prevenzione, porterà ad una riduzione di futuri eventi coronarici e cerebrovascolari in questi pazienti ad alto rischio<sup>21</sup>.

#### Raccomandazione 4.1

**In caso di arteriopatia ostruttiva cronica degli arti inferiori, in quanto indice di malattia vascolare polidistrettuale, è indicata una completa valutazione del paziente per la diagnosi ed eventuale terapia di concomitante coronaropatia e/o cerebrovasculopatia.**

*Classe I, Livello di evidenza A*

#### 4.2.2 Fattori di rischio

I fattori di rischio maggiori per la PAD includono: fumo, diabete, età avanzata, dislipidemia, ipertensione arteriosa<sup>22, 23</sup>. Fattori di rischio non tradizionali includono razza, insufficienza renale cronica, elevati livelli di alcuni biomarcatori per infiammazione, quali proteina C reattiva e stati di ipercoagulabilità. Tra i fattori di rischio classici il fumo di sigaretta e il diabete rappresentano quelli di maggior rilievo<sup>24</sup>, mentre l'ipercolesterolemia (elevati livelli di LDL) è probabilmente il fattore di rischio più importante per la CAD e l'ipertensione rappresenta il più potente fattore di rischio per le malattie cerebrovascolari.

*Fumo di sigaretta* è il più importante fattore di rischio modificabile per lo sviluppo della PAD. Il fumo aumenta il rischio di PAD di circa quattro volte per ciascuna decade, con un'apparente relazione dose risposta tra la durata di storia di tabagismo e rischio di PAD<sup>25</sup>. Rispetto ai non fumatori, i fumatori con PAD hanno una minor sopravvivenza, una maggior probabilità di sviluppare Ischemia Critica Arti inferiori (CLI) e una probabilità doppia di andar incontro all'amputazione<sup>26</sup>. L'associazione tra fumo e PAD è doppia rispetto a quella tra fumo e coronaropatia.

*Diabete mellito (DM)* comporta un aumentato rischio di PAD asintomatica o sintomatica da 1,5 a 4 volte maggiore rispetto ai soggetti non diabetici. Il diabete è spesso responsabile della mortalità precoce negli individui con PAD; la prevalenza ed estensione della PAD aumenta con età e con la durata e severità del DM. Il diabete è un fattore di rischio più rilevante nelle donne che negli uomini. La severità della PAD appare correlata al controllo glicemico. Vi è un incremento del 28% del rischio di PAD per ogni per cento di incremento di emoglobina glicata<sup>27</sup>. Il diabete è fortemente associato all'arteriopatia ostruttiva delle arterie distali. Inoltre i pazienti diabetici con arteriopatia sono molto più inclini a sviluppare malattia dei piccoli vasi e hanno un rischio maggiore di ulcere ischemiche, gangrena, e amputazione<sup>28</sup>.

La prevalenza di PAD aumenta con l'età. La prevalenza di PAD è circa 2-3% negli individui sopra i 50 anni, mentre raggiunge il 20% in quelli con età maggiore di 75 anni<sup>29</sup>. Peraltro, i pazienti più giovani hanno una prognosi più severa e una maggior incidenza di amputazione.

La *dislipidemia* è considerata un fattore di rischio meno rilevante per la PAD. Comunque, nello studio di Framingham elevati livelli di colesterolo totale erano associati ad un rischio doppio di avere CI. Di contro, nell'Atherosclerosis Risk in Community (ARIC) study e nel Edinburgh Artery Study solo elevati livelli di trigliceridi erano associati alla PAD<sup>24,30</sup>.

La maggior parte degli studi epidemiologici hanno mostrato un'associazione tra *ipertensione arteriosa* e PAD, essendo l'ipertensione presente in percentuale da 50-92% dei pazienti con PAD. Lo studio di Framingham ha dimostrato un rischio di 2,5-4 volte maggiore di sviluppare IC nei pazienti con ipertensione<sup>2</sup>.

#### 4.2.3 Gestione dei fattori di rischio

*Abolizione fumo di sigaretta* - Studi osservazionali hanno dimostrato che il rischio di morte, infarto miocardico e amputazione è sostanzialmente maggiore e la pervietà di vasi trattati con angioplastica o con chirurgia open sono minori nei soggetti che continuano a fumare rispetto a quelli che smettono<sup>31,32</sup>. Si è osservato che la capacità di marcia è maggiore nei pazienti che smettono di fumare<sup>33</sup>. Inoltre, l'abolizione del fumo è associata ad una significativa riduzione dell'incidenza di CI, che eguaglia quella dei non fumatori dopo 1 dall'abolizione del fumo<sup>34</sup>.

I fumatori dovrebbero pertanto essere informati che l'abolizione del fumo è mandatoria e dovrebbero essere avviati a programmi educazionali per smettere di fumare. La terapia con bupropion or varenicline può facilitare l'astensione dal fumo<sup>35</sup>. Con gli interventi farmacologici l'abolizione del fumo si ottiene nel 30% dei casi<sup>36</sup>. Varenicline, un antagonista parziale dei recettori di nicotina, si è dimostrato superiore se confrontato con sostituti di nicotina, e con bupropion<sup>37</sup>. Programmi per smettere di fumare sono di particolare importanza in pazienti con tromboangioite obliterante (malattia di Buerger), data la rilevanza del fumo come fattore patogenetico.

Il fumo è uno dei più importanti fattori di rischio della PAD e ne aumenta il rischio di PAD di 2-6 volte.

#### Raccomandazione 4.2

**In caso di arteriopatia ostruttiva cronica degli arti inferiori è indicata l'astensione dal fumo attivo o passivo.**

*Classe IIa, Livello di evidenza B*

*Diabete Mellito* - La severità della PAD appare correlata al controllo glicemico. Vi è un incremento del 28% del rischio di PAD per ogni per cento di incremento di emoglobina glicata.

#### Raccomandazione 4.3

**In caso di arteriopatia ostruttiva cronica degli arti inferiori e diabete mellito è indicato un continuo controllo glicemico, con l'obiettivo di mantenere i valori di emoglobina glicata (HbA1c) <7% e, se possibile, attorno a 6%.**

*Classe IIa, Livello di evidenza C*

*Statine* - L'uso di statine nella in PAD rappresenta una delle azioni terapeutiche più importanti per attuare la cosiddetta miglior terapia medica. Dato che la presenza di PAD è strettamente correlata a manifestazioni di aterosclerosi polidistrettuale, l'impiego di statina nei pazienti con PAD riduce mortalità e morbilità per malattie cardiovascolari (CVD), pur senza una specifica azione sulla PAD. Peraltro, lo Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) ha mostrato una riduzione del 38% dell'incidenza di CI di nuova insorgenza o peggioramento dei sintomi di IC tra i pazienti che ricevono simvastatin in un periodo di follow up 5,4 anni<sup>38</sup>. Nel Heart Protection Stu-

dy è stato osservata una riduzione relativa del 16% nell'incidenza di un primo evento di PAD, indipendentemente da valori basali di LDL<sup>39</sup>.

Studi volti a stabilizzare o a far regredire placche ateromasiche hanno trovato una consistente e positiva correlazione con la terapia con statine<sup>40</sup>. Inoltre lo spessore del complesso intima media si riduce dopo 8 settimane di terapia con basse dosi di atorvastatina (20 mg)<sup>41</sup>.

Lo studio ARBITER-6 HALTS ha mostrato che l'aggiunta di niacina alla statina, confrontata con ezetimibe e statina, ha indotto una significativa regressione dell'ispessimento intima media<sup>42, 43</sup>.

D'altra parte, i recenti risultati del trial AIM-HIGH non hanno mostrato alcun beneficio aggiuntivo nella riduzione di mortalità e morbilità cardiovascolare nei pazienti che assumevano niacina<sup>44</sup>.

Un miglioramento significativo anche se modesto della distanza di claudicazione su treadmill è stato osservato in alcuni studi prospettici che hanno valutato pazienti con CI ai quali era stata aggiunta alla terapia medica una statina (atorvastatina o sinvastatina)<sup>45</sup>.

Uno studio retrospettivo su 400 pazienti con CI ha mostrato che l'uso di statina comporta, un miglioramento indipendente della performance del 6 min walking test<sup>46</sup>. Questa correlazione era indipendente dai valori di colesterolo sierici, sostenendo ipotesi ormai largamente recepite che l'effetto benefico della statina vada oltre le sua azione ipolipemizzante. Recenti dati della letteratura hanno dimostrato che le statine migliorano la funzione endoteliale, stabilizzano le placche e riducono infiammazione vascolare<sup>47</sup> ciò che probabilmente spiega il miglioramento della capacità di marcia.

Un recente ed esaustivo documento da ACCF/AHA concernente il management della PAD raccomanda l'uso di statina per ridurre il rischio cardiovascolare<sup>48</sup>.

Una miglior comprensione dei meccanismi fisiopatogenetici alla base della disfunzione endoteliale, infiammazione, iperglicemia, dislipidemia e capacità di marcia può giustificare il razionale dell'uso di statina nella PAD.

Recenti Linee Guida Americane (ACC-AHA) raccomandano l'uso di statine potenti e a dosaggio elevato (atorvastatina da 40 a 80 mg/die, rosuvastatina da 20 a 40 mg) nei pazienti con evidenza clinica di malattie cardiovascolari (IMA, CVD, PAD)<sup>49</sup>. Come raccomandato anche nella recente revisione della nota 13 (8-7-2014), il valore di LDL

colesterolo da raggiungere e mantenere è < 100 mg/dL nei pazienti con PAD, considerata un'equivalente coronarico; nei pazienti con rischio molto alto (IMA, CVD, PAD, pregresso IMA, BPAC, diabetici con uno o più fattori di rischio, e/o markers di danno d'organo, come microalbuminuria, e i pazienti con IRC grave ovvero FG 15-29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) vi è l'indicazione a mantenere livelli di LDL colesterolo <70 mg/dl.

#### Raccomandazione 4.4

**In caso di arteriopatia ostruttiva cronica degli arti inferiori è indicato mantenere il livello di colesterolo LDL <2,5 mmol/L (<100 mg/dl) e <1,75 mmol/l (<70 mg per dl) se è concomitante una coronaropatia o cerebrovasculopatia a rischio. La terapia con statina è indicata, contemporaneamente alla modifica dello stile di vita, per ridurre il rischio di eventi cardiocerebrovascolari o morte.**

*Classe IIa, Livello di evidenza B*

*Iperensione arteriosa* - La terapia farmacologica dell'ipertensione arteriosa va intrapresa sempre e contemporaneamente alla modifica degli stili di vita. Gli obiettivi della terapia ipotensivante vanno considerati in base all'età, diabete e IRC. Il target di PA nei pazienti con età > ai 60 anni è 150/90 mmHg, < i 60 anni 140/90 mmHg; nei diabetici e nei pazienti con IRC, indipendentemente dall'età, 140/90 mmHg. Le indicazioni delle recenti Linee Guida 2014 vedono tra i farmaci di prima scelta nei pazienti con PAD gli ACE inibitori, o calcio antagonisti<sup>50</sup>. In un recente studio in pazienti con CI trattati con ramipril per 24 settimane, si è osservato un miglioramento significativo sia nella distanza di marcia che nella qualità di vita misurata con questionario SF 36 rispetto al placebo<sup>51</sup>.

#### Raccomandazione 4.5

**In caso di arteriopatia ostruttiva cronica degli arti inferiori è indicato mantenere i valori di pressione arteriosa <140/90 mmHg. I farmaci antiipertensivi di prima scelta sono gli ACE-inibitori e i calcio-antagonisti.**

*Classe IIa, Livello di evidenza B*

*Commento conclusivo* - Nonostante l'elevata prevalenza e il significato prognostico sfavorevole per quanto attiene a morbilità e mortalità cardiovasco-

lare, la PAD è sottostimata e sottotrattata anche per quanto concerne la gestione dei fattori di rischio. Come riportato nello studio PAD Awareness Risk, and Treatment: New Resources for Survival (PARTNERS) program<sup>52</sup> meno del 50% dei medici sono consapevoli della diagnosi di PAD dei loro pazienti. I fattori di rischio dell'aterosclerosi ipertensione, dislipidemia e altri sono molto meno trattati nella PAD che nella CAD. Il National Health and Nutrition Examinations Survey (NHANES) riporta che ben 68% dei pazienti con PAD anno livelli di LDL colesterolo >100 mg/dL o 2.5 mmol/L, e che solo 46% hanno una pressione sistolica <140/90 mmHg; 69,5% non assumono statine, 75,1% dei pazienti con PAD non assumono ACE inibitori<sup>53</sup>. Pertanto vi è la necessità di avviare programmi educazionali che aumentino la consapevolezza nei confronti della PAD sia da parte dei pazienti che dei medici generalisti e specialisti, al fine di migliorare il controllo dei fattori di rischio.

#### 4.3 Classificazione ed inquadramento diagnostico

##### 4.3.1 Classificazione

Le classificazioni dell'*arteriopatia periferica* (peripheral arterial disease, **PAD**) maggiormente utilizzate sono quella di Fontaine e quella di Rutherford<sup>54</sup>.

La classificazione di Fontaine, storicamente utilizzata, identifica 4 stadi della malattia: 1°: asintomatico; 2°: claudicatio intermittens; 3°: dolore a riposo; 4°: ulcere cutanee o gangrena. Il 2° stadio viene ulteriormente suddiviso in due categorie: 2°A: claudicatio lieve (intervallo libero di marcia > 200 metri); 2°B claudicatio moderata-severa (intervallo libero di marcia < 200 metri).

STADIO 1	Paziente asintomatico
STADIO 2A	Claudicatio intermittens lieve
STADIO 2B	Claudicatio intermittens moderata-severa
STADIO 3	Dolore a riposo
STADIO 4	Ulcere cutanee o gangrena

##### Classificazione di Fontaine

La classificazione di Rutherford, rispetto alla precedente, identifica ulteriori sottogruppi di pazienti sulla scorta della gravità del quadro clinico. La claudicatio viene suddivisa in 3 categorie invece di 2: lieve (intervallo libero di marcia > 200 m), moderata (<

200 m) e severa (< 100-80 m). Vengono inoltre distinte due categorie di lesioni trofiche cutanee: quelle caratterizzate da perdite tissutali minori e quelle con perdite tissutali maggiori o gangrena.

Il rationale di questa differenziazione maggiormente scrupolosa è un più corretto inquadramento fisiopatologico del paziente e un'ottimizzazione delle risorse terapeutiche basata sulle possibilità di rivascularizzazione ed i relativi risultati clinici.

GRADO	CATEGORIA	CLINICA
0	0	Paziente asintomatico
I	1	Claudicatio intermittens lieve
I	2	Claudicatio intermittens moderata
I	3	Claudicatio intermittens severa
II	4	Dolore a riposo
III	5	Perdite tissutali minori
III	6	Perdite tissutali maggiori

##### Classificazione di Rutherford

Nella pratica clinica bisogna evitare di utilizzare come sinonimi i termini claudicatio severa e claudicatio invalidante. Con il primo si identifica in maniera oggettiva un gruppo di pazienti con un ben definito intervallo libero di marcia, il secondo implica invece una soggettiva percezione dell'impatto negativo del sintomo sulla qualità della vita.

**Commento.** Entrambe le classificazioni sono valide e comunemente utilizzate nella pratica clinica. Con lo scopo di uniformare il linguaggio scientifico a livello nazionale ed internazionale, sarebbe opportuno utilizzare quella di Rutherford, che è anche quella maggiormente citata nelle pubblicazioni più recenti.

L'*ischemia cronica critica* degli arti inferiori (critical limb ischaemia, **CLI**) è una fase evolutiva e transitoria dell'arteriopatia cronica periferica, durante la quale il paziente presenta un elevato rischio di amputazione e di mortalità. La diagnosi può essere sospettata in presenza dei seguenti sintomi/segni:

— Dolore a riposo presente da più di due settimane che richiede regolare trattamento analgesico (3° stadio di Fontaine; grado II categoria 4 di Rutherford);

— Minime lesioni ischemiche cutanee (4° stadio di Fontaine; grado III categoria 5 di Rutherford);

— Lesioni ischemiche cutanee estese o gangrena (4° stadio di Fontaine; grado III categoria 6 di Rutherford).

L'*ischemia acuta* degli arti inferiori (acute limb ischemia, **ALI**) è una condizione di improvvisa riduzione della perfusione che costituisce una potenziale minaccia di perdita dell'arto.

La presentazione clinica avviene in genere entro le due settimane dall'evento: molto precocemente (ore) in caso di eziologia embolica, post-traumatica, trombotici di aneurismi periferici o di bypass (assenza di circoli collaterali), più tardiva (giorni) in caso di trombotici su arteriopatia cronica.

I criteri diagnostici possono essere riassunti nelle cosiddette "6 P" di Pratt.

DESCRIZIONE	DEFINIZIONE
Dolore all'arto improvviso ed ingravescente	Pain
Pallore cutaneo (a volte cianosi)	Pallor
Ipotermia cutanea	Polar
Assenza polsi arteriosi	Pulselessness
Parestesie	Paresthesias
Paralisi	Paralysis

La comparsa di segni di ischemia nervosa (parestesia, paralisi) è indice della gravità del quadro clinico e di potenziale irreversibilità delle lesioni nervose e muscolari nell'arco di poche ore.

### Inquadramento Diagnostico

#### ESAME CLINICO

Conserva tutt'oggi un ruolo fondamentale. È il primo approccio dello specialista al paziente ed in molti casi è sufficiente per escludere o confermare la diagnosi di arteriopatia obliterante degli arti inferiori<sup>55</sup>.

L'anamnesi, oltre ad indagare circa i sintomi della sospetta vasculopatia periferica, deve essere orientata alla ricerca di fattori di rischio (tabagismo, dislipidemia, ipertensione arteriosa, diabete) e di altre patologie correlate (cardiopatìa, insufficienza cerebro-vascolare, respiratoria, renale, anemia, policitemia, stati di ipercoagulabilità, ecc.)<sup>56</sup>.

L'esame obiettivo deve innanzitutto valutare il trofismo cutaneo e muscolare, la presenza di varici, edemi, lesioni trofiche, cicatrici chirurgiche o esiti di ulcere rimarginate. È buona norma eseguire una misurazione della pressione arteriosa omerale bilateralmente e valutare la presenza di eventuali disturbi del ritmo. La valutazione specifica dell'obiettività vascolare comporta la palpazione dell'aorta addominale e, bilateralmente, del polso femorale, popliteo,

tibiale posteriore e pedidio; l'auscultazione di soffi può fornire informazioni aggiuntive. Va sottolineato che esiste un sottogruppo di pazienti non vasculopatici in cui uno dei polsi tibiali può non essere palpabile e che talvolta i polsi tibiali possono essere rilevabili anche in caso di pazienti con lesioni isolate dell'asse iliaco o femorale<sup>57-59</sup>.

#### Raccomandazione 4.6

**È sufficiente l'esame clinico (valutazione della sfigmia e della simmetria dei polsi periferici) per confermare o escludere la diagnosi di arteriopatia ostruttiva cronica degli arti inferiori. Tale esame deve essere orientato anche alla ricerca di patologie correlate.**

*Classe I, Livello di evidenza B*

#### ECO-COLOR-DOPPLER AD ONDA CONTINUA (C.W.)

Trova applicazione nello screening dei soggetti a rischio asintomatici, nel primo inquadramento diagnostico strumentale della PAD e nel follow-up: valutazione della distalità arteriosa e misura dell'indice pressorio caviglia/braccio.

#### L'indice pressorio caviglia/braccio (ankle-brachial index: ABI)

È un test semplice, economico e facilmente ripetibile che fornisce una valutazione quantitativa del flusso e, di conseguenza, una stima della gravità dell'arteriopatia<sup>60, 61</sup>.

Può essere eseguito con l'ausilio di un semplice Doppler C.W. e di uno sfigmomanometro.

Dovrebbe essere eseguito in tutti i pazienti con sintomi o segni clinici suggestivi di PAD, nonché, a scopo di screening, in pazienti di età >50 anni con fattori di rischio cardiovascolare (in particolare fumo di sigaretta e diabete). Oltre al ruolo specifico nell'inquadramento diagnostico della PAD, l'ABI riveste anche un ruolo prognostico: se patologico è un indice di significativo aumento del rischio di eventi cardiovascolari.

L'ABI va rilevato al momento della prima visita in entrambi gli arti e controllato ad ogni peggioramento della sintomatologia.

Valori di ABI  $\leq 0,90$  indicano la presenza di una arteriopatia. L'indice può essere falsato dalla presenza di calcificazioni parietali che rendono il vaso scarsamente comprimibile; è la situazione tipica dei

pazienti affetti da diabete o insufficienza renale cronica, che presentano spesso valori di ABI > 1,40<sup>62</sup>.

#### Raccomandazione 4.7

**In caso di anamnesi o esame clinico sospetto per arteriopatia ostruttiva cronica degli arti inferiori è indicato un approfondimento diagnostico con metodiche strumentali, inclusa la misurazione dell'ABI (indice caviglia braccio). La misurazione dell'ABI è indicata anche sia a scopo di screening in soggetti asintomatici di età > 50 anni con fattori di rischio cardiovascolari (in particolare fumo di sigaretta e diabete mellito) che a scopo di follow up dopo diagnosi ed eventuale trattamento.**

*Classe I, Livello di evidenza B*

#### Indice pressorio caviglia/braccio (ABI) + Treadmill test

L'utilizzo di uno "stress test" può essere utile per slatentizzare una arteriopatia in soggetti sintomatici per claudicatio intermittens e con valori normali di ABI a riposo (situazione che può verificarsi in caso di stenosi iliache isolate): in questa situazione, una riduzione dell'ABI del 15-20% è diagnostica per PAD.

Il test consente inoltre un più preciso inquadramento diagnostico della sintomatologia: valutazione quantitativa ed oggettiva dell'intervallo libero di marcia in pazienti con claudicatio moderata-severa (Grado I, Categoria 2-3) e verifica di eventuale coesistenza di altri sintomi (es. dispnea, dolori ossei o articolari) limitanti la deambulazione. In tale ottica lo "stress test" risulta determinante per la scelta del trattamento e per valutare l'efficacia dello stesso nel follow-up.

Il Treadmill test viene eseguito con velocità variabile da 2,5 a 4 Km/H e pendenza variabile da 12 a 15%, preferendo mantenere una velocità costante ed aumentare progressivamente la pendenza. Si valuta: I.P. caviglia/braccio prima e dopo l'interruzione dell'esercizio, l'intervallo di marcia libero relativo e assoluto, il tempo di recupero<sup>63, 64</sup>; la prova viene interrotta o per esaurimento muscolare o dopo 5 minuti, in assenza di claudicatio.

#### Raccomandazione 4.8

**Il Treadmill Test in associazione alla misurazione dell'ABI è indicato nelle seguenti situazioni:**

— **Sintomatologia sospetta per arteriopatia**

**ostruttiva cronica degli arti inferiori e valori normali di ABI a riposo;**

— **Claudicatio intermittens moderata-severa (Grado I, Categoria 2-3) con intervallo libero di marcia non ben definito e/o sospetto di limitazione della deambulazione legata ad altre comorbilità;**

— **Valutazione pre e post trattamento nella arteriopatia ostruttiva cronica degli arti inferiori con claudicatio intermittens.**

*Classe IIa, Livello di evidenza B*

#### Eco-color-Doppler (ECD)

È una metodica diagnostica non invasiva, facilmente ripetibile ed a relativo basso costo che consente di eseguire un accurato studio morfologico ed emodinamico dell'asse arterioso, localizzare e valutare la sede e la gravità della lesione arteriosa responsabile della sintomatologia e l'eventuale associazione di patologia aneurismatica.

Nel paziente affetto da PAD, in qualunque stadio, l'indagine ultrasonografica dovrebbe essere estesa ai tronchi sovra-aortici (concomitante malattia aterosclerotica nel 13-18% dei casi) ed all'aorta addominale (lesioni aneurismatiche associate nel 5-10% dei casi)<sup>54</sup>.

L'ECD non dovrebbe avere uso routinario nello studio della PAD, deve essere bensì utilizzato nei pazienti con claudicatio moderata-severa (Grado I, Categoria 2-3) o ischemia critica (Grado II-III) al fine di valutare le possibilità di rivascolarizzazione<sup>65, 66</sup>.

È particolarmente indicato per lo studio morfologico della biforcazione femorale, della femorale superficiale e della poplitea. Nello studio pre-operatorio di un bypass in vena consente di valutare la morfologia della safena ed il mappaggio di collaterali e perforanti nel caso si opti per la tecnica "in situ".

Secondo numerose evidenze scientifiche, l'ECD eseguito da operatori esperti e validati possiede accuratezza diagnostica pre-operatoria paragonabile all'arteriografia digitale (DA) e superiore alla risonanza magnetica (MR) ed alla tomografia computerizzata (CT), tanto da venire proposto come unica indagine preliminare alla rivascolarizzazione<sup>67-72</sup>.

L'utilizzo dei mezzi di contrasto ecografici migliora la qualità dell'immagine ed aumenta l'accuratezza diagnostica<sup>73, 74</sup>.

È l'indagine di scelta per il follow-up dei pazienti sottoposti a rivascolarizzazione chirurgica o endova-

scolare, mentre non è utile per il controllo routinario nei pazienti affetti da PAD in trattamento farmacologico.

#### Raccomandazione 4.9

**a) L'eco-color-Doppler arterioso degli arti inferiori è indicato come indagine diagnostica di prima scelta nel paziente con claudicatio moderata-severa (Grado I, Categoria 2-3) o ischemia critica (Grado II-III) al fine di valutare le possibilità e strategie di rivascularizzazione.**

*Classe I, Livello di evidenza B*

**b) L'eco-color-Doppler arterioso degli arti inferiori eseguito da operatore esperto e con metodica validata può essere utilizzato come unica indagine preliminare alla rivascularizzazione.**

*Classe IIb, Livello di evidenza C*

**c) L'eco-color-Doppler è l'indagine di prima scelta per il follow-up del paziente con arteriopatia ostruttiva cronica degli arti inferiori sottoposto a rivascularizzazione.**

*Classe I, Livello di evidenza B*

**d) Nel paziente affetto da arteriopatia ostruttiva cronica degli arti inferiori l'indagine ultrasonografica dovrebbe essere estesa ai tronchi sovra-aortici ed all'aorta addominale per lo screening di eventuali lesioni associate.**

*Classe IIa, Livello di evidenza C*

**e) L'eco-color-Doppler non è indicato per il controllo routinario nei pazienti affetti da arteriopatia ostruttiva cronica degli arti inferiori in esclusivo trattamento farmacologico.**

*Classe III, Livello di evidenza C*

#### Diagnostica per immagini non invasiva di 2° livello

Metodiche diagnostiche che trovano indicazione in casi selezionati in cui la sola diagnostica ultrasonografica è insufficiente a programmare la rivascularizzazione. Comportano costi elevati e non sempre sono facilmente fruibili. L'utilizzo va valutato sulla scorta della disponibilità locale e dell'esperienza con la metodica.

#### Angio-TC (CT)

L'utilizzo dei moderni apparecchi multistrato e la possibilità di eseguire ricostruzioni tridimensionali e multiplanari consentono di ottenere un'accuratezza diagnostica simile all'angiografia digitale (DA)<sup>75-79</sup>.

Le maggiori limitazioni sono legate all'utilizzo di mdc iodato (rischio di allergie e nefrotossicità) alla non trascurabile esposizione a radiazioni ionizzanti ed alla presenza di artefatti legati a calcificazioni ed a segmenti arteriosi trattati con stents.

Trova indicazione elettiva in presenza di lesioni aneurismatiche periferiche associate.

#### Angio-RM (MR)

L'utilizzo delle moderne tecniche di acquisizione d'immagine (Time-resolved CE-MRA, floating table) consente di ottenere una valida accuratezza diagnostica (paragonabile alla DA) anche a livello dei vasi infra-poplitei, sede critica per la difficoltà a discriminare tra stenosi serrata ed occlusione<sup>80-82</sup>.

Rispetto alla TC ha il vantaggio di non utilizzare mdc iodato né radiazioni ionizzanti e di non risentire di artefatti legati a calcificazioni; gli artefatti legati a stent sono minimi quando il metallo è il nitinolo<sup>83</sup>.

In compenso la RM è molto meno diffusa sul territorio<sup>84</sup> e presenta le note limitazioni all'utilizzo legate a claustrofobia, a presenza di corpi estranei metallici o dispositivi medici impiantati. È stata inoltre recentemente identificata, in casi molto rari, una malattia (la fibrosi nefrogenica sistemica) legata all'accumulo dimezzo di contrasto a base di gadolinio in pazienti con insufficienza renale grave o per quelli in cui è stato effettuato un trapianto di fegato, cui deriva una limitazione all'utilizzo della metodica.

#### Raccomandazione 4.10

**1. Nel caso di arteriopatia ostruttiva cronica degli arti inferiori in cui l'eco-color-Doppler non è dirimente per la pianificazione della rivascularizzazione, è indicato utilizzare una metodica diagnostica non invasiva di secondo livello. La scelta tra Tomografia Computerizzata e Risonanza Magnetica Nucleare dovrà essere valutata sulla base delle caratteristiche del paziente, della disponibilità locale, del bilancio costo-beneficio, oltre che dell'esperienza con quella metodica.**

*Classe IIa, Livello di evidenza B*

**2. La Tomografia Computerizzata è indicata anche per lo studio delle lesioni aneurismatiche associate.**

*Classe IIa, Livello di evidenza C*

## Angiografia Digitale (DA)

È un esame invasivo e gravato da un certo tasso di morbilità (0,1% di reazioni gravi al mezzo di contrasto, 0,7% globale di complicanze gravi) e mortalità (0,16%), sebbene l'incidenza di complicanze sia stata ridotta dall'introduzione della sottrazione digitale, di mezzo di contrasto non ionico e di dispositivi d'introduzione perfezionati.

Pur rimanendo il "gold standard" per lo studio diagnostico della PAD, questa metodica non è indicata come studio routinario ma deve essere riservata all'identificazione della lesione responsabile, una volta che si ipotizzi una rivascolarizzazione<sup>85-87</sup>.

Nella pratica clinica attuale, l'angiografia tende ad assumere un ruolo sempre più interventistico ed è meno frequentemente utilizzata a scopo esclusivamente diagnostico, privilegiando in tal senso le metodiche non invasive ed in particolare l'eco-color-Doppler.

L'angiografia può essere utilizzata anche in corso di interventi open per controllo di qualità o, sempre con ruolo interventistico, per completamento della rivascolarizzazione (trattamento di lesioni iliache per migliorare il run-in e trattamento di lesioni femoro-popliteo-tibiali per migliorare il run-off); tali procedure vengono definite "ibride".

In caso di pregresse reazioni allergiche importanti o di grave insufficienza renale, la CO<sub>2</sub> può essere utilizzata in luogo del mezzo di contrasto iodato, a scapito di una minore qualità diagnostica.

### Raccomandazione 4.11

**1. L'angiografia a sottrazione digitale è indicata solo a scopo diagnostico in casi selezionati di pazienti con arteriopatia ostruttiva cronica degli arti inferiori candidati a rivascolarizzazione open.**

*Classe IIb, Livello di evidenza C*

**2. Nella gestione della arteriopatia ostruttiva cronica degli arti inferiori l'angiografia intrarteriosa deve assumere prevalentemente un ruolo interventistico (rivascolarizzazione percutanea, trattamento ibrido).**

*Classe IIa, Livello di evidenza B*

### Esami complementari

Metodiche diagnostiche il cui interesse riguarda principalmente, nel campo dell'ischemia critica, la previsione della guarigione delle lesioni trofiche e la valutazione del livello di amputazione.

## Ossimetria Transcutanea

Test di approfondimento che misura la tensione cutanea di ossigeno (TcPO<sub>2</sub>), indicatore della presenza e della severità della patologia vascolare e del potenziale riparativo di una lesione<sup>88, 89</sup>. Il valore di riferimento è circa 50 mmHg. Valori <30 mmHg sono indicativi di scarso potenziale riparativo.

La tcPO<sub>2</sub> è utilizzata anche per la definizione dei livelli di amputazione:

Valori >50 mmHg buona probabilità di guarigione

Valori compresi tra 30 e 50 guarigione incerta

Valori <30 mmHg guarigione improbabile

Nella pratica clinica la determinazione della TcPO<sub>2</sub> è scarsamente utilizzata a causa dei costi del materiale e dei lunghi tempi di determinazione<sup>90</sup>.

La TcPO<sub>2</sub>, inoltre, fornisce indicazioni solo della perfusione cutanea, ma non fornisce informazioni sulla perfusione muscolare.

### Raccomandazione 4.12

**L'Ossimetria Transcutanea e la NIRS, come metodica più precisa, sono utili come test diagnostici di perfusione distrettuale in caso di arteriopatia ostruttiva cronica degli arti inferiori e inoltre come test predittivi del potenziale riparativo delle lesioni distrofiche o di guarigione del moncone di amputazione, permettendo di definirne il livello ottimale di indicazione.**

*Classe IIb, Livello di evidenza C*

### Near Infrared Spectroscopy (NIRS)

È una tecnica relativamente nuova di monitoraggio, semplice da usare e non invasiva, che consente di misurare la saturazione regionale di ossigeno tramite un sensore applicato con adesivo sulla zona di interesse. La tecnica è stata utilizzata prevalentemente nel monitoraggio dell'ossigenazione cerebrale, sia durante interventi chirurgici (vascolari, cardiocirurgici e neurochirurgici) che nel controllo neonatale e nella valutazione della morte cerebrale<sup>91-94</sup>.

L'utilizzazione di questa diagnostica nella valutazione della perfusione degli arti inferiori è meno recente e dedicata più allo studio della fisiopatologia del circolo, con applicazioni sia in medicina dello sport che nella valutazione delle arteriopatie allo stadio della claudicazione intermittente.

Uno dei limiti dell'ossimetria transcutanea è rappresentato da casi in cui la perfusione cutanea appare

sufficiente, ma le insufficienti condizioni di perfusione dei tessuti sottostanti portano a mio-liponecrosi o a persistenza di sintomatologia dolorosa di tipo ischemico o a comparsa di aree di ischemia cutanea tardiva.

Nei pazienti con arteriopatie multi-distrettuali, le rivascularizzazioni prossimali o di un solo territorio possono talora apportare una perfusione insufficiente. In questi casi, il valore della saturazione regionale di ossigeno determinato con la NIRS potrebbe meglio evidenziare l'insufficienza di una singola rivascularizzazione e modificare la tattica operatoria<sup>95,96</sup>.

È in corso in Italia uno studio multicentrico di tipo osservazionale che ha lo scopo di verificare l'utilità della NIRS nella valutazione della perfusione degli arti inferiori in pazienti da sottoporre ad intervento di rivascularizzazione degli arti inferiori.

Obiettivo primario dello studio è dimostrare che la NIRS è una tecnica in grado di monitorare le modificazioni di perfusione degli arti nel perioperatorio.

Obiettivi secondari sono dimostrare che la NIRS discrimina la gravità della arteriopatia periferica e dimostrare che le modificazioni della NIRS rilevate al termine dell'intervento predicono l'outcome precoce nei pazienti con rivascularizzazione chirurgica o endovascolare pervia.

#### 4.4 Terapia medica

##### **TERAPIA MEDICA NEL PAZIENTE ASINTOMATICO (GRADO 0 – CATEGORIA 0)**

Nel paziente asintomatico si raccomanda la correzione dei fattori di rischio, mentre la prescrizione di antiaggreganti piastrinici è controversa<sup>54</sup>.

##### **TERAPIA MEDICA NELLA CLAUDICATIO INTERMITTENS**

In tutti i pazienti con claudicatio intermittens si raccomanda la correzione dei fattori di rischio e la prescrizione di un antiaggregante piastrinico (Acido Acetil-salicilico 100-300 mg/die; Ticlopidina 250-500 mg/die; Clopidogrel 75 mg/die)<sup>54</sup>.

##### **Claudicatio lieve (Grado I - Categoria 1)**

La correzione dei fattori di rischio e la terapia antiaggregante piastrinica sono in genere sufficienti a migliorare la capacità deambulatoria e la qualità della vita.

Nei pazienti “non responders” è possibile intervenire ulteriormente con esercizio-terapia e farmaci, come illustrato in seguito.

#### **Raccomandazione 4.13**

**1. Nel paziente asintomatico con arteriopatia ostruttiva cronica degli arti inferiori (grado 0 – categoria 0) è indicata la sola correzione dei fattori di rischio.**

*Classe IIa, Livello di evidenza A*

**2. Nel paziente con claudicatio lieve (grado I – categoria 1) è indicata la correzione dei fattori di rischio e la terapia mono antiaggregante piastrinica (Acido Acetil-salicilico 100-300 mg/die; Ticlopidina 250-500 mg/die; Clopidogrel 75 mg/die), mentre nei pazienti “non responders” è indicata solo l'esercizio-terapia.**

*Classe I, Livello di evidenza A*

#### **Claudicatio moderata (Grado I – Categoria 2)**

La correzione dei fattori di rischio e la terapia antiaggregante piastrinica dovrebbero essere associate ad esercizio fisico ed a farmaci capaci di migliorare l'autonomia di marcia.

Lo scopo di questi trattamenti è alleviare i sintomi e migliorare le capacità funzionali quotidiane. L'approccio iniziale dovrebbe focalizzarsi su un esercizio strutturato e, in pazienti selezionati, sulla farmacoterapia. In assenza di risultati soddisfacenti, occorre prendere in considerazione una eventuale rivascularizzazione dell'arto.

Tuttavia, nei pazienti in cui è sospetta una lesione prossimale (claudicatio a livello di glutei/cosce e ridotto o assente polso femorale) il paziente potrebbe essere considerato per la rivascularizzazione senza essere sottoposto prima ad un'intensa terapia medica.

#### **ESERCIZIO TERAPIA**

Nei pazienti con claudicatio, c'è una quantità considerevole di evidenze a sostegno dei benefici clinici di un programma di esercizio sorvegliato<sup>97</sup> nel migliorare l'abilità a camminare. Il training al treadmill si è dimostrato più efficace di un training intensivo o di modalità di training combinate.

#### **PROTOCOLLO DI ESERCIZIO SUPERVISIONATO**

Giorno 0 (il giorno prima dell'inizio di un programma di esercizio fisico):

- 1) riscaldamento di 10 minuti in cyclette;
- 2) treadmill test massimale (diagnostico): carico di lavoro costante (velocità 3,2 Km/h, pendenza 12-15%) e rilevazione dei parametri: distanza libera da claudicatio (ICD, initial claudication distance), distanza assoluta (ACD, absolute claudication distance), tempo di recupero (RT, recovery time);
- 3) valutazione della capacità deambulatoria: esercizio sub-massimale (velocità 1,5 Km/h, pendenza 6±2%) e misurazione della distanza assoluta; gli stessi parametri saranno utilizzati per le sessioni di lavoro.

#### Giorni 1-8

- 1) riscaldamento di 10 minuti in cyclette;
- 2) singola sessione di lavoro: il paziente cammina sino al 60-70% della capacità deambulatoria (test sub-massimale);
- 3) riposo e periodo di recupero; sosta in piedi o seduto per 1 minuto o sino a quando il paziente è in grado di riprendere a deambulare (indicativamente l'RT misurato durante il test massimale);
- 4) sessione di lavoro giornaliera: ripetizione di sequenze esercizio-riposo-esercizio sino ad un totale di 1-2 Km percorsi o di 30 minuti di cammino effettivo;
- 5) raffreddamento: riposo seduto sino a normalizzazione di tutti i parametri cardiovascolari.

#### Giorno 9

- 1) nuova rilevazione della capacità deambulatoria (vedi giorno 0);
- 2) singola sessione di lavoro: test sub-massimale basato sulla nuova capacità deambulatoria (incremento del programma di esercizio);
- 3) Riposo – Recupero – Sessione di lavoro giornaliera.

Dopo 6 settimane viene ripetuto un treadmill test massimale e la rilevazione dei parametri (ICD, ACD, RT).

### PROTOCOLLO DI ESERCIZIO DOMICILIARE

Al paziente viene raccomandato di eseguire quotidianamente attività fisica seguendo lo schema utilizzato durante il protocollo supervisionato.

Ogni mese il paziente dovrebbe verificare la massima capacità deambulatoria e rivolgersi allo specialista in caso di peggioramento.

Molti pazienti possono avere controindicazioni all'esercizio (severa CAD, limitazioni muscolo-scheletriche o danni neurologici). Altri pazienti possono non essere disposti a partecipare alle sessioni

supervisionate se vivono molto lontano dalla sede dove si effettua l'esercizio, se un programma adatto di riabilitazione non è disponibile nella loro zona o se le spese a cui sono esposti sono troppo alte.

La prevalenza di controindicazioni ad un programma di esercizio varia dal 9 al 34%. La limitazione maggiore è la scarsa disponibilità dei pazienti a partecipare ad un programma sorvegliato.

### TERAPIA FARMACOLOGICA

#### I farmaci con evidenza di utilità clinica nella claudicatio

##### *Cilostazolo*

Il cilostazolo è un inibitore della fosfodiesterasi III con attività vasodilatatrice, metabolica e antiaggregante piastrinica<sup>98</sup>. Nel 1999 ha ottenuto l'approvazione della FDA per il trattamento della claudicatio intermittens. I benefici di questo farmaco sono stati descritti in una metanalisi di sei trial randomizzati e controllati: il trattamento con cilostazolo, rispetto al placebo, ha migliorato la performance deambulatoria (aumento sino al 50% dell'ACD) e la qualità della vita<sup>99</sup>. Numerosi studi hanno inoltre confrontato pentossifillina e cilostazolo, evidenziando la superiorità di quest'ultimo in termini di incremento della ACD<sup>100</sup>. L'effetto sembra essere dose-dipendente: 100 mg due volte al dì è risultata più efficace di 50 mg due volte al dì.

Gli effetti collaterali (cefalea, diarrea e palpitazioni) comportano l'interruzione della terapia in circa il 15% dei pazienti. L'utilizzo è controindicato in pazienti con grave scompenso cardiaco, tuttavia i vari studi hanno evidenziato come la percentuale di eventi cardiovascolari gravi e di mortalità cardiovascolare fossero simili tra i gruppi con trattati con farmaci e placebo.

##### *Naftidrofurile*

Il naftidrofurile è stato ampiamente utilizzato nei paesi europei per il trattamento della claudicatio intermittens, al contrario non è stato approvato negli USA. È un antagonista dei recettori della serotonina che agisce migliorando il metabolismo aerobico del muscolo in condizioni di ipossia; possiede inoltre attività emoreologia ed antiaggregante piastrinica<sup>101</sup>. Diversi studi evidenziano ottimi risultati in termini di incremento della performance deambulatoria e della qualità di vita con il dosaggio di 600 mg al dì<sup>102, 103</sup>.

Gli effetti collaterali segnalati sono unicamente lievi disturbi gastrointestinali.

### *L-propionil-carnitina*

La L-propionil-carnitina potenzia il metabolismo degli acidi grassi del muscolo scheletrico e fornisce pertanto un supporto energetico addizionale in condizioni di ipossia.

Diversi studi hanno evidenziato l'efficacia del farmaco in termini di miglioramento della ACD e della qualità della vita<sup>104-106</sup>; gli effetti collaterali sono inoltre risultati trascurabili rispetto al placebo.

La posologia consigliata per la formulazione orale è 2 compresse da 500 mg, due-tre volte al giorno. Il farmaco è disponibile anche nella formulazione parenterale endovenosa; somministrato alla dose di 600 mg/die in corso di programmi di esercizio fisico supervisionato, ha migliorato la performance del paziente in termini di aumento dell'ACD<sup>107</sup>.

### *Altri*

Alcuni dei farmaci utilizzati per il controllo e la correzione dei fattori di rischio, come le **statine** o gli **ACE-inibitori**, si sono dimostrati efficaci nel migliorare l'autonomia di marcia, grazie al loro effetto pleiotropo<sup>108-111</sup>.

### **Farmaci con insufficiente evidenza di utilità clinica nella claudicatio**

#### *Pentossifillina*

La pentossifillina è il primo farmaco che ha ottenuto, nel 1984, l'approvazione della FDA per il trattamento della claudicatio intermittens. È un derivato della metilxantina che agisce come emoreologico: migliora la deformabilità delle cellule ematiche e riduce i livelli di fibrinogeno e l'aggregazione delle piastrine<sup>112</sup>.

Le metanalisi più recenti hanno concluso che il farmaco è associato a modesti aumenti della distanza di cammino percorsa al treadmill rispetto al placebo e che i benefici clinici complessivi sono discutibili<sup>113, 114</sup>. Per contro la tollerabilità del farmaco è accettabile, se si eccettuano alcuni casi di effetti collaterali gastrointestinali che hanno comportato l'interruzione del trattamento.

#### *Antitrombotici*

Gli antiaggreganti piastrinici (ASA, ticlopidina, clopidogrel) sono importanti nel trattamento a lun-

go termine di pazienti con AOCP per la riduzione del rischio di eventi cardiovascolari, con un'efficacia ben stabilita. Tuttavia, nessuno studio ha mostrato un beneficio di questi farmaci o degli anticoagulanti (eparina, warfarin) nel trattamento della claudicatio.

### *Vasodilatatori*

I vasodilatatori arteriosi costituivano la prima classe di agenti usati per trattare la claudicatio. Alcuni esempi includono farmaci che inibiscono il sistema nervoso simpatico (gli alfabloccanti), vasodilatatori diretti (la papaverina), agonisti beta2-adrenergici (il nilidrine), bloccanti dei canali del calcio (la nifedipina). Questi farmaci non hanno mostrato di avere efficacia clinica in trial randomizzati e controllati.

### *L-arginina*

La L-arginina ha la capacità di preservare la normale funzione dell'endotelio aumentando la produzione di ossido nitrico, spesso inibita nei pazienti affetti da AOCP.

Uno studio ha evidenziato che un supplemento nutrizionale con L-arginina ha migliorato il tempo di cammino libero dal dolore (ICD) ma non il tempo massimo di cammino (ACD). Sarebbero necessari ulteriori studi per determinare se questo trattamento abbia un beneficio ed un rischio accettabile.

### *Prostaglandine*

Le prostaglandine e i loro analoghi promuovono il rilascio delle cellule muscolari lisce e ne inibiscono la proliferazione. Inoltre posseggono attività antiaggregante piastrinica.

I maggiori studi riguardo l'impiego delle prostaglandine nell'AOCP sono stati effettuati in pazienti con ischemia critica (CLI). Per quanto riguarda i pazienti con claudicatio intermittens, le prostaglandine hanno comportato modesti benefici in termini di miglioramento della performance deambulatoria, a fronte di significativi effetti collaterali (flushing, cefalea)<sup>115-117</sup>.

### *Altri*

Vi è una insufficiente evidenza per raccomandare il **policonasol**<sup>118</sup> o il **sulodexide**<sup>119</sup>; viene identificato un solo trial clinico randomizzato che valuta il **padma**<sup>120</sup> (supplemento fitonutritivo) ma questo non fornisce alcun benefit clinico.

### Raccomandazione 4.14

**1. Nel paziente con arteriopatia ostruttiva cronica degli arti inferiori e claudicatio moderata (grado I – categoria 2) oltre alla correzione dei fattori di rischio e alla terapia antiaggregante piastrinica sono indicati l'esercizio-terapia e farmaci capaci di migliorare l'autonomia di marcia, come Cilostazolo, Naftidrofurile, L-propionilcarnitina.**

*Classe I, Livello di evidenza A*

**2. Nel paziente con claudicatio moderata (grado I – categoria 2) in cui è diagnosticata una lesione prossimale (claudicatio glutea/di coscia e ridotto o assente polso femorale) può essere indicata la rivascolarizzazione in prima istanza.**

*Classe IIa, Livello di evidenza B*

**Per pentossifillina, farmaci anti-trombotici, vasodilatatori, prostanoidi, L-arginina, policonasol, sulodexide e padma non vi sono evidenze sufficienti per indicarne l'utilizzo nel trattamento del paziente con claudicatio.**

*Classe III, Livello di evidenza B*

### Claudicatio severa (Grado I – Categoria 3)

La presenza di claudicatio severa è indice di un grave peggioramento della perfusione dell'arto. È associata ad una mortalità a 3 anni del 20% e ad un forte rischio di peggioramento del quadro locale: 40% dei casi evolve in ischemia critica (CLI) nei 6-18 mesi successivi ed oltre il 30% dei casi necessiterà di una amputazione maggiore nell'arco di 24 mesi<sup>121, 122</sup>.

Per queste ragioni si raccomanda che questi pazienti, in analogia ai casi di CLI, vengano in tempi brevi indirizzati presso un centro specialistico per lo studio diagnostico ed i provvedimenti terapeutici del caso.

L'ipotesi di procedere ad un intervento di rivascolarizzazione deve essere presa da subito in considerazione, in particolare in caso di stenosi o ostruzioni brevi isolate<sup>54</sup>.

Se la rivascolarizzazione non è indicata (anatomia sfavorevole, rilevanti comorbilità), il trattamento conservativo prevede un programma personalizzato di esercizio-terapia e la somministrazione di farmaci, in analogia a quanto indicato per la claudicatio moderata<sup>54</sup>.

### Raccomandazione 4.15

**Nel paziente con arteriopatia ostruttiva cronica degli arti inferiori e claudicatio severa (grado I – categoria 3) è indicata la rivascolarizzazione come trattamento di prima scelta, in particolare in caso di stenosi o ostruzioni brevi isolate. Nel caso in cui la rivascolarizzazione sia controindicata (anatomia sfavorevole, comorbilità rilevanti) è indicato il trattamento conservativo analogo a quello da indicare per la claudicatio moderata.**

*Classe IIa, Livello di evidenza B*

### TERAPIA MEDICA NELL'ISCHEMIA CRITICA (GRADI II E III)

L'Ischemia critica è indice di una insufficiente perfusione dell'arto ed è caratterizzata da un elevato rischio di amputazione e di morte e da indici di qualità di vita simili a quelli dei pazienti con malattia neoplastica in fase terminale. Il rischio relativo di amputazione dell'arto è del 50% nei pazienti non rivascolarizzati e del 26% in coloro che ricevono una procedura di rivascolarizzazione, mentre il rischio relativo di morte è rispettivamente del 50% e del 18%<sup>123-126</sup>. Una volta confermata la diagnosi, il paziente deve essere indirizzato in tempi brevi presso un centro ospedaliero di Angiologia o di Chirurgia Vascolare ai fini del trattamento, il cui scopo principale è la **rivascolarizzazione**, premessa indispensabile per la riduzione del dolore, la guarigione delle lesioni trofiche e, in ultimo fine, il "salvataggio" dell'arto ischemico<sup>125</sup>.

In considerazione delle caratteristiche dei pazienti affetti da CLI (polivasculopatia, comorbilità associate quali diabete mellito e cardiopatia ischemica), **l'approccio multidisciplinare** (Internista, Chirurgo Vascolare, Cardiologo Interventista) è indispensabile per ottimizzare il trattamento<sup>54,124</sup>. In tutti i casi (candidati a rivascolarizzazione e non) i primi provvedimenti terapeutici da mettere in atto sono i seguenti:

- Controllo del dolore;
- Terapia antitrombotica;
- Trattamento locale delle lesioni trofiche ed eventuale terapia antibiotica;
- Ottimizzazione delle funzioni respiratorie, cardiache e metaboliche (in particolare nel paziente diabetico);
- Adeguata idratazione.

Nei casi in cui l'intervento di rivascularizzazione non sia possibile per motivi tecnici o per le condizioni del paziente, un **trattamento medico intensivo**, basato sul contemporaneo utilizzo di più presidi terapeutici e sulla correzione dei fattori di rischio, sembra ottenere i migliori risultati<sup>54, 124, 127</sup>. Nessuno dei singoli farmaci di seguito elencati, infatti, sembra avere una efficacia provata nel trattamento della CLI.

### **Antiaggreganti piastrinici**

Non c'è nessuna evidenza che questa categoria di farmaci migliori l'outcome del paziente con CLI. Il razionale dell'utilizzo è la riduzione del rischio di eventi cardiovascolari sistemici, il controllo della progressione della malattia aterosclerotica degli arti, la preservazione della pervietà di bypass e stents.

### **Anticoagulanti**

L'eparina non frazionata è utilizzata come trattamento adiuvante negli interventi di rivascularizzazione e, in analogia alle eparine a basso peso molecolare, a scopo profilattico. Gli antagonisti della vitamina K non hanno un ruolo specifico.

### **Prostanoidi**

Vengono somministrati per via endovenosa in ambiente protetto (regime di ricovero o di day hospital); in casi selezionati (pazienti complianti, supporto familiare, disponibilità dell'equipe medico-infermieristica) il trattamento può essere proseguito a domicilio mediante una pompa elastomerica<sup>128</sup>.

L'efficacia del farmaco maggiormente utilizzato (Iloprost, un analogo della PGI<sub>2</sub>) è stata oggetto di diversi studi che hanno evidenziato buoni risultati in termini di salvataggio d'arto e sopravvivenza solo nel 40-50% dei pazienti non rivascularizzabili. Non sono stati purtroppo identificati elementi per definire a priori i pazienti responsivi al trattamento<sup>54</sup>.

Un altro grosso limite all'utilizzo di questi farmaci è rappresentato dagli effetti collaterali (flushing, cefalea, ipotensione).

### **L-propionil-carnitina**

È stato recentemente proposto l'utilizzo della L-propionil-carnitina (600 mg/die endovena) in associazione ai prostanoidi, con lo scopo di sfruttarne l'effetto citoprotettivo sul danno da ischemia-riperfusion. I risultati preliminari di uno studio doppio cieco randomizzato hanno evidenziato, nel gruppo di

pazienti trattati con entrambi i farmaci, una più soddisfacente riduzione della sintomatologia dolorosa ed una più marcata riduzione della superficie delle ulcere<sup>129, 130</sup>.

## **ALTRI TRATTAMENTI**

### **Spinal cord stimulation (SCS)**

L'ultima review della Cochrane del 2013 ha confermato l'efficacia dell'SCS, in aggiunta al solo trattamento conservativo, nel migliorare il tasso di salvataggio d'arto e la qualità di vita dei pazienti con CLI non rivascularizzabile<sup>131</sup>.

Una recente pubblicazione del gruppo di Chiesa ha evidenziato come la riduzione del lasso di tempo tra insorgenza delle ulcere ischemiche e l'impianto dell'SCS costituisca un fattore predittivo dell'efficacia del trattamento in termini di miglioramento della qualità della vita e dell'autonomia di marcia<sup>132</sup>.

### **Ossigeno-terapia iperbarica**

Può essere considerata in pazienti selezionati<sup>133-138</sup>.

### **Ulcere cutanee da insufficienza arteriosa:**

- Dopo rivascularizzazione, in presenza di ulcere apicali o vasta perdita di sostanza
- Dopo rivascularizzazione, in presenza di ulcere candidate a chirurgia ricostruttiva
- In attesa di rivascularizzazione (ulcere infette in pazienti candidati ad impianto di una protesi vascolare)
- Pazienti non rivascularizzabili: ulcere arteriopatiche con flusso ematico efficace (PA sistolica alla caviglia > 40 mmHg o TcPO<sub>2</sub> basale > 10 mmHg) o deiscenza di monconi di amputazione.

### **Ulcere ischemiche diabetiche**

- Dopo rivascularizzazione, in presenza di ulcere apicali o vasta perdita di sostanza
- Dopo rivascularizzazione, in presenza di ulcere candidate a chirurgia ricostruttiva
- In attesa di rivascularizzazione, in presenza di gangrena umida
- Pazienti non rivascularizzabili e in stadi > IIB sec. Texas University: ulcere con flusso ematico efficace (PA sistolica alla caviglia > 40 mmHg o TcPO<sub>2</sub> basale > 20 mmHg) o deiscenza di monconi di amputazione.

### Raccomandazione 4.16

**1. In caso di arteriopatia ostruttiva cronica degli arti inferiori e CLI (Critical Limb Ischemia) la rivascolarizzazione è l'indicazione di scelta.**

*Classe I, Livello di evidenza A*

**2. Nel paziente con CLI è indicato un approccio multidisciplinare in particolare per i seguenti provvedimenti: controllo del dolore, terapia antitrombotica, trattamento locale delle lesioni trofiche ed eventuale terapia antibiotica, ottimizzazione delle funzioni respiratorie, cardiache e metaboliche, adeguata idratazione.**

*Classe I, Livello di evidenza C*

**3. Nel paziente con CLI non rivascolarizzabile è indicato un trattamento medico "intensivo" basato sul contemporaneo utilizzo di più presidi terapeutici e sulla correzione dei fattori di rischio. L'associazione di L-propionil-carnitina e prostanoide può migliorare il controllo del dolore e favorire la guarigione delle lesioni.**

*Classe IIb, Livello di evidenza C*

**4. Nel paziente con CLI non rivascolarizzabile è indicata la *spinal cord stimulation* (SCS), in aggiunta al trattamento medico "intensivo", in quanto migliora la probabilità di salvataggio d'arto e la qualità di vita; l'efficacia è maggiore quanto più è ridotto l'intervallo tra insorgenza delle lesioni ed impianto dell'SCS.**

*Classe I, Livello di evidenza B*

**5. L'O<sub>2</sub> terapia iperbarica può essere utile in casi selezionati di pazienti con CLI e ulcere ischemiche diabetiche e non.**

*Classe IIA, Livello di evidenza B*

## 4.5 Rivascolarizzazione

### 4.5.1 Rivascolarizzazione nella claudicatio

Nel paziente con claudicatio intermittens l'indicazione alla rivascolarizzazione deve essere presa in considerazione solo dopo fallimento della terapia medico-riabilitativa e dopo aver valutato adeguatamente l'impatto della claudicatio sulla qualità di vita del paziente; quest'ultimo aspetto, che dipende dallo stile di vita del paziente, è in molti soggetti decisamente più importante di una semplice valutazione dell'età del paziente e dalla entità dello spazio libero da dolore durante deambulazione. La rivascolarizzazione non ha indicazione nel paziente con claudicatio lieve o ben tollerata sebbene venga proposta

come profilassi dell'evoluzione clinica della malattia e nel paziente con lesioni infrapopltee isolate.

La letteratura internazionale<sup>139-141</sup> è concorde attualmente nel proporre la rivascolarizzazione nel paziente claudicante come seconda linea terapeutica dopo aver modificato i fattori di rischio, aver impostato una terapia medica ottimale ed aver effettuato riabilitazione motoria con o senza un programma sorvegliato dai sanitari e nel considerare come obiettivi del trattamento l'incremento dello spazio libero da dolore durante deambulazione ed il miglioramento della qualità di vita del paziente.

Una meta-analisi dei trial pubblicati dal 1995 al 2012 ha dimostrato effetti positivi della rivascolarizzazione associata alla terapia medica ed all'esercizio fisico sull'incremento dello spazio libero da dolore e sulla qualità di vita dei pazienti<sup>142</sup>; tale analisi ha sottolineato la necessità di rivalutare l'efficacia della rivascolarizzazione nel paziente claudicante analizzando sottogruppi di pazienti in rapporto alle copatologie ed alla distribuzione topografica della malattia arteriosa steno-ostruttiva. In effetti vi sono sostanziali differenze nei risultati di rivascolarizzazione in rapporto alla sede delle lesioni steno-ostruttive (lesioni aorto-iliache e lesioni infrainguinali). Per tale motivo sono emersi trial in cui si è focalizzata l'attenzione sul trattamento di pazienti claudicanti con lesioni sovra o sottoinguinali.

Il trial CLEVER ha focalizzato l'attenzione sul trattamento della claudicatio (Rutherford categoria 2 e 3) in pazienti con lesioni aorto-iliache<sup>143</sup>; in questo trial, criticato per l'esiguo numero di pazienti (119 pazienti)<sup>144</sup> sono stati valutati e confrontati i risultati della terapia medica ottimale (TMO)(antiaggregante piastrinico + cilostazolo) a 6<sup>143</sup> e 18 mesi<sup>145</sup> con quelli ottenuti da un programma di esercizio fisico di 26 settimane associato a TMO e quelli ottenuti con trattamento endovascolare (primary stenting) associato a TMO. Da tale studio è emersa una miglior performance nella deambulazione e una miglior qualità di vita nei pazienti sottoposti a trattamento con esercizio fisico o terapia invasiva rispetto ai pazienti trattati solo con terapia medica nonché una miglior qualità di vita, un significativo incremento dell'ABI ed una minor performance deambulatoria nei pazienti sottoposti a trattamento endovascolare rispetto all'esercizio fisico. Questi ultimi risultati emersi dal confronto tra terapia invasiva ed esercizio fisico, apparentemente in contrasto tra loro, possono trovare la loro giustificazione nell'analisi effettuata

dopo 6 mesi; infatti mentre la qualità di vita migliora molto rapidamente nel trattamento endovascolare, nell'esercizio fisico il suo miglioramento è graduale e si acquista nel follow-up del paziente per cui è possibile avere risultati sovrapponibili tra le due scelte terapeutiche dopo 6 mesi. Il mantenimento dei risultati dopo 18 mesi, ovvero 1 aa dopo la sospensione dell'esercizio fisico<sup>145</sup>, nonché la valutazione economica del costo delle tre scelte terapeutiche a 6 e 18 mesi<sup>146</sup>, enfatizzano il ruolo primario dell'esercizio fisico + TMO nel trattamento delle lesioni aorto-iliache, la necessità di utilizzare la terapia invasiva come prima scelta solo nei pazienti che hanno necessità di un rapido recupero della capacità deambulatoria e suggeriscono la necessità di studiare il ruolo sinergico della terapia riabilitativa con quella invasiva-endovascolare. Il razionale di questa associazione terapeutica (terapia riabilitativa+terapia endovascolare), la cui efficacia clinica nel settore aorto-iliaco è stata dimostrata sino a 24 mesi di follow up dal MIMIC trial<sup>147</sup>, è quello di garantire il successo clinico a breve e lungo tempo mettendo insieme l'efficacia terapeutica immediata dell'endovascolare e l'efficacia a medio e lungo termine dell'esercizio fisico. Nel settore femoro-popliteo la valutazione sull'incremento dello spazio libero da claudicatio e sul miglioramento della qualità di vita a 12 mesi non ha mostrato una superiorità dell'associazione esercizio fisico + trattamento endovascolare rispetto al semplice trattamento invasivo endovascolare o solo esercizio fisico con supervisione<sup>148</sup>; un trial randomizzato condotto su 178 pazienti, infatti, ha mostrato l'efficacia di tale trattamento solo sulla riduzione della percentuale di reinterventi rispetto al trattamento endovascolare isolato con significativa riduzione dei costi del trattamento endovascolare ad un follow up di 12 mesi<sup>149</sup>. Dall'analisi dei costi e dei risultati clinici emersi da questo trial gli Autori affermano, nelle loro conclusioni, che nelle lesioni aterosclerotiche femoro-poplitee in pazienti con claudicatio intermittens l'esercizio fisico sotto controllo medico-fisioterapico deve essere proposto come prima scelta terapeutica e deve essere inserito come terapia post-operatoria nei pazienti sottoposti a trattamento endovascolare per migliorare l'outcome clinico e ridurre i costi ad 1 anno della terapia endovascolare. I risultati di questo trial appaiono contrastanti rispetto a quelli emersi dai trial selezionati nella revisione sistematica condotta da Frans *et al.*<sup>150</sup> Dalla revisione di tre trial condotti nel settore

femoro-popliteo da questi Autori emerge un significativo miglioramento clinico ed emodinamico nei pazienti in cui il trattamento invasivo-endovascolare viene associato ad un programma di esercizio fisico in assenza di cambiamenti della qualità di vita rispetto ai pazienti sottoposti al singolo trattamento. Tale discrepanza di risultati tra i vari studi potrebbe risentire della eterogeneità della composizione delle popolazioni studiate, dei programmi di esercizio fisico, della differente rilevazione della claudicatio nonché dei trattamenti farmacologici associati e degli strumenti utilizzati per rilevare la qualità di vita dei pazienti.

Sebbene la maggior parte degli studi condotti su pazienti claudicanti abbiano enfatizzato il ruolo secondario della terapia invasiva rispetto a quella medico-riabilitativa, di recente i risultati del trial svedese IRONIC hanno fatto emergere la possibilità di un uso più aggressivo della terapia invasiva ovvero l'uso della terapia invasiva quale prima scelta nel trattamento del paziente claudicante<sup>151</sup>. Tale trial, condotto su pazienti con una claudicatio non lieve né tanto severa da aver necessità di una rivascolarizzazione primaria, ha mostrato una significativa superiorità del trattamento invasivo (chirurgico o endovascolare in rapporto all'estensione delle lesioni steno-ostruttive aorto-iliaco-infrainguinali) rispetto alla terapia medica ottimale (acido acetilsalicilico 75 mg+statine-cilostazolo) sia sull'incremento dello spazio di marcia libero da dolore che sulla qualità di vita del paziente dopo 12 mesi di follow up. Questi risultati non subiscono alcuna modifica in una analisi di sottogruppi che prenda in considerazione sesso ed età dei pazienti così come gli eventi cardiovascolari nel follow up non risentono della scelta terapeutica (invasiva o non-invasiva). Una limitazione di questo trial è quella di non aver messo in correlazione i risultati con il tipo di terapia invasiva (endovascolare/chirurgica) e la sede in cui essa è stata applicata (aorto-iliaca o infrainguinale).

Alcune informazioni sui risultati in rapporto alla topografia della malattia ed alla scelta della tecnica di rivascolarizzazione emergono da una recente "systematic review" che ha analizzato 8 revisioni sistematiche e 12 trial ed è stata utilizzata dalla Society for Vascular Surgery per sviluppare le Linee Guida del trattamento del paziente affetto da arteriopatia ostruttiva e claudicatio intermittens<sup>152</sup>.

Nel settore aorto-iliaco la meta-analisi di Indes *et al.*<sup>153</sup> ha dimostrato una maggior pervietà del trat-

tamento chirurgico rispetto al trattamento endovascolare sebbene il primo sia associato ad un significativo incremento della degenza e della percentuale di complicanze e mortalità a 30 gg; tali risultati e i risultati di numerosi e recenti studi clinici condotti sul trattamento endovascolare delle lesioni dell'aorta addominale e degli assi iliaci<sup>141</sup> hanno enfatizzato il ruolo della terapia endoluminale in tale settore per cui attualmente essa viene proposta quale prima scelta nella maggior parte dei pazienti indipendentemente dalla classificazione TASC proposta nel 2007<sup>139</sup>. La chirurgia viene riservata solo a casi di fallimento della terapia endovascolare, in presenza di lesioni ostruttive estese o presenza di placche calcifiche occludenti il lume dell'aorta addominale per un segmento molto esteso o in pazienti in cui alla patologia steno-ostruttiva si associa anche una patologia aneurismatica dell'asse aorto-iliaco<sup>141</sup>.

Nel settore dell'arteria femorale superficiale e dell'arteria poplitea un trial<sup>154</sup> ed una meta-analisi<sup>155</sup> hanno mostrato risultati tecnici, clinici e di pervietà a vantaggio della terapia chirurgica. In tale settore la terapia endovascolare deve essere considerata la prima scelta terapeutica nelle stenosi singole o multiple e nelle ostruzioni segmentarie; nell'ambito delle tecniche l'angioplastica deve essere la prima scelta tecnica riservando l'uso di stent autoespandibili esclusivamente ai pazienti in cui l'angioplastica si complica con recoil, dissecazione limitante flusso o trombosi; in effetti l'uso primario di stent non sembra fornire sostanziali benefici a 12 e 24 mesi<sup>156, 157</sup>. Con l'evoluzione tecnologica ed i risultati ottenuti dai devices a rilascio di farmaco<sup>158-161</sup> diviene auspicabile proporre per il futuro in tali segmenti una valutazione di comparazione tra terapia chirurgica e terapia endovascolare con devices di nuova generazione. Sebbene sulla femorale superficiale e poplitea i risultati della terapia endovascolare inizino a competere con quelli chirurgici, ancora oggi il trattamento chirurgico (endoarterectomia) deve essere considerato terapia di prima scelta nel paziente claudicante con lesione steno-ostruttiva della femorale comune. In tale sede spesso la malattia coinvolge l'ostio ed il primo segmento della femorale superficiale e della profonda, la lesione è sub-occludente e spesso fortemente calcifica e la terapia endovascolare presenta elevati rischi di stenting secondario e di ristrenosi tardiva<sup>162</sup>; alla luce di tali aspetti la terapia endovascolare viene proposta solo nel caso in cui la terapia chirurgica presenti elevati rischi locali e sistemici.

Le analisi di comparazione tra tecniche endovascolari e chirurgiche nel trattamento del paziente claudicante effettuate esclusivamente sulla base di una valutazione della distribuzione topografica (sovrà o sottoinguinale) della malattia arteriosa steno-ostruttiva risente della mancanza di una analisi morfologica delle lesioni arteriose, di una analisi delle caratteristiche cliniche del paziente e dello studio del patrimonio venoso del paziente. Infatti sebbene i risultati della letteratura spingano verso una scelta endovascolare nel settore aorto-iliaco ed una scelta chirurgica nel settore femoro-popliteo, nella pratica clinica la scelta può e deve essere modificata in base alle caratteristiche topografico/morfologiche delle lesioni steno-ostruttive, al rischio chirurgico ed al patrimonio vascolare del paziente. Per ciò che concerne gli aspetti morfologici, per esempio, è importante definire la presenza di lesioni calcifiche e la loro estensione; la loro presenza, infatti, potrebbe spostare la scelta terapeutica dall'endovascolare alla terapia chirurgica. Uno studio TAC preoperatorio, pertanto, potrebbe essere utile nello studio delle lesioni, in particolare nel settore aorto-iliaco, per una corretta scelta terapeutica. In una scelta terapeutica specifica per il singolo paziente diviene importante valutare anche il rischio operatorio sistemico e locale e l'aspettativa di vita del paziente; nei pazienti con rischi operatori elevati e ridotta aspettativa di vita la terapia endovascolare può essere proposta come prima scelta indipendentemente dalla sede, estensione e morfologia delle lesioni arteriose.

#### Raccomandazione 4.17

**1. Nel paziente con arteriopatia ostruttiva cronica degli arti inferiori in caso di lesione aorto-iliaca segmentaria il trattamento endovascolare è preferibile alla chirurgia open, mentre in caso di lesione aorto-iliaca estesa è indicata o la rivascolarizzazione endovascolare o open da valutarsi nel singolo caso. La rivascolarizzazione open è preferibile in caso di complessità anatomica.**

*Classe IIa, Livello di evidenza B*

**2. Nel paziente con arteriopatia ostruttiva cronica degli arti inferiori ritenuto ad alto rischio chirurgico e con lesioni aorto-iliache estese o complesse è preferibile alla rivascolarizzazione anatomica quella extra anatomica quando considerata indispensabile.**

*Classe IIb, Livello di evidenza C*

### Raccomandazione 4.18

**1. Nel paziente con stenosi o occlusioni segmentarie del segmento femoro-popliteo, ad esclusione dell'arteria femorale comune e dell'ostio della femorale superficiale e/o profonda, il trattamento endovascolare è preferibile a quello open. In caso di complessità anatomica o lesioni steno-occlusive lunghe, specie calcifiche, e paziente non ad alto rischio chirurgico è preferibile la rivascolarizzazione open.**

*Classe I, Livello di evidenza B*

**2. In caso di trattamento endovascolare dell'asse femoro-popliteo l'uso dello stent autoespandibile è indicato solo in presenza di risultato sub-ottimale della sola angioplastica.**

*Classe I, Livello di evidenza A*

**3. Nel caso di rivascolarizzazione mediante by pass femoro-popliteo sopragenicolare, la protesi in PTFE può essere utilizzata con risultati sovrapponibili alla vena autologa. Nel distretto sottogenicolare, la vena autologa rappresenta il materiale di scelta e la protesi sintetica dovrebbe essere utilizzata solo in assenza di un patrimonio venoso autologo adeguato.**

*Classe IIa, Livello di evidenza B*

**4. In caso di patologia estesa multilivello, coinvolgente la biforcazione femorale, l'asse iliaco e/o femoro-popliteo omolaterale, può essere indicata una procedura ibrida di endoarterectomia femorale e trattamento endovascolare della patologia a monte e/o a valle.**

*Classe IIb, Livello di evidenza B*

**5. In caso di by pass protesico sottogenicolare l'interposizione di un patch o di un breve tratto di vena autologa all'anastomosi distale di una protesi in PTFE, come anche il completamento della rivascolarizzazione mediante procedure endovascolari atte a migliorare il run-in e/o run off, possono essere indicati per migliorare la pervietà a distanza.**

*Classe IIa, Livello di evidenza B*

#### 4.5.2 Rivascolarizzazione nell'ischemia critica

Il primo obiettivo della rivascolarizzazione d'arto in un paziente con ischemia critica è quello di incrementare significativamente la perfusione dell'arto e del piede del paziente; attraverso tale approccio è possibile garantire il salvataggio dell'arto, la qualità di vita e sopravvivenza del paziente, la regressione

del dolore ischemico e la guarigione delle lesioni trofiche nello stadio IV di Fontaine o nelle categorie 5-6 di Rutherford. Tale trattamento non trova giustificazione nei pazienti con ischemia critica che risultino definitivamente allettati, con importanti problemi cognitivi, con flessione antalgica e anchilosi dell'articolazione del ginocchio, con severe co-morbidità, con estesa necrosi dei tessuti dell'arto, con estesa e severa arteriopatia ostruttiva periferica; in questi casi la rivascolarizzazione deve lasciare il posto all'intervento di amputazione maggiore.

Il percorso diagnostico-terapeutico del paziente con ischemia critica da sottoporre a rivascolarizzazione prevede come prima passo la definizione dell'entità dell'ischemia, della sede ed estensione dell'arteriopatia ostruttiva nonché lo studio del trofismo del piede.

Riguardo la definizione dell'entità dell'ischemia un ruolo molto discusso viene riservato all'indice di Winsor la cui sensibilità e specificità appare molto variabile nei pazienti affetti da arteriopatia ostruttiva ed in particolare nei pazienti diabetici che rappresentano una buona parte della popolazione affetta da ischemia cronica con lesione trofica; in questi pazienti la presenza di calcificazioni parietali a livello delle arterie della cavaglia e piede non garantisce una buona accuratezza diagnostica<sup>163</sup> così come risulta impossibile l'esecuzione dell'esame in presenza di lesione trofiche di gamba e piede. Un ruolo di primaria importanza invece viene riservato nello studio dell'entità dell'ischemia alla TcPO<sub>2</sub>; tale metodica appare utile sia per la diagnosi di ischemia critica<sup>139</sup> che per la definizione delle necessità di rivascolarizzazione dell'arto che utile/indispensabile nei pazienti con TcPO<sub>2</sub><40 mmHg<sup>164, 165</sup>.

Per la definizione della sede ed estensione dell'arteriopatia ostruttiva periferica possono essere utilizzate l'eco-color-Doppler, l'arteriografia, l'angio-TAC e l'angio-RMN. Poiché l'obiettivo della diagnostica preoperatoria è quella di definire la presenza di malattia, la topografia, la morfologia delle lesioni, il run in e run off nonché gli aspetti emodinamici di quest'ultimo (arterie ad elevata o bassa resistenza) è possibile affermare che l'esame strumentale più completo è rappresentato dall'eco-color-Doppler<sup>166, 167</sup> sebbene come sottolineato nelle Linee Guida della TASC sia un esame operatore dipendente, di lunga durata e ostacolato dalle calcificazioni<sup>139</sup>. Mediante tale esame è possibile anche effettuare una valutazione del patrimonio ve-

noso superficiale degli arti del paziente indispensabile in caso di rivascularizzazione infrainguinale con materiale venoso autologo. In alcuni pazienti l'eco-color-Doppler può essere utilizzato come unica valutazione strumentale pre-rivascularizzazione, in altri ha necessità di essere integrato dall'angiografia, dall'angio-TAC o angio-RMN. L'angiografia trova raramente indicazione nello studio preoperatorio del paziente; essa è attualmente utilizzata come esame pre-procedurale nell'ottica di un trattamento endovascolare dell'arteriopatia ostruttiva. L'angio-TAC ha quali limiti l'uso del mezzo di contrasto, l'esposizione ai raggi e la difficoltà di una accurata diagnosi in presenza di lesioni calcifiche<sup>139</sup>. L'angio-RMN viene proposta da diversi autori<sup>168, 169</sup> come metodica di scelta nello studio del paziente da sottoporre a rivascularizzazione per arteriopatia ostruttiva periferica; essa però appare di difficile utilizzo nei pazienti affetti da arteriopatia infrapoplitea poiché la sua accuratezza diagnostica nello studio del run off si riduce significativamente nelle lesioni estese delle arterie tibiali<sup>170, 171</sup>. In tale settore un recente studio italiano ha mostrato una maggior accuratezza diagnostica dell'angio-TAC<sup>172</sup>.

Nella valutazione preoperatoria riveste un ruolo importante anche lo studio delle lesioni trofiche. Nelle classificazioni di Fontaine e Rutherford non vi è alcuna caratterizzazione qualitativa delle lesioni trofiche; nella prima si parla solo di presenza/assenza di lesioni, nella seconda di perdite tissutali minori o maggiori. Poiché l'estensione in superficie e profondità della lesione trofica nonché la presenza di infezione possono condizionare significativamente l'esito della rivascularizzazione d'arto<sup>173</sup>, sarebbe utile introdurre nella descrizione clinica del paziente accanto alla descrizione dello stadio clinico anche quello della qualità della lesione. In tal senso vengono in nostro supporto, ed è auspicabile il loro uso nella pratica clinica, alcune classificazioni quali la Wagner, la Texas o più recentemente la WIFI<sup>174-176</sup>.

Mentre nel paziente con dolore a riposo senza lesioni trofiche l'obiettivo della rivascularizzazione è l'incremento globale della vascolarizzazione dell'arto e del piede, nel paziente con lesione trofica, dopo la valutazione dell'estensione della arteriopatia ostruttiva, diviene necessario valutare se la rivascularizzazione può essere effettuata secondo il modello angiosomico<sup>177</sup>. Tale approccio sembra essere utile per ridurre i tempi ed incrementare la percentuale di guarigione delle lesioni trofiche<sup>178</sup> ed è indispensa-

bile per garantire il salvataggio d'arto nel paziente diabetico con lesioni trofiche infette<sup>179</sup>.

Una volta terminato l'inquadramento clinico dell'arto, diviene necessario definire le co-patologie del paziente e il rischio cardio-pneumo-anestesiologico dell'intervento di rivascularizzazione. Questi ultimi aspetti, insieme all'inquadramento dell'arteriopatia ostruttiva, appaiono estremamente importanti nell'indicazione terapeutica. Attualmente la rivascularizzazione d'arto può essere effettuata con tre tecniche ovvero chirurgica, endovascolare o ibrida (chirurgica + endovascolare)<sup>139, 180-182</sup> e la scelta è condizionata non solo dalla topografia della malattia ma anche dal rischio operatorio e dall'aspettativa di vita del paziente. L'orientamento più accreditato è quello di scegliere, nei pazienti in cui possono essere proponibili sia la tecnica endovascolare che quella chirurgica, la terapia endovascolare nei pazienti con elevato rischio chirurgico e ridotta aspettativa di vita<sup>183-185</sup>.

Altre variabili che incidono nella scelta tecnica sono la topografia della malattia, la qualità delle lesioni steno-ostruttive e la qualità delle lesioni trofiche. Riguardo il ruolo della topografia nella scelta tecnica, la classificazione TASC, seppur decisamente superata dalla pratica clinica nel settore infrapopliteo (tutte le lesioni dalla TASC A alla TASC D possono essere trattate per via endovascolare), presenta ancora oggi validità in particolare nel settore aorto-iliaco e femoro-popliteo. In tali settori buona parte delle lesioni di tipo C ed alcune lesioni di tipo D, considerate nella TASC 2007 di pertinenza chirurgica<sup>139</sup>, possono essere trattate per via endovascolare. In questo tipo di lesioni un elemento che può condizionare negativamente il successo tecnico e positivamente il rischio di complicanze del trattamento endovascolare è la presenza di lesioni steno-ostruttive caratterizzate da placche calcifiche occludenti. Le placche calcifiche sono la manifestazione morfologica di una evoluzione in senso osteoclastico delle componenti cellulari della parte arteriosa<sup>186</sup>. Tali lesioni, che appaiono ben diverse dal punto di vista anatomico-patologico dalla calcinosi parietale<sup>187</sup>, rappresentano un significativo marker di rischio per l'amputazione e per una breve aspettativa di vita del paziente<sup>188-190</sup>. Nonostante quest'ultimo aspetto, ai fini del salvataggio dell'arto ed in presenza di un adeguato run off, in questi pazienti trova spazio come prima scelta il trattamento chirurgico. La stessa scelta tecnica sembra garantire risultati migliori sul salvataggio d'arto e sulla gua-

rigione delle lesioni trofiche nei pazienti con lesioni trofiche ampie ed infette<sup>191</sup>.

#### Raccomandazione 4.19

**1. Nel paziente con arteriopatia ostruttiva cronica degli arti inferiori e ischemia critica rivascolarizzabile, prima della rivascolarizzazione sono indicati: a) un completo imaging preoperatorio per definire la topografia e la morfologia delle lesioni, il run in e il run off, b) una classificazione delle lesioni trofiche in rapporto alla loro estensione ed alla presenza di infezione, c) un'accurata valutazione del rischio perioperatorio, delle comorbilità e dell'aspettativa di vita. È inoltre auspicabile una valutazione della perfusione cutanea mediante TcPO<sub>2</sub>.**

*Classe IIa, Livello di evidenza B*

**2. Nel paziente con arteriopatia ostruttiva cronica degli arti inferiori e ischemia critica rivascolarizzabile è indicata la rivascolarizzazione secondo il modello angiosomico con tecnica endovascolare o chirurgica o ibrida scelta in base alla valutazione del rischio operatorio, dell'aspettativa di vita, della topografia della malattia steno-ostruttiva, della qualità delle lesioni steno-ostruttive, dello stadio delle lesioni trofiche, del patrimonio venoso autologo. È indicato inoltre il controllo di qualità intraoperatorio della rivascolarizzazione.**

*Classe I, Livello di evidenza A*

**3. Nel paziente con ischemia critica cronica, arteriopatia obliterante aorto-iliaca con lesioni estese e rischio chirurgico medio/basso, il trattamento chirurgico tradizionale con bypass aorto-mono/bifemorale fornisce risultati a distanza migliori rispetto alla rivascolarizzazione endovascolare e quindi è indicato come trattamento di scelta, mentre il trattamento endovascolare è preferibile in caso di lesioni non estese e ad anatomia favorevole. Tuttavia in pazienti con lesioni trofiche avanzate, anche in lesioni aorto-iliache estese, un primo approccio endovascolare può essere indicato ai fini di salvataggio d'arto immediato.**

*Classe IIa, Livello di evidenza A*

**4. Nel paziente con aspettativa di vita superiore a 2 anni con ischemia critica cronica ed arteriopatia obliterante femoro-poplitea con lesioni ostruttive molto estese è indicata una rivascolarizzazione chirurgica mediante bypass femoro-popliteo come metodica di scelta.**

*Classe IIa, Livello di evidenza A*

**5. In caso di rivascolarizzazione femoro-poplitea sopragenicolare per ischemia critica la protesi in PTFE può essere utilizzata con risultati sovrapponibili alla vena autologa. Nel distretto sottogenicolare, la vena autologa rappresenta il materiale di scelta e la protesi dovrebbe essere utilizzata solo in assenza di un patrimonio venoso autologo adeguato.**

*Classe IIa, Livello di evidenza B*

**6. Nel caso di rivascolarizzazione femoro-tibiale per ischemia critica la vena autologa (sia ipsi che controlaterale, anche prelevata da altre sedi, come gli arti superiori) è indicata come materiale di scelta. In assenza di patrimonio venoso adeguato in paziente con rischio di amputazione, può essere utilizzata una protesi sintetica con l'aggiunta se possibile di procedure distali di miglioramento del run-off (cuffia venosa, bypass composito, FAV).**

*Classe IIb, Livello di evidenza B*

**7. Nel paziente con ischemia critica cronica rivascolarizzabile in cui l'impiego di una protesi sintetica è inevitabile, l'utilizzo di protesi modificata biochimicamente con eparina sembra fornire risultati a medio termine migliori rispetto alle protesi tradizionali.**

*Classe IIb, Livello di evidenza B*

#### 4.5.3 Rivascolarizzazione nell'ischemia acuta

Per un adeguato trattamento di una ischemia acuta degli arti inferiori il percorso diagnostico-terapeutico deve passare attraverso la definizione del quadro clinico, la ricerca della causa, la prevenzione dell'estensione del processo trombotico e la rimozione della causa.

Il paziente con ischemia acuta generalmente riferisce la comparsa improvvisa di dolore spesso associato ad alterazione della sensibilità e della motilità. Obiettivamente si apprezza pallore, dolore alla palpazione dell'area ischemica, assenza dei polsi periferici, alterazione della sensibilità e della motilità nell'area interessata dall'ischemia acuta. Il grado di ischemia acuta deve essere classificato in rapporto alle manifestazioni cliniche; a tal fine viene utilizzata la classificazione proposta da Rutherford che suddivide l'ischemia in 3 categorie<sup>192</sup>: Categoria I. si apprezzano segni di vitalità dell'arto, Categoria II. vi è rischio di perdita dell'arto, Categoria III. è ipotizzabile una lesione irreversibile delle struttu-

TABELLA I. — *Controindicazioni all'uso della terapia fibrinolitica.*

Assolute	Relative
— diatesi emorragiche	— rianimazione cardio-respiratoria (10 gg)
— recente emorragia gastro-intestinale (10 gg)	— ipertensione incontrollabile
— recente intervento neuro-chirurgico (3 mesi)	— recente intervento chirurgico maggiore (10 gg)
— trauma cranico (3 mesi)	— recente trauma importante (10 gg)
<b>Minori</b>	— recente chirurgia oculistica
— scompenso cardiaco	— tumore intracranico
— endocardite batterica	— puntura di un vaso incompressibile
— gravidanza	
— retinopatia diabetica	

re muscolo-nervose. L'alterazione della sensibilità e motilità condiziona la prognosi dell'ischemia<sup>192</sup> che deve essere posta in diagnosi differenziale con numerose altre patologie<sup>139</sup>. La rivascolarizzazione viene proposta solo nella categoria I e II mentre per i pazienti in categoria III (pazienti che presentano una ischemia acuta generalmente insorta da molto tempo) deve essere proposto un intervento di amputazione maggiore primaria<sup>193, 194</sup>.

Gli eventi clinici che possono causare una ischemia acuta includono la trombosi acuta di una arteria, di un bypass o di uno stent arterioso, l'embolia ad origine cardiaca (paziente con fibrillazione atriale, infarto miocardico acuto, disfunzione del ventricolo sinistro, protesi valvolare cardiaca in assenza di terapia anticoagulante) o da una arteria affetta da lesioni ateromasiche (aorta toracica o addominale per es.), la dissecazione arteriosa ed il trauma. La definizione della causa di ischemia acuta passa attraverso una accurata anamnesi e visita del paziente nonché attraverso esami strumentali cardiologici e vascolari (eco-color-Doppler, angioTAC-angio-RMN) che permettano di identificare la sede di occlusione arteriosa, il run in e run off e la presenza di eventuali patologie causa di embolie o trombosi. In questa fase lo studio angiografico viene proposto solo nel sospetto di una patologia trombotica poiché propedeutica al trattamento dell'ischemia o per definire l'estensione distale della patologia ostruttiva.

Appena viene posta diagnosi di ischemia acuta dell'arto è necessario somministrare e.v. eparina sodica a dosaggio terapeutico per evitare il propagarsi della trombosi a monte ed a valle della sede di occlusione arteriosa con peggioramento del quadro ischemico.

La diagnosi eziologica permette di poter scegliere la terapia più idonea (medico-fibrinolitica, chirurgica) per rimuovere la causa dell'ischemia. Sebbene i trials randomizzati<sup>195-197</sup> non mettano in evidenza una chiara superiorità della terapia endovascolare rispetto alla terapia chirurgica riguardo salvataggio d'arto e mortalità, la tendenza più recente è verso un incremento delle indicazioni ad una terapia endovascolare come prima scelta<sup>198</sup>. La scelta terapeutica comunque deve partire da una adeguata definizione della causa riservando, in linea di massima, il trattamento fibrinolitico farmacologico con infusione loco regionale (in associazione o meno ad altre metodiche) alla terapia della trombosi arteriosa e quello chirurgico al trattamento delle embolie e trombosi protesiche<sup>194</sup>.

La terapia fibrinolitica deve essere effettuata per via intraarteriosa, posizionando un catetere multitorato da infusione del farmaco all'interno del trombo<sup>199-200</sup>; prima di iniziare tale terapia è indispensabile escludere la presenza di elementi clinici che controindicano l'uso dei fibrinolitici (Tabella I)<sup>139, 199-201</sup>; durante la terapia è importante monitorare la pressione arteriosa, l'eventuale comparsa di complicanze emorragiche ed il profilo della coagulazione. Riguardo la scelta del farmaco non vi sono ad oggi evidenze che l'rt-PA sia più efficace dell'urokinasi o che presenti una maggior incidenza di complicanze emorragiche<sup>199</sup>.

Altre tecniche endovascolari prevedono l'uso di sistemi di trombolisi meccanica o di aspirazione del trombo<sup>202-208</sup>. La tromboaspirazione percutanea e la trombectomia meccanica percutanea rappresentano una alternativa non chirurgica per il trattamento dell'ischemia acuta degli arti inferiori in cui non vengono utilizzati farmaci trombolitici; tale scelta tecnica deve essere sempre associata ad uno studio angiografico che risulti propedeutico ad un trattamento endovascolare delle lesioni causa della trombosi. In futuro sarà utile impegnarsi in trial randomizzati per valutare l'efficacia di tali tecniche endovascolari rispetto alla terapia fibrinolitica.

La tecnica chirurgica in uso per la terapia dell'ischemia acuta è la tromboembolectomia con catetere di Fogarty che offre risultati migliori nella patologia embolica e, in alcuni studi, nel trattamento delle trombosi acute di bypass femoro-distali<sup>194</sup>. Il controllo del risultato dell'intervento può essere effettuato mediante studio angiografico intraoperatorio<sup>209</sup> utile per definire la presenza di trombo-

si residua, di associate lesioni stenosanti di origine aterosclerotica o di lesioni residue della parete arteriosa post-tromboembolectomia. In presenza di queste ultime patologie può divenire utile associare un trattamento endovascolare per incrementare la percentuale di pervietà primaria e di salvataggio dell'arto<sup>210</sup>. In caso di occlusione distale si può associare anche fibrinolisi intraoperatoria mediante l'infusione di alte dosi di farmaco in breve tempo<sup>211, 212</sup>.

Nella scelta tra terapia endovascolare e terapia chirurgica non si può tener conto solo dell'eziologia dell'ischemia ma devono essere valutate anche le co-morbidità. La tecnica chirurgica, infatti, presenta un rischio di mortalità cardio-vascolare significativamente superiore alla terapia endovascolare mentre la terapia fibrinolitica un rischio emorragico maggiore (Topas, Rochester, Taha). In alcuni pazienti può essere corretto utilizzare in sequenza entrambe le tecniche.

Nell'ischemia acuta severa e prolungata, qualunque sia stata la tecnica di trattamento, in caso di comparsa di segni clinici di sindrome compartimentale (edema, dolore, ipoestesia, deficit motorio) o nei pazienti ad elevato rischio di sviluppo deve essere eseguita una fasciotomia. Le incisioni cutanee possono avere lunghezza variabile mentre è molto importante che l'incisione della fascia interessi tutti i compartimenti, compreso il posteriore.

#### 4.6 Gestione del follow-up

L'arteriopatia ostruttiva cronica periferica (PAD) degli arti inferiori è una manifestazione locale della malattia aterosclerotica, pertanto si manifesta frequentemente in concomitanza con la localizzazione carotidea e coronarica.

Il follow-up dei pazienti con PAD, sia che vengano trattati mediante rivascolarizzazione endovascolare e/o chirurgica, sia che vengano trattati con terapia medica, riveste quindi una importanza fondamentale nel condizionare la prognosi della malattia in merito a salvataggio d'arto, qualità della vita e sopravvivenza.

Il programma di follow-up deve comprendere la valutazione del controllo dei fattori di rischio (diabete, dislipidemia, ipertensione, fumo ecc.) e dello stile di vita (attività fisica e alimentazione), il monitoraggio della compliance alle terapie mediche (antiaggreganti piastrinici, anticoagulanti, statine ecc), il controllo del risultato delle procedure di rivascolarizzazione effettuate.

In questa ottica è auspicabile che presso ogni centro di Chirurgia Vascolare, come parte integrante del follow-up, siano attivati programmi di educazione sanitaria ai pazienti e ambulatori per la cura delle lesioni trofiche degli arti, gestiti prevalentemente da personale infermieristico.

Inoltre devono essere implementati criteri di valutazione della sintomatologia e della qualità di vita (QoL) utilizzando possibilmente questionari generici (tipo EuroQol o Nottingham Health Profile) o specifici per le arteriopatie (Claudication Scale, Walking Impairment Questionnaire, VasculQol, Peripheral Artery Questionnaire):

- nella claudicatio (CI): intervallo libero riferito, meglio se quantificato con questionari o treadmill;
- nell'ischemia critica (IC): intensità del dolore, deambulazione autonoma, parzialmente autonoma, assistita, assente, allettamento.

Nonostante il progressivo aumento delle procedure di rivascolarizzazione degli arti inferiori (prevalentemente endovascolari) cui abbiamo assistito negli ultimi anni, non esistono evidenze di Livello A circa le modalità di follow-up di tali pazienti.

Il TASC II del 2007 dedica poche e generiche righe per la raccomandazione n. 42 (grado C): "programmi di sorveglianza" devono essere riservati a pazienti sottoposti a by-pass sottoinguinali, mediante esame clinico e valutazione ABI nell'immediato postoperatorio e a intervalli regolari ogni 6 mesi per almeno due anni.

Le Linee Guida dell'ESVS del 2011 (Management of Critical Limb Ischemia and Diabetic Foot) dedica un intero capitolo (VI) al follow-up dopo rivascolarizzazione, evidenziandone i tre scopi principali: ottimizzare le terapie mediche, controllare la rivascolarizzazione e porre indicazione a successive procedure di rivascolarizzazione o di amputazione minore o maggiore. Tuttavia, nessuno degli 11 lavori riportati è in grado di fornire raccomandazioni di grado elevato circa la reale utilità di controlli con Eco-color-Doppler successivi ad interventi di rivascolarizzazione periferica.

Ne consegue che le modalità di follow-up sono generalmente affidate alle decisioni del singolo centro o del singolo chirurgo. Molto si è discusso circa l'utilità dei programmi di follow-up, soprattutto per l'impegno e i costi che richiedono, tuttavia è indubbio che essi possano fornire un miglioramento delle cure attraverso un'analisi più accurata degli outcomes e degli standard di ogni singolo centro. È auspicabile che i vari programmi possano essere condivisi in rete

mediante piattaforme informatiche, per giungere ad una definizione condivisa dei percorsi diagnostico-terapeutici dei pazienti arteriopatici.

Le seguenti raccomandazioni sono un suggerimento per omogeneizzare le modalità di follow-up nei Centri di Chirurgia Vascolare Italiani<sup>213-218</sup>.

#### **PAD non rivascolarizzata:**

Tutti i pazienti con arteriopatìa periferica devono essere periodicamente sottoposti a un controllo clinico vascolare che deve comprendere:

- esame obiettivo locale con valutazione dei polsi periferici e del trofismo degli arti inferiori (utile Classificazione di Wagner in caso di lesioni trofiche del piede);
- pressioni di occlusione segmentaria con calcolo dell'ABI mediante Doppler C.W.;
- monitoraggio compliance alle terapie mediche, ai programmi di esercizio fisico ed alle variazioni degli stili di vita;
- valutazione sintomatologia e QoL.

#### **PAD rivascolarizzata:**

Questi pazienti necessitano di periodica valutazione clinica e strumentale (eco-color-Doppler e TCPO2). Le modalità e la tempistica del follow-up dipendono dal tipo di tecnica utilizzata (open o endovascolare) e dal distretto anatomico trattato.

#### **Pazienti sottoposti a rivascolarizzazione ENDOVASCOLARE distretto aorto-iliaco, iliaco-femorale e femorale superficiale:**

- controllo clinico a 1 mese e a 6 mesi;
- controllo clinico + ECD a 1 anno;
- successivamente controllo clinico ogni 6 mesi ed ECD almeno una volta all'anno.

#### **Pazienti sottoposti a rivascolarizzazione OPEN del distretto aorto-iliaco, iliaco-femorale e femoro-popliteo (by-pass aorto-bifemorale, iliaco-femorale, femoro-femorale crossover, axillo-bifemorale; TEA iliaco-femorale, femorale e femoro-poplitea):**

- controllo clinico a 1 mese;
- controllo clinico + ECD (controllo anastomosi) a 6 mesi;
- successivamente controllo clinico + ECD ogni 6 mesi.

#### **Pazienti sottoposti a rivascolarizzazione ENDOVASCOLARE femoro-poplitea, femoro-tibiale, tibiale**

**e inframalleolare o rivascolarizzazione OPEN femoro-distale con safena ("in situ", "ex situ", "invertita"), con protesi alloplastica (PFFE, dacron), con protesi biologica:**

- controllo clinico + ECD + TCPO<sub>2</sub> a 1, 3, 6 mesi;
- successivamente controllo clinico + ECD ogni 6 mesi.

Particolare attenzione deve essere posta al follow-up delle rivascolarizzazioni periferiche, dal momento che il fallimento precoce dei by-pass venosi femoro-distali può essere causato da errori tecnici durante l'intervento o da problematiche che si sviluppano nei primi mesi successivi all'intervento.

Il bypass può fallire per lo sviluppo di iperplasia intimale che causa stenosi lungo il decorso della vena o, più frequentemente, a livello delle anastomosi, per la progressione della malattia aterosclerotica nell'arteria donatrice/ricevente o per uno stato di ipercoagulabilità.

La sorveglianza routinaria dei by-pass in vena ha confermato che il meccanismo di fallimento è lo sviluppo di uno stato di basso flusso (low flow state) che induce alla trombosi.

Le lesioni stenotiche tendono a svilupparsi in modo asintomatico per il paziente, ma le alterazioni emodinamiche possono essere individuate prima della trombosi grazie a metodiche strumentali. È pertanto determinante sottoporre questi pazienti ad accurati programmi di "graft surveillance", dal momento che la pervietà secondaria migliora significativamente se la procedura di correzione di una stenosi di un by-pass periferico viene fatta prima della trombosi.

I criteri di valutazione per definire un bypass a rischio di trombosi prescindono quindi dalla ricomparsa della sintomatologia e devono tenere conto di una **riduzione dell'ABI di 0,15** e dai **seguiti parametri ECD** (Tabella II).

Il riscontro di una stenosi >70% rappresenta una indicazione ad uno studio angiografico del graft per la correzione endovascolare o chirurgica della lesione, anche in paziente asintomatico.

Più complesso appare invece il follow-up delle rivascolarizzazioni endovascolari delle arterie tibiali e del piede (soprattutto nei diabetici): in questi casi deve prevalere il criterio clinico, associato alla misurazione della TCPO<sub>2</sub>, su quello strumentale non invasivo che spesso risulta di difficile interpretazione.

TABELLA II. — *Criteri eco-color-Doppler utilizzati per identificare i bypass a rischio di trombosi.*

Criteri eco-color-Doppler	Potenzialità
PSV* <45 cm/sec	Stenosi >70% bypass o inflow
V1/V2** >1,5	Stenosi <50%
V1/V2 >2,0	Stenosi >50%
EDV*** >100	Stenosi >70%

\*: Velocità di picco sistolica

\*\*: Velocità alla stenosi/in un segmento normale

\*\*\*: Velocità diastolica.

In questi pazienti la recidiva dei sintomi e la mancata guarigione delle lesioni trofiche rappresenta indicazione a nuovo studio angiografico.

In conclusione l'implementazione di programmi strutturati di follow-up dei pazienti con arteriopatia periferica ha lo scopo di:

- monitorare e “stadiare” nel tempo la malattia aterosclerotica e la QoL dei pazienti;
- valutare l'efficacia delle terapie mediche e di rivascularizzazione (endovascolare e/o chirurgica);
- programmare eventuali re-interventi di rivascularizzazione, di amputazione minore o maggiore, curare le lesioni trofiche;
- costituire un database per conoscere e migliorare gli “outcomes” del singolo Centro e, in prospettiva, condividerli in rete con altri Centri in modo da definire i migliori percorsi diagnostico terapeutici (PDT).

#### Raccomandazione 4.20

**1. Nel paziente con arteriopatia ostruttiva cronica degli arti inferiori non sottoposto a rivascularizzazione è indicato un controllo periodico (almeno una volta all'anno) specialistico che possa comprendere una valutazione clinica, di QoL e di compliance terapeutica, e una misurazione dell'ABI.**

*Classe IIa, Livello di evidenza C*

**2. Nel paziente con arteriopatia ostruttiva cronica degli arti inferiori sottoposto a rivascularizzazione endovascolare del distretto aorto-iliaco-femorale (sopragenicolare) è indicato il seguente programma di follow-up:**

- controllo clinico a 1 mese e a 6 mesi;
- controllo clinico + eco-color-Doppler (ECD) a 1 anno;
- successivamente controllo clinico ogni 6 mesi ed ECD almeno una volta all'anno.

*Classe IIa, Livello di evidenza C*

**3. Nel paziente con arteriopatia ostruttiva cronica degli arti inferiori sottoposto a rivascularizzazione open del distretto aorto-iliaco-femorale-popliteo (sopragenicolare) è indicato il seguente programma di follow-up:**

- controllo clinico a 1 mese;
- controllo clinico + ECD (controllo anastomosi) a 6 mesi;
- successivamente controllo clinico + ECD ogni 6 mesi.

*Classe IIa, Livello di evidenza C*

**4. Nel paziente con arteriopatia ostruttiva cronica degli arti inferiori sottoposto a rivascularizzazione endovascolare o open del distretto sottogenicolare è indicato il seguente programma di follow-up:**

- controllo clinico + ECD + TCPO<sub>2</sub> a 1, 3, 6 mesi;
- successivamente controllo clinico + ECD ogni 6 mesi.

**Il riscontro morfologico o velocimetrico di una stenosi > 70% rappresenta indicazione sufficiente ad uno studio angiografico per eventuale correzione endovascolare o chirurgica della lesione, anche in paziente asintomatico.**

*Classe IIa, Livello di evidenza C*

**5. Nel paziente con arteriopatia ostruttiva cronica degli arti inferiori sottoposto a rivascularizzazione endovascolare delle arterie tibiali e/o del piede (soprattutto nei diabetici), la recidiva dei sintomi e la mancata guarigione delle lesioni trofiche rappresenta indicazione sufficiente per un nuovo studio angiografico.**

*Classe IIb, Livello di evidenza C*

#### 4.7 Gestione anestesiologica

##### Introduzione

Il rischio perioperatorio nella chirurgia vascolare periferica rimane elevato e ancora importante è il rischio cardiovascolare. Le complicanze cardiache sono frequenti (anche se l'ischemia è spesso silente) e sono le principali cause di morbilità e mortalità. La rivascularizzazione vascolare periferica (PVR) è una chirurgia classificata come ad alto rischio dalle recenti Linee Guida ESC/ESA 2014 sulla valutazione preoperatoria, con una incidenza combinata di morte cardiaca e infarto non fatale del miocardio (IMA) >5%<sup>219</sup>. La mortalità a 30 giorni dopo rivascularizzazione elettiva degli arti inferiori è pari al 5-8%, ma

è molto più alta in quelli con ischemia acuta degli arti con esito minaccioso per la vita.

Appare evidente dalla letteratura e dalla esperienza clinica come il primo ed irrinunciabile step volto alla protezione del danno ischemico perioperatorio sia quello di individuare il paziente ad alto rischio attraverso una corretta anamnesi e una altrettanto scrupolosa stratificazione del rischio.

Una volta individuato il paziente, anche con l'ausilio di test provocativi d'ischemia e l'incremento di marcatori di danno miocardico (troponine e NT-proBNP), questo rischio va contestualizzato al rischio chirurgico che nel caso della chirurgia vascolare periferica è >5% per IMA e può essere più elevato a seconda dell'invasività e della durata del trauma chirurgico stesso. Quando le caratteristiche del paziente e della chirurgia comportano un elevato rischio di IMA perioperatorio vanno messe in atto le strategie protettive miocardiche attraverso l'impiego dei farmaci cardioprotettivi (i beta-bloccanti), degli antiinfiammatori (le statine), degli antiaggreganti piastrinici, della rivascularizzazione preoperatoria, della ottimizzazione emodinamica perioperatoria (goal directed therapy). Nel caso di pazienti ad altissimo rischio (es: IMA preoperatorio recente associato a classe NYHA>2, creatinina elevata, BPCO, METs≤4, ecc.) che vengono sottoposti alla chirurgia vascolare periferica di lunga durata, è lecito predisporre un ricovero postoperatorio in terapia intensiva per le prime 12-24 ore.

Per quanto riguarda la tecnica di anestesia o la scelta di farmaci anestetici protettivi non si è raggiunto nessun consenso dai trials clinici.

L'anestesista vascolare ha una particolare esperienza nella valutazione del rischio pre-operatorio, e la valutazione anestesiológica dovrebbe essere parte del processo decisionale per i pazienti che affrontano una chirurgia maggiore come è da considerarsi la vascolare periferica ad alto rischio.

Vi è evidenza che il risultato dopo chirurgia vascolare sia legato allo skill di entrambi chirurghi e anestesisti. È nostra convinzione che anestesisti generalisti non dovrebbero essere quelli deputati alla gestione dei pazienti sottoposti a chirurgia maggiore aortica elettiva e di emergenza, carotidea o vascolare periferica. I dipartimenti di Anestesia dovrebbero rivedere la ripartizione dei casi di chirurgia vascolare al fine di garantire la concentrazione ottimale di anestesisti con esperienza ed expertise in chirurgia vascolare (team vascolare).

Per fare un esempio, l'amputazione degli arti inferiori si rende necessaria in una percentuale significativa di pazienti che subiscono la rivascularizzazione vascolare periferica per ischemia acuta o cronica degli arti, e può essere considerato un intervento a se stante. Questo intervento comporta una mortalità e morbilità molto alte; quindi per ridurre i rischi si consiglia che anche gli interventi di chirurgia per amputazione si effettuino nel dipartimento vascolare con anestesista vascolare esperto, dedicato.

L'anestesia vascolare è sempre più riconosciuta come una sub-specialità all'interno della branca anestesiológica, e ha propri specialisti riuniti in gruppi di lavoro, come il GdS Cardiotoracovascolare della SIAARTI, deputato a stilare le raccomandazioni procedurali.

Le competenze e le conoscenze degli anestesisti coinvolti nella cura dei pazienti chirurgici vascolari fanno sì che essi stessi siano il punto centrale nella valutazione del rischio e nell'ottimizzazione delle condizioni mediche coesistenti nei pazienti ad alto rischio prima di interventi di chirurgia maggiore. Nel periodo peri-operatorio l'anestesista vascolare deve possedere abilità e conoscenze adeguate per quanto riguarda il monitoraggio cardiovascolare, l'uso dei farmaci cardioattivi o vasoattivi, le strategie per la protezione d'organo peri-operatorio (renale, cardiaco e cerebrale), la gestione di emorragie gravi ed il mantenimento della normotermia.

Nelle ischemie acute, l'urgenza dell'intervento esclude la possibilità di una valutazione preoperatoria accurata. Tuttavia, le condizioni mediche coesistenti dovrebbero essere ottimizzate all'interno del poco tempo a disposizione. Qualche chirurgo sceglie, o è costretto a farlo, di effettuare l'embolectomia in anestesia locale, senza il coinvolgimento di un anestesista. Tuttavia, dato l'elevato rischio perioperatorio, un anestesista vascolare dovrebbe sempre essere coinvolto per monitorare le condizioni del paziente e somministrare sedativi, analgesici o altri farmaci se necessario.

### *Valutazione preoperatoria*

La valutazione del rischio cardiovascolare per l'intervento è molto importante ma non dovrebbe ritardare l'intervento chirurgico salvavita per un arto a rischio (per esempio quando c'è ischemia acuta). Fattori importanti di valutazione sono una patologia conosciuta con sintomi cardiovascolari, patologie

associate e la capacità funzionale, valutata in termini di equivalenti metabolici (MET). Indagini di minima includono l'emocromo, l'urea, gli elettroliti, la glicemia, l'ECG e la radiografia del torace, ma altri esami, tra cui l'emogasanalisi del sangue arterioso e la funzionalità polmonare possono essere test molto più importanti. In letteratura si è valutato il valore incrementale della troponina T ad alta sensibilità (hsTnT) e del NT-proBNP per la previsione del rischio prima della chirurgia non cardiaca in confronto con quanto stabilito dal Revised Cardiac Risk Index.

In uno studio<sup>220</sup> prospettico, osservazionale multicentrico internazionale, sono stati arruolati 979 pazienti prima della chirurgia non cardiaca. Gli endpoint erano mortalità in ospedale, la combinazione di morte, infarto miocardico acuto, arresto cardiaco, rianimazione cardio-polmonare e insufficienza cardiaca scompensata acuta. Venticinque pazienti (2,6%) sono deceduti e 36 (3,7%) pazienti hanno avuto un endpoint combinato. I marcatori cardiaci sono risultati elevati nei pazienti che sono morti rispetto ai sopravvissuti (hsTnT: 21 ng/l vs. 7 ng/l;  $P < 0,001$ ; NT-proBNP: 576 pg/ml vs. 166 pg/ml;  $P < 0,001$ ). Applicando un cut-off per hsTnT di 14 ng/l e per NT-proBNP di 300 pg / mL, i pazienti con elevati hsTnT avevano una mortalità di 6,9 vs. 1,2% ( $P < 0,001$ ) e con elevati livelli di NT-proBNP 4,8 vs. 1,4% ( $P = 0,002$ ). La più alta AUC della curva ROC si è riscontrata per la hsTnT come predittore di mortalità (0,809). Nella analisi Cox di regressione multivariata, la hsTnT era il più forte predittore indipendente per l'endpoint combinato (HR 2,6 [95% CI: 1,3-5,3];  $P = 0,01$ ).

Queste informazioni costituiscono la base per la previsione clinica del rischio perioperatorio e possono anche guidare la necessità di una terapia con beta-bloccanti<sup>219, 221</sup>. Il rischio di morbilità cardiaca perioperatoria e a lungo termine è aumentato nei pazienti non in grado di soddisfare una domanda di 4 MET. Le recenti Linee Guida ESC/ESA 2014<sup>219</sup> non sono chiare nel raccomandare che questi pazienti, e quelli con fattori di rischio clinici intermedi, dovrebbero essere sottoposti a test cardiaci non invasivi, tipo test da stress fisico, o test da stress farmacologico come lo stress eco-dobutamina (DSE), o la scintigrafia miocardica. Pur con le dovute cautele, noi crediamo nella necessità, invece, di effettuare test provocativi in questa popolazione di pazienti. La maggior parte dei pazienti con malattia vascolare periferica non è in grado di eseguire esercizi

in seguito a claudicatio e lo stress eco-dobutamina (DSE) è probabilmente il test di scelta, anche se non è ampiamente disponibile in tutte le nostre realtà ospedaliere. I pazienti con insufficienza cardiaca acuta o cronica, ma scarsamente controllata, meritano una valutazione preoperatoria non invasiva della funzione ventricolare sinistra (ecocardiografia). Se il test non invasivo rivela ischemia miocardica, il paziente deve essere considerato per una angiografia coronarica ed eventuale rivascolarizzazione, se indicata. La successiva decisione di procedere con l'angioplastica coronarica o il bypass dovrebbe seguire le Linee Guida e gli standard clinici e non è indicata in profilassi solo per sottoporre il paziente alla chirurgia vascolare prevista. Al contrario, se i pazienti sono stati sottoposti a rivascolarizzazione coronarica entro gli ultimi 5 anni e non hanno sintomi cardiaci, ulteriori test non sono necessari né indicati. Se i sintomi si sono ripresentati o la rivascolarizzazione data più di 5 anni, è raccomandata la valutazione coronarica<sup>219</sup>.

Dati recenti hanno dimostrato che la chirurgia eseguita immediatamente dopo rivascolarizzazione coronarica è associata ad un'alta incidenza di emorragia o complicanze cardiache<sup>222</sup>. A meno che le indicazioni siano urgenti (rischio per la sopravvivenza dell'arto o per la vita), la chirurgia vascolare periferica (PVS) dovrebbe quindi essere ritardata di almeno 4-6 settimane dopo angioplastica, stenting coronarico o intervento di bypass per permettere la guarigione delle lesioni endoteliali previa terapia antiaggregante piastriatica duplice<sup>219, 222</sup>.

#### Raccomandazione 4.21

**Nella valutazione del paziente con arteriopatía ostruttiva cronica degli arti inferiori da sottoporre a intervento chirurgico è indicata una stratificazione del rischio cardiologico, mediante: a) valutazione della capacità funzionale in termini di equivalenti metabolici (METs), b) test provocativi d'ischemia, come lo stress eco-dobutamina (DSE), o la scintigrafia miocardica, se METs <4; c) dosaggio di marcatori di danno miocardico (troponine e NT-proBNP). Nel paziente ritenuto ad elevato rischio di infarto miocardico perioperatorio vanno messe in atto le strategie di protezione miocardica attraverso l'impiego di farmaco cardioprotettore (beta-bloccante), statina, antiaggregante piastriatico, ed eventuale rivascolarizzazione coronarica**

**preoperatoria e/o ottimizzazione emodinamica perioperatoria (goal directed therapy).**

*Classe IIa, Livello di evidenza B*

#### **Raccomandazione 4.22**

**Nel paziente da sottoporre a chirurgia vascolare periferica ritenuto ad alto rischio (es: IMA preoperatorio recente associato a classe NYHA >2, creatinina elevata, BPCO, METs≤4) è indicato predisporre un ricovero postoperatorio in terapia intensiva per le prime 12-24 ore.**

*Classe IIa, Livello di evidenza C*

#### **Raccomandazione 4.23**

**Nel paziente da sottoporre a chirurgia vascolare periferica con insufficienza cardiaca acuta o cronica è indicata una valutazione preoperatoria non invasiva della funzione ventricolare sinistra (ecocardiografia).**

*Classe IIa, Livello di evidenza B*

#### **Raccomandazione 4.24**

**Nel paziente da sottoporre a chirurgia vascolare periferica con test non invasivo positivo per ischemia miocardica, è indicato procedere con angioplastica o by pass coronarico secondo le Linee Guida e gli standard clinici cardiologici.**

*Classe I, Livello di evidenza A*

#### **Raccomandazione 4.25**

**1. Nel paziente da sottoporre a chirurgia vascolare periferica, sottoposto a rivascolarizzazione coronarica negli ultimi 5 anni e asintomatico dal punto di vista cardiologico non sono indicati ulteriori test coronarici.**

*Classe III, Livello di evidenza A*

**2. Se la rivascolarizzazione miocardica data da più di 5 anni o il paziente è sintomatico per coronaropatia è indicata la valutazione coronarica.**

*Classe I, Livello di evidenza A*

#### **Raccomandazione 4.26**

**A meno che le indicazioni siano urgenti la chirurgia vascolare periferica dovrebbe essere dilazionata di almeno 4-6 settimane dopo angioplastica/stenting/by pass coronarico.**

*Classe IIa, Livello di evidenza B*

#### **Gestione preoperatoria**

La terapia medica deve essere ottimizzata e i farmaci antipertensivi continuati fino al giorno dell'intervento con l'eccezione generale degli ACE inibitori e degli antagonisti del recettore AT II. Questi farmaci sono associati ad ipotensione perioperatoria di grave entità e devono essere interrotti 24-48 ore prima dell'intervento, a meno che non vengano prescritti per scompenso cardiaco<sup>219</sup>. Il controllo del diabete richiederà terapia insulinica perioperatoria in sostituzione degli antidiabetici orali. L'evidenza recente suggerisce che i beta-bloccanti riducono l'ischemia perioperatoria, l'IMA e la mortalità perioperatoria e a lungo termine, però nei pazienti a rischio alto, ad esempio quelli con ischemia inducibile nei test non invasivi<sup>219, 221</sup>. Le Linee Guida ESC/ESA 2014 raccomandano la somministrazione perioperatoria di betabloccanti per tutti i pazienti sottoposti a chirurgia vascolare che hanno segni di ischemia nei test preoperatori, per i pazienti che li hanno utilizzati in precedenza per il trattamento dell'angina, per i pazienti con aritmie sintomatiche e per i pazienti ipertesi<sup>219, 223, 224</sup>. La presenza di importanti fattori di rischio per malattia coronarica è ancora un'indicazione relativa per il beta-blocco perioperatorio, anche se sono disponibili pochi dati prospettici. Alcuni trial multicentrici sono in corso per determinare se il beta-blocco è benefico nei pazienti a basso rischio (vale a dire quelli con fattori di rischio, ma senza malattia coronarica sintomatica) sottoposti ad una chirurgia ad alto rischio. Idealmente, il trattamento deve essere iniziato giorni o settimane prima dell'intervento chirurgico e si suggerisce che la dose deve essere titolata per ottenere una frequenza cardiaca a riposo di 60-70 battiti/min, evitando l'ipotensione e la bradicardia<sup>219, 221, 225, 226</sup>. Dati recenti suggeriscono che la terapia con statine migliora anche a lungo termine l'outcome nei pazienti con malattia vascolare da sottoporre a chirurgia<sup>227</sup>, per le note proprietà antinfiammatorie e di stabilizzazione di placca che possiedono. Nonostante i numerosi lavori e i trial sull'impiego delle statine nel periodo perioperatorio, la recente Cochrane<sup>228</sup> non da conclusioni circa l'indicazione al loro uso, ma crediamo soltanto perché le numerosità campionarie analizzate non consentono di definire i vantaggi e gli RCT necessari sono resi difficili dall'ampio uso clinico di questi farmaci. Le Linee Guida ESC/ESA 2014<sup>219</sup> raccomandano che l'inizio preoperatorio della terapia con statine do-

vrebbe essere preso in considerazione nei pazienti avviati a chirurgia vascolare, in modo ottimale almeno due settimane prima dell'operazione. Per i pazienti avviati a chirurgia non cardiaca che già sono in terapia con statine, le Linee Guida 2014 raccomandano il proseguimento della terapia per tutto il periodo di ricovero postoperatorio<sup>219</sup>.

#### Raccomandazione 4.27

**1. Nel paziente da sottoporre a chirurgia vascolare periferica iperteso già in terapia antiipertensiva è indicata la somministrazione del farmaco o dei farmaci antiipertensivi fino al giorno dell'intervento, con l'eccezione degli ACE inibitori e degli antagonisti del recettore AT II che devono essere sospesi 24-48 ore prima dell'intervento a meno che siano indicati per scompenso cardiaco.**

*Classe I, Livello di evidenza A*

**2. Per il controllo perioperatorio del diabete mellito è indicato sostituire l'antidiabetico orale con terapia insulinica.**

*Classe IIa, Livello di evidenza A*

**3. La somministrazione perioperatoria di beta-bloccante è indicata: a) se vi sono segni di ischemia miocardica ai test preoperatori, b) in caso di importanti fattori di rischio per malattia coronarica anche se asintomatica, c) se il trattamento è già in corso, d) in caso di aritmia sintomatica. Nel caso di primo impiego il trattamento con beta-bloccante deve essere iniziato possibilmente giorni o settimane prima dell'intervento chirurgico e la dose deve essere titolata fino ad ottenere una frequenza cardiaca a riposo di 60-70 battiti/min, evitando l'ipotensione e la bradicardia.**

*Classe I, Livello di evidenza A*

**4. La terapia perioperatoria con statina è indicata in quanto migliora, anche a lungo termine, l'outcome del paziente sottoposto a chirurgia vascolare periferica e dovrebbe essere iniziata almeno due settimane prima dell'intervento e proseguita per tutto il periodo di ricovero postoperatorio.**

*Classe IIb, Livello di evidenza B*

#### Gestione perioperatoria e tecniche anestesologiche

Gli obiettivi principali della anestesia nella chirurgia per la rivascolarizzazione degli arti inferiori è quella di garantire la stabilità emodinamica, la normotermia, la gestione ottimale della fluidoterapia

perioperatoria e il controllo effettivo del dolore postoperatorio. Il prolungato clampaggio vascolare può indurre fenomeni di ischemia-riperfusion, e devono quindi essere messe in atto misure specifiche per contrastarne gli effetti.

Le tecniche comprendono l'anestesia locale con sedazione, l'anestesia regionale e l'anestesia generale (con o senza tecniche analgesiche regionali associate).

In uno studio di Ghanami RJ *et al.*<sup>229</sup> sono stati identificati un totale di 5462 pazienti ricoverati per CLI che dovevano effettuare un bypass infrainguinale. L'età media dei pazienti era di  $69 \pm 12$  anni; solo il 39% era di sesso femminile. In tutto, sono state eseguite 4768 procedure in anestesia generale e 694 in l'anestesia regionale.

I pazienti trattati con anestesia generale erano più giovani e avevano più probabilità di una storia di fumo significativa, precedenti bypass agli arti inferiori, una amputazione precedente, precedente ictus, e una storia di diatesi emorragica compreso l'uso di warfarin. I pazienti che avevano ricevuto anestesi regionali avevano una maggiore prevalenza di malattia polmonare ostruttiva cronica.

Sono stati eseguiti bypass a livello tibiale nel 51% delle procedure, mentre il 49% delle procedure erano a livello popliteo. I casi eseguiti in anestesia generale hanno dimostrato un tempo operatorio più lungo, maggiore necessità di trasfusione di sangue e un più elevato periodo di ricovero. Non c'era differenza nel tasso di bypass a livello popliteo e infrapopliteo tra i gruppi. La mortalità si è verificata in 157 pazienti (3%). Il tasso complessivo di morbilità era il 37%. La media e la mediana dei giorni di ricovero erano 7,5 giorni ( $\pm 8,1$ ) e 6,0 giorni (Q1: 4,0, Q3: 8,0), rispettivamente. L'analisi multivariata non ha dimostrato differenze significative per le diverse modalità di anestesia per quanto riguardava l'incidenza di morbilità, mortalità, o la durata del ricovero.

La tachicardia con ipertensione o l'ipotensione nel periodo perioperatorio sono associate a ischemia miocardica e dovrebbero essere evitate con un'adeguata analgesia e anestesia, ma possono richiedere dosi aggiuntive di beta-bloccanti. L'ipotermia provoca vasocostrizione, brividi, aumento della domanda di ossigeno, ischemia miocardica, disagio postoperatorio e compromissione della perfusione periferica. Il mantenimento della normotermia è quindi fondamentale e occorre adottare misure di riscaldamento attivo per prevenire la perdita di calore durante l'in-

tervento chirurgico con l'isolamento di zone esposte, il riscaldamento dei fluidi ev, l'uso di materassini termici e di copertine riscaldanti. Una ottima analgesia è fondamentale anche per attenuare le risposte allo stress e la vasocostrizione associata a dolore postoperatorio, e, di solito, richiede oppioidi, anestesia locale o regionale. L'ipovolemia può anch'essa mettere in pericolo la perfusione periferica e la funzione del graft nel postoperatorio e dovrebbe essere evitata sistematicamente. Non ci sono dati sufficienti per sostenere l'uso intraoperatorio profilattico di vasodilatatori, per esempio la nitroglicerina in infusione nei pazienti a rischio di ischemia/infarto e tale terapia deve essere riservata al solo trattamento dell'ischemia miocardica perioperatoria quando non è presente ipotensione<sup>219</sup>.

### Monitoraggio

Oltre al monitoraggio standard durante l'anestesia, nei pazienti ad alto rischio dovrebbe essere considerato il monitoraggio ECG e del segmento ST a 12 derivazioni<sup>219</sup>. Inoltre nella chirurgia prolungata è imperativo il ricorso al monitoraggio continuo della temperatura, al monitoraggio della pressione arteriosa invasiva e della diuresi oraria.

La cateterizzazione venosa centrale dovrebbe essere considerata per guidare la fluidoterapia e permettere la somministrazione di farmaci inotropi, oltre che per il controllo della SvcO<sub>2</sub>. Il monitoraggio della funzione cardiaca (ad esempio Doppler esofageo, ecocardiografia transesofagea o cateterismo dell'arteria polmonare) può essere utile per guidare la fluidoterapia, valutare la funzione ventricolare e rilevare precocemente l'ischemia miocardica nei pazienti ad alto rischio.

La Goal Directed Therapy è stata proposta per migliorare l'outcome nei pazienti sottoposti a chirurgia ad alto rischio. Bisgaard J *et al.*<sup>230</sup> hanno cercato di verificare se la terapia goal-directed individualizzata con target in gittata sistolica e disponibilità di ossigeno potesse ridurre il numero di pazienti con complicanze post-operatorie e abbreviare la degenza in ospedale dopo un intervento elettivo di chirurgia arteriosa open degli arti inferiori.

Gli autori hanno randomizzato 40 pazienti da sottoporre ad intervento di chirurgia arteriosa elettiva degli arti inferiori. Hanno utilizzato un monitoraggio continuo mininvasivo della gittata cardiaca. Nel gruppo protocollo, la gittata sistolica è stata ottimiz-

zata con la somministrazione di 250 ml di colloide intraoperatorio e durante le prime 6 ore dopo l'intervento. Dopo l'intervento chirurgico, l'ottimizzazione fluidica è stata integrata con dobutamina, se necessario, con l'obiettivo di un delivery di ossigeno  $\geq 600$  ml/min/m<sup>2</sup> nel gruppo di intervento. I pazienti sono stati seguiti per 30 giorni. Nel gruppo di intervento, l'indice di gittata sistolica e l'indice cardiaco erano più alti per tutto il periodo di trattamento ( $45 \pm 10$  vs.  $41 \pm 10$  ml/m<sup>2</sup>,  $P < 0,001$  e  $3,19 \pm 0,73$  vs.  $2,77 \pm 0,76$  l/min/m<sup>2</sup>,  $P < 0,001$ , rispettivamente), così come il delivery di ossigeno post-operatorio ( $527 \pm 120$  vs.  $431 \pm 130$  ml/min/m<sup>2</sup>,  $P < 0,001$ ). Nello stesso gruppo, 5/20 pazienti avevano uno o più complicazioni vs. 11/20 nel gruppo di controllo ( $P = 0,05$ ). Dopo aggiustamento per le differenze pre-operatorie e intraoperatorie, l'odds ratio per  $\geq 1$  complicanze era 0,18 (0,04-0,85) nel gruppo di intervento ( $P = 0,03$ ). La durata mediana della degenza in ospedale non differiva tra i due gruppi. Gli Autori<sup>230</sup> concludevano affermando che la terapia perioperatoria goal-directed individualizzata può ridurre le complicanze post-operatorie in chirurgia elettiva arteriosa open degli arti inferiori.

### Anestesia generale

Le considerazioni generali di cui sopra per quanto riguarda il mantenimento della normotermia, del volume intravascolare e una buona analgesia postoperatoria sono più importanti di tecniche specifiche per l'induzione o il mantenimento dell'anestesia. Tuttavia, l'induzione e il risveglio dalla anestesia generale dovrebbero essere le fasi di maggiore stabilità emodinamica per ottimizzare la risposta cardiovascolare. La durata prolungata di molte procedure vascolari periferiche e l'alta incidenza di comorbidità data dalle malattie cardiorespiratorie associate spesso indicano la necessità di ventilazione controllata, attraverso l'intubazione tracheale o la maschera laringea per il mantenimento delle vie aeree, e fanno quindi preferire una tecnica di anestesia generale.

### L'anestesia regionale

La chirurgia degli arti inferiori si presta all'uso di anestesia regionale da sola o in combinazione con sedazione o anestesia generale leggera. Il tempo della chirurgia può essere prolungato, quindi le tecniche con catetere per l'analgesia continua possono essere preferibili ai metodi regionali a bolo singolo. Le

principali controindicazioni all'anestesia regionale per PVS sono la terapia anticoagulante o il rifiuto da parte del paziente. Inoltre, alcuni pazienti sono incapaci di sopportare la posizione durante un lungo intervento chirurgico a causa di artrite o malattie cardiorespiratorie e l'anestesia generale, in questi casi, può essere preferibile.

I tempi di esecuzione della anestesia regionale legati all'eparina sono stati molto dibattuti e la pratica attualmente accettata sostiene l'istituzione del blocco regionale almeno 4 ore dopo o 1 ora prima della somministrazione di eparina non frazionata per via sottocutanea e 12 h dopo o 4 ore prima della somministrazione di eparine a basso peso molecolare.

L'anestesia regionale offre diversi vantaggi teorici rispetto alla anestesia generale, compresa l'attenuazione della risposta allo stress chirurgico e il miglioramento della funzione respiratoria postoperatoria.

Una recente review della Cochrane<sup>231</sup> ha preso in considerazione quattro studi che riguardano l'anestesia neurassiale verso l'anestesia generale. Il numero totale di pazienti è di 696, di cui 417 in anestesia neurassiale e 279 in anestesia generale. I pazienti del gruppo anestesia neuroassiale avevano età media di 67 anni, e il 59% erano uomini. Quelli del gruppo anestesia generale avevano un'età media di 67 anni, e il 66% erano uomini. Nessuna differenza è stata osservata tra i pazienti sottoposti ad anestesia neurassiale o generale per quanto riguarda il tasso di mortalità (OR 0,89, 95% CI 0,38-2,07; 696 pazienti; quattro trial), infarto miocardico (OR 1,23, 95% CI 0,56-2,70; 696 pazienti; quattro trial), e amputazione degli arti inferiori (OR 0,84, 95% CI 0,38-1,84; 465 pazienti, tre trial). La polmonite è meno comune dopo anestesia neuroassiale rispetto all'anestesia generale (OR 0,37, 95% CI 0,15-0,89; 201 pazienti, due trial). Non sono invece state raggiunte evidenze sufficienti per l'ictus cerebrale, la durata della degenza ospedaliera, la disfunzione cognitiva postoperatoria, complicanze nel recupero dall'anestesia e per il fabbisogno trasfusionale. Nessun dato sulle disfunzioni nervose, sull'infezione della ferita post-operatoria, la soddisfazione del paziente, il dolore post-operatorio, il recupero funzionale (claudicatio) e il dolore a riposo.

Alcuni studi hanno anche suggerito che l'analgesia epidurale può migliorare il flusso nel graft arterioso e la risposta clinica nel periodo postoperatorio a causa della riduzione delle resistenze vascolari periferiche, soprattutto per la attenuazione dello stato di ipercoagulabilità postoperatorio indotto dalla chi-

rurgia<sup>232</sup>. Si assiste infatti ad un aumento di fattori procoagulanti circolanti, ad un aumento della aggregazione delle piastrine, ad una diminuzione degli inibitori della coagulazione (antitrombina III e proteina C) e ad una inibizione della fibrinolisi. La letteratura ci suggerisce che l'analgesia epidurale può ridurre questo stato di ipercoagulabilità attraverso l'attenuazione della risposta allo stress e l'inibizione diretta della aggregazione piastrinica da assorbimento di anestetico locale<sup>233</sup>. Singh N *et al.*<sup>234</sup> hanno pubblicato i risultati di uno studio retrospettivo dal database NSQIP su 14.788 pazienti (9757 pazienti in anestesia generale, 2848 pazienti in anestesia spinale, e 2183 pazienti in anestesia epidurale) che hanno subito un bypass arterioso infrainguinale dell'arto inferiore durante il periodo di studio. Quasi tutti i pazienti (99%) erano uomini, e l'età media era di 65,8 anni. Il tipo di anestesia ha influenzato in modo significativo il fallimento del graft a 30 giorni. Rispetto alla anestesia spinale, le probabilità di fallimento del graft erano più alte per il gruppo anestesia generale (OR 1,43; 95% CI, 1,16-1,77; P=0.001). Non c'era alcuna differenza statisticamente significativa tra anestesia spinale ed epidurale. Per quanto riguarda gli eventi cardiaci, definiti come infarto miocardico post-operatorio o arresto cardiaco, i pazienti con normale stato funzionale e senza storia di insufficienza cardiaca congestizia o ictus hanno avuto peggiori risultati in anestesia generale rispetto alla spinale (OR 1,8; 95% CI, 1,32-2,48; P<0.0001). Non c'era differenza statisticamente significativa tra epidurale e spinale nell'incidenza di eventi cardiaci. L'anestesia generale è stata associata con più casi di polmonite postoperatoria (OR 2.2 [95% CI, 1,1-4,4; P=0,034], mentre non c'era nessuna differenza significativa tra epidurale e spinale. Non c'era alcuna differenza significativa nella mortalità a 30 giorni tra i tre gruppi con l'analisi univariata o multivariata. Anche se l'anestesia generale è il tipo più comune di anestesia usato nel bypass infrainguinale, i risultati di Singh N *et al.*<sup>234</sup> suggeriscono che non è la migliore strategia, perché è associata a morbidità significativamente peggiore rispetto alle tecniche regionali.

Tuttavia, queste osservazioni sono state molto criticate e i dati sono contrastanti. Vari studi, anche se non recentissimi, non mostrano alcuna differenza tra anestesia regionale o generale nella funzionalità del graft, nella morbidità e mortalità cardiaca<sup>235-237</sup>. Il flusso del graft dipende principalmente dalle competenze chirurgiche e la maggior parte delle occlusio-

ni postoperatorie dei graft è infatti causato da fattori tecnici chirurgici. Il flusso del graft è determinato anche dalla gittata cardiaca, dalle resistenze vascolari e dal volume di sangue circolante. Pertanto, la prevenzione della ipotermia, della ipovolemia e del dolore legati ad una condotta anestesiológica scrupolosa sono fattori più importanti per la pervietà del graft che l'uso di una anestesia generale o regionale <sup>219</sup>.

### Raccomandazione 4.28

**1. Nel paziente da sottoporre a chirurgia vascolare arteriosa periferica è indicata l'anestesia generale in caso di: a) diatesi emorragica, b) procedure vascolari complesse in cui si preveda una lunga durata dell'intervento, c) difficoltà del paziente a mantenere la posizione operatoria, d) necessità di un migliore controllo delle vie aeree. L'anestesia regionale è preferibile in caso di grave pneumopatia ostruttiva cronica e/o previsione di lunga durata dell'intervento e in tal caso le tecniche con catetere per analgesia continua possono essere preferibili ai metodi regionali a bolo.**

*Classe IIa, Livello di evidenza A*

**2. L'anestesia regionale è indicata almeno 4 ore dopo o 1 ora prima della somministrazione di eparina non frazionata per via sottocutanea e 12 h dopo o 4 ore prima della somministrazione di eparina a basso peso molecolare.**

*Classe I, Livello di evidenza A*

**3. Nel perioperatorio sono indicate le misure volte a: a) evitare l'ipotensione o la tachicardia con ipertensione, b) mantenere la normotermia e la normovolemia, c) contrastare gli effetti dei fenomeni di ischemia-riperfusion secondari a prolungato clampaggio vascolare.**

*Classe IIa, Livello di evidenza A*

### Gestione postoperatoria

Un buon controllo del dolore postoperatorio è obbligatorio per ridurre i picchi di catecolamine e minimizzare lo stato di ipercoagulabilità come descritto sopra. Ciò può essere ottenuto con l'infusione epidurale di anestetico locale con o senza oppioidi o con la terapia parenterale con oppioidi come anche con la PCI (analgesia controllata dal paziente). La normotermia dovrebbe essere mantenuta con i metodi di riscaldamento attivi dove richiesto e l'ossigeno dovrebbe essere somministrato come supplementazio-

ne. L'ipossiemia postoperatoria è comune dopo PVR ed i pazienti, anche per questo motivo, sono a rischio di ischemia miocardica postoperatoria. Si suggerisce che la somministrazione di ossigeno sia monitorata e prolungata per almeno 24 ore dopo l'intervento e per ulteriori 2-3 giorni in pazienti ad alto rischio. L'ischemia miocardica silente è comune e dovrebbero essere eseguiti ECG seriati e curve troponiniche (ricerca del picco delle hsTnT) per i pazienti con malattia coronarica nota. Anche se i dati recenti suggeriscono una riduzione dell'IMA perioperatorio rispetto al passato, la mortalità associata è ancora del 10-15% e i pazienti con ischemia miocardica devono assumere antiaggreganti e beta-bloccanti <sup>219</sup> e nei casi più gravi devono sottoporsi ad un possibile intervento coronarico.

Il ripristino della circolazione arteriosa durante l'intervento chirurgico può causare gravi lesioni da riperfusion portando a iperpotassiemia, depressione miocardica, aritmie cardiache acute o arresto cardiaco, mioglobulinemia ed insufficienza renale acuta. Si consiglia pertanto di monitorare lo stato acido-base e la concentrazione di potassio per tutta la durata della chirurgia così che le misure preventive o correttive (ad esempio, la somministrazione di bicarbonato ev, di calcio e di insulina con glucosio) possano essere prontamente istituite.

Se è presente necrosi muscolare o si è già verificata una ischemia irreversibile, può essere indicata una amputazione primaria per evitare che i rischi connessi possano compromettere la prognosi *quoad vitam*.

### Raccomandazione 4.29

**Dopo chirurgia vascolare arteriosa periferica in paziente sintomatico anche a riposo è indicato un buon controllo del dolore che può essere ottenuto mediante infusione epidurale di anestetico locale con o senza oppioidi oppure mediante terapia parenterale con oppioidi o con PCI (analgesia controllata dal paziente).**

*Classe IIa, Livello di evidenza B*

### 4.8 Gestione delle lesioni cutanee croniche

Le lesioni cutanee croniche interessano circa lo 0,3-5% della popolazione generale, hanno una maggior prevalenza nella popolazione anziana e costituiscono una situazione di estremo disagio per la qualità di vita del paziente e della sua famiglia. Nelle società

occidentali circa il 90% delle lesioni riconosce un'etiologia vascolare, con netta prevalenza delle ulcere flebotatiche; le ulcere secondarie ad arteriopatia riguardano il 5-10% dei casi. Esistono infine lesioni trofiche causate dalla combinazione di patologie venose e arteriose, le cosiddette "ulcere miste", che sono le più complesse dal punto di vista diagnostico-terapeutico.

Il paziente diabetico è particolarmente predisposto a sviluppare lesioni cutanee. Con il termine di piede diabetico si identificano tutte le complicanze, ulcerative e non, del diabete che colpiscono gli arti inferiori; interessano circa il 15% dei pazienti diabetici almeno una volta nel corso della vita e rappresentano tuttora la causa principale di amputazione degli arti inferiori nei paesi industrializzati.

Criticità nella razionalizzazione della gestione delle lesioni cutanee croniche:

- Collaborazione ed interazione tra le varie figure professionali coinvolte (medico di medicina generale, infermiere, medico specialista);

- Uniformità di linguaggio e di classificazione delle lesioni;

- Selezione dei presidi necessari per il trattamento delle lesioni in base a criteri scientifici e di budget; periodico aggiornamento della lista dei materiali, tenendo conto anche delle costanti evoluzioni tecnologiche del settore;

- Formazione del personale;

- Definizione di protocolli comuni e validati ospedale-territorio e di un piano terapeutico che preveda la rimborsabilità parziale o totale dei presidi utilizzati.

#### **Figure professionali coinvolte**

- Chirurgo vascolare
- Diabetologo
- Infettivologo
- Dermatologo
- Medico di medicina generale (MMG)
- Infermiere

#### **Strutture Sanitarie (Livelli di Assistenza)**

- Ambulatori infermieristici territoriali  
Inquadramento eziologico e trattamento preliminare, continuità assistenziale.

- Ambulatori dei MMG

Prima diagnosi, inquadramento clinico, trattamento preliminare, continuità assistenziale, attività di prevenzione primaria e secondaria.

- **I LIVELLO A:** Ambulatorio Specialistico di Inquadramento Eziologico e Continuità Assistenziale (AMBULATORI DI CHIRURGIA VASCOLARE e di DIABETOLOGIA)

Inquadramento specialistico clinico, con particolare riguardo alla diagnosi delle ulcere arteriose e diabetiche; prima prescrizione del piano di cura per trattamento sul territorio. Attività di screening e follow-up.

- **I LIVELLO B:** Ambulatorio Specialistico di Consulenza e Continuità Assistenziale (altri ambulatori specialistici divisionali interessati al trattamento delle ulcere)

Consulenza specialistica, continuità assistenziale (follow-up), presa in carico di casi specifici

- **II LIVELLO:** Ambulatorio di Approfondimento Diagnostico Strumentale (AMBULATORI DI DIAGNOSTICA VASCOLARE E DIABETOLOGIA)

Approfondimento diagnostico strumentale delle ulcere ad etiologia vascolare e diabetica.

- **III LIVELLO:** Ricovero Ospedaliero, in regime ORDINARIO o di DH. In particolare, per le ulcere vascolari e diabetiche, le strutture di riferimento sono la CHIRURGIA VASCOLARE e la DIABETOLOGIA

Diagnostica invasiva, trattamento specifico di casi complessi (terapia infusione antibiotica e/o vasoattiva, rivascolarizzazione, curettages, autoinnesti cutanei)

#### **PDTA**

#### **Il MMG:**

- Definisce l'iter diagnostico per la definizione della patologia di base; fornisce le prime cure ed indicazioni terapeutiche; può inviare da subito il paziente all'assistenza infermieristica;

- Invia alla Struttura di **I livello A** i pazienti con sospetta vasculopatia, i diabetici e tutti i casi che non migliorano dopo 2 settimane di trattamento;

- Gestisce il follow-up del paziente, interagendo con l'assistenza infermieristica e gli ambulatori di I e II livello; prima di ogni invio specialistico, dettaglia le principali misure terapeutiche adottate e la stadiazione dell'ulcera.

#### **L'ASSISTENZA INFERMIERISTICA TERRITORIALE:**

- Eseguisce il trattamento topico delle lesioni sulla base delle indicazioni fornite dal MMG o dallo specialista;

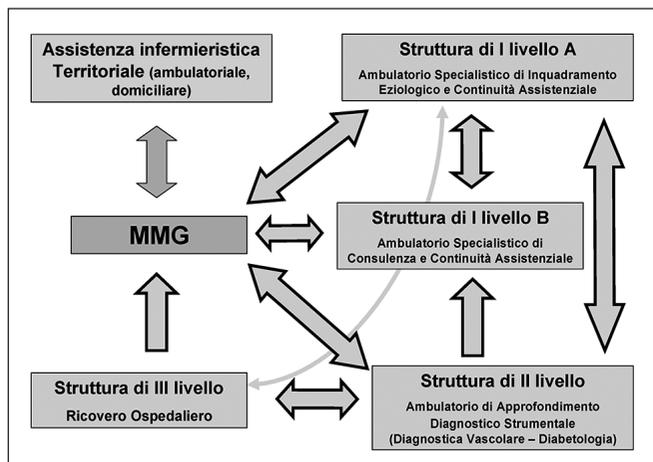


Figura 2. — Strutture Sanitarie (Livelli di Assistenza).

— Compila una cartella infermieristica (che deve seguire il paziente) ove vengano riportati, eventualmente a cadenza settimanale, il tipo di medicazione in atto e la stadiazione dell'ulcera;

— Interagisce con il MMG, segnalando casi che necessitino di una rivalutazione clinica o di una possibile modifica del piano di cura.

#### LA STRUTTURA DI I LIVELLO A:

— Eroga prestazioni specialistiche finalizzate all'inquadramento diagnostico clinico dell'ulcera ed allo screening dei pazienti a rischio;

— Eroga la prima prescrizione del piano di cura per il trattamento sul territorio;

— Stabilisce le modalità e la tempistica del follow-up;

— Può riaffidare il paziente al MMG per le cure sul territorio così come predisporre ulteriore valutazione presso Struttura di I livello B;

— Vi afferiscono, per le periodiche valutazioni specialistiche, i pazienti in cura presso i servizi infermieristici territoriali (avendo come tramite il MMG);

— Ha la **prerogativa** di potere prescrivere un ulteriore approfondimento diagnostico presso la **Struttura di II livello** o il ricovero presso la **Struttura di III livello**.

#### LA STRUTTURA DI I LIVELLO B:

— Eroga prestazioni specialistiche cliniche finalizzate da un lato ad ulteriore approfondimento diagnostico eziologico (consulenza) e dall'altro alla continuità assistenziale (follow-up);

— Vi afferiscono, per le periodiche valutazioni specialistiche, i pazienti in cura presso i servizi infermieristici territoriali (avendo come tramite il MMG);

#### LA STRUTTURA DI II LIVELLO:

— Vi si affersce solamente previa **indicazione specialistica vascolare o diabetologica**;

— Eroga prestazioni specialistiche strumentali finalizzate all'approfondimento diagnostico delle ulcere a sospetta eziologia vascolare e diabetica;

— Interagisce con il MMG e con le strutture di I livello;

— Può prescrivere il ricovero presso la Struttura di III livello.

#### LA STRUTTURA DI III LIVELLO:

— Vi si affersce solamente previa indicazione specialistica vascolare o diabetologica;

— Eroga prestazioni specialistiche eseguibili solo in regime di ricovero (ordinario o DH);

— Alla dimissione riaffida il paziente al MMG ed alle cure territoriali e, allo stesso tempo, può predisporre il follow-up presso la struttura di II livello e di I livello A (Figura 2).

#### Classificazione delle lesioni

— **Eziologica:**

— Venosa

— Arteriosa

— Mista

— Diabetica Neuropatica

— Post-traumatica

— Iatrogena

— **Topica** (basata sull'**ESTENSIONE** dell'ulcera); la classificazione proposta trae spunto da quella del **National Pressure Ulcer Advisory Panel** e da quella di **Wagner** (più specifica per le **LESIONI DIABETICHE**);

— **Clinica** (basata sui segni di **INFEZIONE**)

#### CLASSIFICAZIONE TOPICA

CLASSE 1	Eritema con cute intatta
CLASSE 2	Ulcera superficiale
CLASSE 3	Ulcera profonda, senza interessamento della fascia
CLASSE 4	Ulcera interessante la fascia, il muscolo e le ossa
CLASSE 5	Gangrena localizzata alle dita o al tallone
CLASSE 6	Gangrena di tutto il piede o di una zona significativa

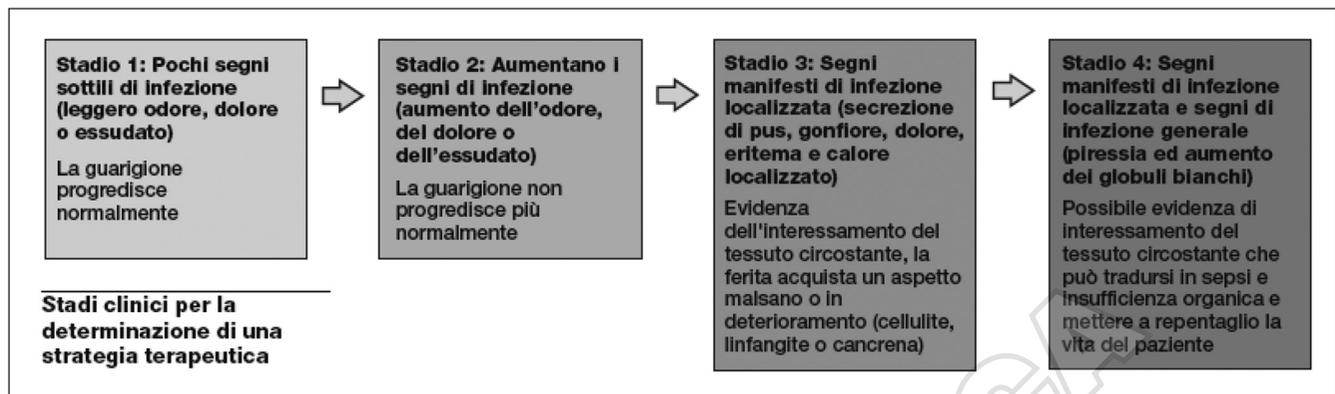


Figura 3. — Stadi clinici per la determinazione di una strategia terapeutica.

**CLASSIFICAZIONE CLINICA (Figura 3)***Elenco dei presidi a disposizione per la cura delle lesioni cutanee croniche***ANTISETTICI/SOLUZIONI DETERGENTI**

- Soluzione fisiologica (Sodio Cloruro 0,9%)
- Betadine (Iodopovidone 10%)
- Acqua Ossigenata 10 VOL
- Clorexidina (Neoxinal 0,2%)
- Eosina soluzione al 2%

**MEDICAZIONI SEMPLICI**

- Cerotti medicati (vari tipi e misure)
- Medicazioni a pellicola trasparente
- Garze semplici
- Garze iodoformiche
- Garze betadinate
- Garze paraffinate
- Garze all'acido ialuronico

**MEDICAZIONI AVANZATE**

- Alginati
- Idrocolloidi in fibra e a placca
- Idrogel
- Medicazioni al carbone attivo
- Garze con pomata contenente argento
- Schiume di Poliuretano

Le medicazioni addizionate all'argento sono indicate in caso di lesioni infette.

**EMOCOMPONENTI PER USO NON TRASFUSIONALE**

Concentrato e Gel Piastrinico

**BENDE E TUTORI ELASTICI**

- Bende elastiche
- Bende semi-elastiche adesive
- Bende medicate all'ossido di zinco
- Bende di fissaggio coesive

**DISPOSITIVI A PRESSIONE NEGATIVA****Raccomandazione 4.30**

Nella gestione del paziente con lesione trofica vascolare periferica è indicata la più ampia condivisione possibile tra le figure professionali coinvolte a livello territoriale e sovra territoriale soprattutto per quanto riguarda la tipologia di classificazione delle lesioni, che possa tener conto dell'eziologia, dell'estensione e della profondità, presenza o meno di segni di infezione e per quanto riguarda inoltre Linee Guida e protocolli di trattamento e controllo ambulatoriale. Sono inoltre indicati gruppi di lavoro di ASL o Regionali dedicati alla definizione e all'aggiornamento del prontuario dei materiali e dispositivi d'uso per medicazioni avanzate.

*Classe IIa, Livello di evidenza C*

**Modalità di medicazione**

Tutte le lesioni vanno sottoposte preliminarmente a:

- Disinfezione con ANTISETTICO;
- Successiva detersione con SOLUZIONE FISILOGICA.

Un tampone per esame colturale ed antibiogramma deve essere eseguito nei casi di sospetta infezione della lesione.

Il tipo di medicazione varia in base al tipo di ulcera:

**A) ULCERA SUPERFICIALE CON SCARSA SECREZIONE (CLASSE 2, STADIO 1):**

Copertura con GARZA PARAFFINATA o IDROCOLLOIDI A STRATO SOTTILE.

**B) ULCERA SUPERFICIALE A SECREZIONE ABBONDANTE (CLASSE 2, STADIO 2-3-4):**

Copertura con ALGINATI o IDROFIBRE o MEDICAZIONI AL CARBONE ATTIVO.

**C) ULCERA CON BIOFILM (CLASSE 2-3):**

Se possibile cercare di rimuovere delicatamente il biofilm con bisturi n. 15;

Copertura con IDROGEL (per favorire il “debridment”) e GARZA PARAFFINATA.

**D) ULCERA (qualsiasi classe e stadio) RICOPIERTA DA ESCARA:**

È indispensabile rimuovere chirurgicamente il tessuto necrotico;

Copertura con IDROGEL (per favorire il “debridment”) e GARZA PARAFFINATA.

**E) GANGRENA DELLE DITA, DEL TALLONE O DI PARTI PIU' O MENO ESTESE DEL PIEDE (CLASSE 5-6):**

Ove possibile cercare di rimuovere chirurgicamente il tessuto necrotico

Copertura con GARZA BETADINATA o GARZA IODOFORMICA.

**F) ULCERA PROFONDA A SECREZIONE ABBONDANTE O CON TRAGITTI FISTOLOSI (CLASSE 3-4, STADIO 2-3-4):**

Eeguire lavaggi con antisettici e soluzione fisiologia della/e cavità, eventualmente con siringa ed ago-cannula sterili;

Medicazione A ZAFFO con GARZE STERILI o GARZA IODOFORMICA.

La MEDICAZIONE A PRESSIONE NEGATIVA è indicata nelle ulcere di Classe 2, 3 o 4 con abbondante secrezione. È inoltre particolarmente utile per “preparare il terreno” agli autoinnesti cutanei. **È indispensabile la prescrizione specialistica.**

In caso di ulcere particolarmente estese la guarigione può essere accelerata mediante AUTOINNESTI CUTANEI FENESTRATI o, in casi eccezionali, mediante INNESTI DI CUTE BIOINGEGNERIZZATA. **Tali trattamenti possono essere erogati solo da strutture di III livello.**

IL CONCENTRATO ED IL GEL PIASTRINICO possono essere utilizzati per il trattamento delle ulcere croniche (in particolare diabetiche). Si consiglia

di fare riferimento alle **Raccomandazioni SIMTI** (Società Italiana di Medicina Trasfusionale e Immunematologia) **sugli emocomponenti per uso non trasfusionale**, disponibili “on-line”.

## IL BENDAGGIO

Nelle ulcere ad **EZIOLOGIA FLEBOSTATICA** è fondamentale l'utilizzo di un bendaggio elastico o di una calza elastica di almeno II classe di compressione. Bendaggi medicati confezionati (su prescrizione medica) con bende medicate all'ossido di zinco e bende semi-elastiche adesive possono essere utili nelle fasi iniziali di trattamento, in particolare se presenti edema e marcati segni di flogosi.

Nelle ulcere **ARTERIOSE** il bendaggio deve essere lasso; le calze elastiche sono in genere controindicate.

Nelle ulcere ad **EZIOLOGIA MISTA** il tipo di bendaggio o l'eventuale prescrizione di calze elastiche deve essere attentamente valutato dallo specialista

Nelle ulcere **ARTERIOSE, MISTE e DIABETICHE** si raccomanda una adeguata protezione del tallone con Schiume di Poliuretano ai fini di evitare l'insorgenza di lesioni da decubito che, per esperienza, risultano di difficile trattamento e lenta guarigione.

## Cartella Infermieristica Vulnologica

### DATI ANAGRAFICI

NOME	COGNOME
NATO A	IL
RESIDENTE A	VIA
TELEFONO	CODICE FISCALE

### ALLERGIE

SI
NO

### ANAMNESI

---



---

### TERAPIA FARMACOLOGICA

FARMACO	DOSE	ORARIO

## CARATTERISTICHE DELLA LESIONE

	LESIONE 1	LESIONE 2	LESIONE 3	LESIONE 4
Data insorgenza				
Localizzazione				
Eziologia				
Classe				
Stadio				

### 4.9 Aspetti futuri in tema di prevenzione e trattamento

F. PEINETTI, M. CASTAGNOLA

con la collaborazione di E. Caradonna e P. Modugno, Fondazione di Ricerca e Cura Giovanni Paolo II, Campobasso

L'iniezione di cellule staminali autologhe derivate dal midollo osseo si è rivelata una terapia potenzialmente efficace e sicura per ridurre l'incidenza di amputazione nell'ischemia critica non rivascolarizzabile<sup>238, 239</sup>.

Diversi studi *in vivo*, in modelli animali e nell'uomo, hanno documentato l'effetto positivo delle cellule endoteliali progenitrici (EPCs) derivanti dal midollo osseo nel trattamento di tessuti ischemici mediante la formazione di vasi collaterali<sup>240-243</sup>. L'efficacia terapeutica e la sicurezza del trapianto di cellule autologhe prelevate dal midollo osseo nell'ischemia periferica è stata dimostrata in numerosi lavori scientifici<sup>244-247</sup>.

I pazienti con ischemia critica degli arti inferiori non suscettibili di rivascolarizzazione chirurgica e/o endovascolare, trattati con concentrati cellulari estratti da midollo osseo autologo, hanno mostrato, rispetto ai controlli trattati con placebo, un netto miglioramento del flusso sanguigno espresso clinicamente dall'aumento dell'autonomia di marcia, incremento della saturazione tissutale d'ossigeno e significativa riduzione del dolore. L'amputazione è stata evitata nel 75% dei casi<sup>243, 248-254</sup>. La terapia angiogenica è stata inoltre inserita nelle Linee Guida dell'ACC/AHA (Class II)<sup>255</sup>.

La Società Italiana di Chirurgia Vascolare ed Endovascolare (SICVE) ha promosso uno studio policentrico, prospettico, osservazionale, controllato con lo scopo di verificare l'efficacia terapeutica delle EPCs per la terapia dell'ischemia critica non rivascolarizzabile.

Lo studio prevede il reclutamento di 300 pazienti (10 per ognuno dei 30 centri individuati). Tutti i dati saran-

no allocati in un database dedicato, gestito dalla SICVE secondo la normativa vigente che regola la sicurezza e la privacy dei dati personali dei pazienti. I termini di analisi sono a 1 mese, a 3 mesi, a 6 mesi ed a 12.

I risultati saranno importanti per valutare efficacia del trattamento e meglio definire i criteri di selezione dei pazienti, le modalità di prelievo e somministrazione delle EPCs ed il follow-up.

### Raccomandazione 4.31

**Nell'ischemia critica periferica ritenuta non rivascolarizzabile può essere indicato il trattamento con cellule endoteliali progenitrici derivate dal midollo osseo (EPCs) in quanto in grado di comportare un miglioramento dell'autonomia di marcia, della sintomatologia dolorosa e della probabilità di salvataggio d'arto.**

*Classe IIb, Livello di evidenza B*

### Bibliografia

1. Peach G, Griffin M, Jones KG *et al*. Diagnosis and management of peripheral arterial disease. *Br Med J* 2012;345:e5208.
2. Kannel WB, McGee DL. Update on some epidemiologic features of intermittent claudication: the Framingham Study. *J Am Geriatr Soc* 1985;33:13-8.
3. Tendera M, Aboyans V, Bartelink ML *et al*. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries: the Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011;32:2851-906.
4. Aronow WS. Office management of peripheral arterial disease. *Am J Med* 2010;123:790-2.
5. Novo S. Classification, epidemiology, risk factors, and natural history of peripheral arterial disease. *Diabetes Obes Metab* 2002;4(Suppl 2):S1-6.
6. Van Kuijk JP, Flu WJ, Welten GM *et al*. Long-term prognosis of patients with peripheral arterial disease with or without polyvascular atherosclerotic disease. *Eur Heart J* 2010;31:992-9.
7. Criqui MH, Ninomiya JK, Wingard DL *et al*. Progression of peripheral arterial disease predicts cardiovascular disease morbidity and mortality. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1736-42.
8. Paraskevas KI, Mukherjee D, Whayne TF. Peripheral arterial disease: implications beyond the peripheral circulation. *Angiology* 2013;64:569-71.
9. Novo S, Avellone G, Di Garbo V *et al*. Prevalence of risk factors in patients with peripheral arterial disease. A clinical and epidemiological evaluation. *Int Angiol* 1992;11:218-29.
10. Novo S, Coppola G, Milio G. Critical limb ischemia: definition and natural history. *Curr Drug Targets Cardiovasc Haematol Disord* 2004;4:219-25.
11. Novo G, Maniglia D, Deborha M *et al*. Peripheral atherosclerosis is associated with the occurrence of restenosis after percutaneous coronary intervention. *Coron Artery Dis* 2007;18:627-31.
12. Hussein AA, Uno K, Wolski K *et al*. Peripheral arterial disease and progression of coronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:1220-5.
13. Romano G, Corrado E, Muratori I *et al*. Carotid and peripheral

- atherosclerosis in patients who underwent primary percutaneous coronary intervention and outcome associated with multifocal atherosclerosis. *Int Angiol* 2006;25:389-94.
14. Rizzo M, Corrado E, Coppola G *et al.* Prediction of cardio- and cerebro-vascular events in patients with subclinical carotid atherosclerosis and low HDL-cholesterol. *Atherosclerosis* 2008;200:389-95.
  15. Mehlsen J, Wiinberg N, Joergensen BS *et al.* High prevalence of peripheral arterial disease in patients with previous cerebrovascular or coronary event. *Blood Press* 2010;19:308-12.
  16. Inglis SC, Bechuk J, Al-Suhaime SA *et al.* Peripheral artery disease and outcomes after myocardial infarction: An individual-patient meta-analysis of 28,771 patients in CAPRICORN, EPEHESUS, OPTIMAAL and VALIANT. *Int J Cardiol* 2013;168:1094-101.
  17. Bouisset F, Bongard V, Ruidavets JB *et al.* Prognostic usefulness of clinical and subclinical peripheral arterial disease in men with stable coronary heart disease. *Am J Cardiol* 2012;110:197-202.
  18. Welten GM, Schouten O, Hoeks SE *et al.* Long-term prognosis of patients with peripheral arterial disease: a comparison in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1588-96.
  19. Araki Y, Kumakura H, Kanai H *et al.* Prevalence and risk factors for cerebral infarction and carotid artery stenosis in peripheral arterial disease. *Atherosclerosis* 2012;223:473-7.
  20. Meves SH, Diehm C, Berger K *et al.* Peripheral arterial disease as an independent predictor for excess stroke morbidity and mortality in primary-care patients: 5-year results of the getABI study. *Cerebrovasc Dis* 2010;29:546-54.
  21. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA *et al.* Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *J Vasc Surg* 2007;45 Suppl S:S5-67.
  22. Murabito JM, D'Agostino RB, Silbershatz H, Wilson WF. Intermittent claudication. A risk profile from The Framingham Heart Study. *Circulation* 1997;96:44-9.
  23. Selvin E, Erlinger TP. Prevalence of and risk factors for peripheral arterial disease in the United States: results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2000. *Circulation* 2004;110:738-43.
  24. Wattanakit K, Folsom AR, Selvin E *et al.* Risk factors for peripheral arterial disease incidence in persons with diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Atherosclerosis* 2005;180:389-97.
  25. Price JF, Mowbray PI, Lee AJ *et al.* Relationship between smoking and cardiovascular risk factors in the development of peripheral arterial disease and coronary artery disease: Edinburgh Artery Study. *Eur Heart J* 1999;20:344-53.
  26. Fowkes FG, Housley E, Riemersma RA *et al.* Smoking, lipids, glucose intolerance, and blood pressure as risk factors for peripheral atherosclerosis compared with ischemic heart disease in the Edinburgh Artery Study. *Am J Epidemiol* 1992;135:331-40.
  27. Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G *et al.* Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2004;141:421-31.
  28. Association AD. Peripheral arterial disease in people with diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:3333-41.
  29. Criqui MH, Fronek A, Klauber MR *et al.* The sensitivity, specificity, and predictive value of traditional clinical evaluation of peripheral arterial disease: results from noninvasive testing in a defined population. *Circulation* 1985;71:516-22.
  30. MacGregor AS, Price JF, Hau CM *et al.* Role of systolic blood pressure and plasma triglycerides in diabetic peripheral arterial disease. The Edinburgh Artery Study. *Diabetes Care* 1999;22:453-8.
  31. Faulkner KW, House AK, Castleden WM. The effect of cessation of smoking on the accumulative survival rates of patients with symptomatic peripheral vascular disease. *Med J Aust* 1983;1:217-9.
  32. Lassila R, Lepantalo M. Cigarette smoking and the outcome after lower limb arterial surgery. *Acta Chir Scand* 1988;154:635-40.
  33. Gardner AW. The effect of cigarette smoking on exercise capacity in patients with intermittent claudication. *Vasc Med* 1996;1:181-6.
  34. Ingolfsson IO, Sigurdsson G, Sigvaldason H *et al.* A marked decline in the prevalence and incidence of intermittent claudication in Icelandic men 1968-1986: a strong relationship to smoking and serum cholesterol—the Reykjavik Study. *J Clin Epidemiol* 1994;47:1237-43.
  35. Steinberg MB, Greenhaus S, Schmelzer AC *et al.* Triple-combination pharmacotherapy for medically ill smokers: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009;150:447-54.
  36. Jorenby DE, Leischow SJ, Nides MA *et al.* A controlled trial of sustained-release bupropion, a nicotine patch, or both for smoking cessation. *N Engl J Med* 1999;340:685-91.
  37. Knight C, Howard P, Baker CL *et al.* The cost-effectiveness of an extended course (12+12 weeks) of varenicline compared with other available smoking cessation strategies in the United States: an extension and update to the BENESCO model. *Value Health* 2010;13:209-14.
  38. Pedersen TR, Kjekshus J, Pyörälä K *et al.* Effect of simvastatin on ischemic signs and symptoms in the Scandinavian simvastatin survival study (4S). *Am J Cardiol* 1998;81:333-5.
  39. Group HPSC. Randomized trial of the effects of cholesterol-lowering with simvastatin on peripheral vascular and other major vascular outcomes in 20,536 people with peripheral arterial disease and other high-risk conditions. *J Vasc Surg* 2007;45:645-54.
  40. Sastry P, Kaski JC. Atherosclerotic plaque regression - the role of statin therapy. *Drugs Today (Barc)* 2010;46:601-8.
  41. Youssef F, Seifalian AM, Jagroop IA *et al.* The early effect of lipid-lowering treatment on carotid and femoral intima media thickness (IMT). *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2002;23:358-64.
  42. Taylor AJ, Villines TC, Stanek EJ *et al.* Extended-release niacin or ezetimibe and carotid intima-media thickness. *N Engl J Med* 2009;361:2113-22.
  43. Villines TC, Stanek EJ, Devine PJ *et al.* The ARBITER 6-HALTS Trial (Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol 6-HDL and LDL Treatment Strategies in Atherosclerosis): final results and the impact of medication adherence, dose, and treatment duration. *J Am Coll Cardiol* 2010;55(24):2721-6.
  44. Boden WE, Probstfield JL, Anderson T *et al.* Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med* 2011;365(24):2255-67.
  45. Pollak AW, Kramer CM. LDL lowering in peripheral arterial disease: are there benefits beyond reducing cardiovascular morbidity and mortality? *Clin Lipidol* 2012;7:141-149.
  46. McDermott MM, Guralnik JM, Greenland P *et al.* Statin use and leg functioning in patients with and without lower-extremity peripheral arterial disease. *Circulation* 2003;107:757-61.
  47. Davignon J. Beneficial cardiovascular pleiotropic effects of statins. *Circulation* 2004;109(23 Suppl 1):III39-43.
  48. Anderson JL, Halperin JL, Albert NM *et al.* Management of patients with peripheral artery disease (compilation of 2005 and 2011 ACCF/AHA guideline recommendations): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2013;127:1425-43.
  49. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH *et al.* 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014 Jul 1;63(25 Pt B):2889-934.
  50. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K *et al.* 2013 ESH/ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *Blood Press* 2014;23:3-16.
  51. Kurkclinsky AK, Levy M. Effect of ramipril on walking times and

- quality of life among patients with peripheral artery disease and intermittent claudication: a randomized controlled trial. *J Am Med Assoc* 2013;309:453-60.
52. Hirsch AT, Criqui MH, Treat-Jacobson D *et al.* Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care. *J Am Med Assoc* 2001;286:1317-24.
  53. Pande RL, Perlstein TS, Beckman JA *et al.* Secondary prevention and mortality in peripheral artery disease: National Health and Nutrition Examination Study, 1999 to 2004. *Circulation* 2011;124:17-23.
  54. Andreozzi GM *et al.* Consensus Document on Intermittent Claudication from the Central European Vascular Forum (C.E.V.F.) – 3rd revision (2013). *Int Angiol* 2014;33
  55. Stoffers HE, Kester AD *et al.* The diagnostic value of sign and symptoms associated with peripheral arterial occlusive disease in general practice. A multivariate approach. *Med Decis Making* 1997;17:61-70.
  56. Rutherford RB. The vascular consultation. In: Rutherford RB, ed *Vascular Surgery* (ed 4). Philadelphia: Saunders; 1995. p. 1-10.
  57. Criqui MH, Fronek A *et al.* The sensitivity, specificity and predictive value of traditional clinical evaluation of peripheral arterial disease: results from non-invasive testing in a defined population. *Circulation* 1985;71:516-21.
  58. Rutherford RB, Baker JD *et al.* **Recommended standards for reports dealing with lower extremity ischemia: revised version.** *J Vasc Surg* 1997;42:128-33.
  59. Carter SA. The role of pressure measurements in vascular disease. In: Bernstein EF, editors. *Non-invasive Diagnostic Techniques in Vascular Disease*. St Louis: Mosby; 1985. p. 513-44.
  60. Ramsey DE, Manke DA, Summers DS. **Toe blood pressure: a valuable adjunct to ankle pressure measurement for assessing peripheral arterial disease.** *J Cardiovasc Surg* 1983;24:43-8.
  61. Koelmay MJ, Denhart D *et al.* Diagnosis of arterial disease of the lower extremities with duplex ultrasonography. *Br J Surg* 1996;83:404-9.
  62. De Vries SO, Hunink MG, Polak JF. Summary receiver operating characteristic curves as a technique for meta-analysis of the diagnostic performance of duplex ultrasonography in peripheral arterial disease. *Academic Radiology* 1996;3:361-9.
  63. Hiatt WR, Nawaz D *et al.* The evaluation of exercise performances in patients with peripheral vascular disease. *J Cardiopulm Rehabil* 1988;12:525-32.
  64. Gardner AW, Skinner JS, *et al.* **Progressive vs single stage treadmill tests for evaluation of claudication.** *Med Sci Sports Exerc* 1991;23:402-8.
  65. Shneider PA, Ogawa DY, Rush MP. Lower extremities revascularization without contrast arteriography: a prospective study of operation based upon duplex mapping. *Cardiovasc Surg* 1999;7:699-703.
  66. Elsman BH. Impact of ultrasonographic duplex scanning on the repetitive decision making in lower limb arterial disease. *Br J Surg* 1995;82:630-3.
  67. Kohler TR, Andros G *et al.* Duplex scanning replace arteriography for lower extremity arterial disease? *Ann Vasc Surg* 1990;4:280-7.
  68. Legemare DA, Teeuwen C, Hoeneveld *et al.* The potential for Duplex scanning to replace aorto-iliac and femoro-popliteal arteriography. *Eur J Vasc Surg* 1989;3:49-54.
  69. Elsman BH. The use of color-coded duplex scanning in the selection of patients with lower extremity arterial disease for percutaneous transluminal angioplasty: a prospective study. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1996;19:313-6.
  70. Sultan S, Tawfik W, Hynes N. Ten-year technical and clinical outcomes in TransAtlantic Inter-Society Consensus II infrainguinal C/D lesions using duplex ultrasound arterial mapping as the sole imaging modality for critical lower limb ischemia. *J Vasc Surg* 2013;57:1038-45.
  71. Lowery AJ, Hynes N, Manning BJ *et al.* A prospective feasibility study of duplex ultrasound arterial mapping, digital-subtraction angiography, and magnetic resonance angiography in management of critical lower limb ischemia by endovascular revascularization. *Ann Vasc Surg* 2007;21:443-51.
  72. Collins R, Cranny G, Burch J *et al.* A systematic review of duplex ultrasound, magnetic resonance angiography and computed tomographyangiography for the diagnosis and assessment of symptomatic, lower limb peripheral arterial disease. *Health Technol Assess* 2007;11;III-IV, XI-XIII, 1-184.
  73. Heuschmid M, Krieger A, Beierlein W *et al.* Assessment of peripheral arterial occlusive disease: comparison of multislice-CT angiography (MS-CTA) and intraarterial digital subtraction angiography (IA-DSA). *Eur J Med Res* 2003;8:389-96.
  74. Cernic S, Pozzi Mucelli F *et al.* Comparison between 64-row CT angiography and digital subtraction angiography in the study of lower extremities: personal experience. *Radiol Med* 2009;114:1115-29.
  75. Sun Z. Diagnostic accuracy of multislice CT angiography in peripheral arterial disease. *J Vasc Interv Radiol* 2006;17:1915-21.
  76. Kayhan A, Palabiyik F, Serinsöz S *et al.* Multidetector CT angiography versus arterial duplex USG in diagnosis of mild lower extremity peripheral arterial disease: is multidetector CT a valuable screening tool? *Eur J Radiol* 2012;81:542-6.
  77. Met R, Bipat S, Legemate DA *et al.* Diagnostic performance of computed tomography angiography in peripheral arterial disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2009;301:415-24.
  78. Mell M, Tefera G, Thornton F *et al.* Clinical utility of time-resolved imaging of contrast kinetics (TRICKS) magnetic resonance angiography for infrageniculate arterial occlusive disease. *J Vasc Surg* 2007;45:543-8; discussion 548
  79. Bosma J, Dijkstra LM, Lam K *et al.* The costs and effects of contrast-enhanced magnetic resonance angiography and digital subtractionangiography on quality of life in patients with peripheral arterial disease. *Acta Radiol* 2014;55:279-86.
  80. Pomposelli F. Arterial imaging in patients with lower extremity ischemia and diabetes mellitus. *J Vasc Surg* 2010;52(3 Suppl):81S-91S.
  81. Soulez G, Therasse E, Giroux MF *et al.* Management of peripheral arterial disease: role of computed tomography angiography and magnetic resonance angiography. *Presse Med* 2011;40(9 Pt 2):e437-52. doi
  82. De Vos MS, Hawkins AT, Hevelone ND *et al.* National variation in the utilization of alternative imaging in peripheral arterial disease. *J Vasc Surg* 2014;59:1315-22.
  83. Eiberg JP1, Grønvald Rasmussen JB, Hansen MA *et al.* Duplex ultrasound scanning of peripheral arterial disease of the lower limb. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2010;40:507-12.
  84. Eiberg JP, Hansen MA, Jensen F *et al.* Ultrasound contrast-agent improves imaging of lower limb occlusive disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2003;25:23-8.
  85. Meissner OA, Verrel F, Tató F *et al.* Magnetic resonance angiography in the follow-up of distal lower-extremity bypass surgery: comparison with duplex ultrasound and digital subtraction angiography. *J Vasc Interv Radiol* 2004;15:1269-77.
  86. Willmann JK, Mayer D, Banyai M *et al.* Evaluation of peripheral arterial bypass grafts with multi-detector row CT angiography: comparison with duplex US and digital subtraction angiography. *Radiology* 2003;229:465-74.
  87. Griffin NM, Wright IA, Buckenham TM. Comparison of duplex ultrasound with digital subtraction angiography in the assessment of infra-inguinal autologous vein bypass grafts. *ANZ J Surg* 2006;76:966-9.
  88. Scheffler A, Rieger H. Clinical information content of transcutaneous oxymetry (tcpO2) in peripheral arterial occlusive disease (a review of the methodological and clinical literature with a special reference to critical limb ischaemia). *Vasa* 1992;21:111-26.

89. Ladurner R, Küper M, Königsrainer I *et al.* Predictive value of routine transcutaneous tissue oxygen tension (tcpO<sub>2</sub>) measurement for the risk of non-healing and amputation in diabetic foot ulcer patients with non-palpable pedal pulses. *Med Sci Monit* 2010;16:CR273-7
90. Gazzaruso C, Coppola A, Falcone C *et al.* Transcutaneous oxygen tension as a potential predictor of cardiovascular events in type 2 diabetes: comparison with ankle-brachial index. *Diabetes Care* 2013;36:1720-5.
91. Schwarz G, Litscher G, Delgado PA *et al.* An NIRS matrix for detecting and correcting cerebral oxygen desaturation events during surgery and neuroendovascular procedures. *Neurol Res* 2005;27:423-8.
92. KJ Daly, CN McCollum. Carotid Endarterectomy using near infrared spectroscopy monitoring. In: Pedrini L, editor. *Il Monitoraggio in Chirurgia Vascolare* (vol 2). Bologna: Labanti e Nanni; 2002. p. 89-96.
93. Moritz S, Kasprzak P, Arlt M *et al.* Accuracy of cerebral monitoring in detecting cerebral ischemia during carotid endarterectomy: a comparison of transcranial Doppler sonography, near-infrared spectroscopy, stump pressure, and somatosensory evoked potentials. *Anesthesiology* 2007;107:563-9.
94. Nakayama M, Iwasaki S, Ichinose H *et al.* Monitoring of skeletal muscle oxygenation using near-infrared spectroscopy during abdominal aortic surgery. *J Anesth* 2002;16:127-30.
95. Boushel R, Langberg H, Olesen J, Gonzales-Alonzo J, Bulow J, Kjaer M. Monitoring tissue oxygen availability with near infrared spectroscopy (NIRS) in health and disease. *Scand J Med Sci Sports* 2001;11:213-22.
96. Lavery LA, Armstrong DG, Harkless LB. Classification of diabetic foot wounds. *J Foot Ankle Surg* 1996;35:528-31.
97. Andreozzi GM, Leone A, Martini R *et al.* Effectiveness and costs of a short-course supervised training program in claudicants: proposal for a shared protocol with aerobic working load. *Int Angiol* 2008;27:401-7.
98. Kohda N, Nani T, Nakayama S *et al.* Effect of cilostazol, a phosphodiesterase III inhibitor, on experimental thrombosis in the porcine carotid artery. *Thromb Res* 1999;96:261-8.
99. Thompson PD, Zimet R, Forbes WP *et al.* Meta-analysis of results from eight randomized, placebo controlled trials on the effect of cilostazol on patients with intermittent claudication. *Am J Cardiol* 2002;90:1314-9.
100. Dawson DL, Cutler BS, Hiatt WR *et al.* A comparison of cilostazol and pentoxifylline for treating intermittent claudication. *Am J Med* 2000;109:523-30.
101. Lehert P, Riphagen FE, Gamand S. The effect of naftidrofuryl on intermittent claudication: A meta-analysis. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990;16(suppl 3):S81-S86.
102. Trubestein G, Bohme H, Heidrich H *et al.* Naftidrofuryl in chronic arterial disease: Results of a controlled multicenter study. *Angiology* 1984;35:701-8.
103. Spengel F, Brown TM, Poth J *et al.* Naftidrofuryl can enhance the quality of life in patients with intermittent claudication. *Vasa* 1999;28:207-12.
104. Hiatt WR, Regensteiner JG, Creager MA *et al.* Propionyl-L-carnitine improves exercise performance and functional status in patients with claudication. *Am J Med* 2001;110:616-22.
105. Brevetti G, Diehm C, Lambert D. European multicenter study on propionyl-L-carnitine in intermittent claudication. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:1618-24.
106. Brevetti G, Perna S, Sabba C *et al.* Effect of propionyl-L-carnitine on quality of life in intermittent claudication. *Am J Cardiol* 1997;79:777-80.
107. Andreozzi GM, Leone A, Laudani R *et al.* Levo-Propionyl-Carnitine improves the effectiveness of supervised physical training on the absolute claudication distance in patients with intermittent claudication. *Angiology* 2008;59:84-9.
108. Alnaeb ME, Alobaid N, Seifalian AM *et al.* Statins and peripheral arterial disease: potential mechanisms and clinical benefits. *Ann Vasc Surg* 2006;20:696-705.
109. Gargiulo G, Giugliano G, Brevetti L *et al.* Use of statins in lower extremity artery disease; a review. *BMC Surg* 2012;12(Suppl 1):S15.
110. Poredos P. Ramipril for treatment of intermittent claudication. *VASA* 2013;42:237-8.
111. Kurklinsky AK, Levy M. Effect of ramipril on working times and quality of life among patients with peripheral artery disease and intermittent claudication: a randomized controlled trial. *Vasc Med* 2013;18:234-6.
112. Green RM, McNamara J. The effect of pentoxifylline on patients with intermittent claudication. *J Vasc Surg* 1988;7:356-62.
113. Porter JM, Cutler BS, Lee BY *et al.* Pentoxifylline efficacy in the treatment of intermittent claudication: Multicenter controlled double-blind trial with objective assessment of chronic occlusive arterial disease patients. *Am Heart J* 1982;104:66-72.
114. Hood SC, Moher D, Barber GG. Management of intermittent claudication with pentoxifylline: Meta-analysis of randomized controlled trials. *Can Med Assoc J* 1996;155:1053-9.
115. Lievre M, Morand S, Besse B *et al.* Oral Beraprost sodium, a prostaglandin I analogue, for intermittent claudication: A double-blind, randomized, multicenter controlled trial. *Beraprost et Claudication Intermittente (BERCI) Research Group. Circulation* 2000;102:426-31.
116. Mohler ER III, Hiatt WR, Olin JW *et al.* Treatment of intermittent claudication with beraprost sodium, an orally active prostaglandin I<sub>2</sub> analogue: A double-blinded, randomized, controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1679-86.
117. The Oral Iloprost in severe Leg Ischaemia Study Group. Eur Two randomized and placebo-controlled studies of an oral prostacyclin analogue (Iloprost) in severe leg ischaemia. *J Vasc Endovasc Surg* 2000;20:358-62.
118. Castano G, Mas R, Roca J *et al.* A double-blind, placebo-controlled study of the effects of policosanol in patients with intermittent claudication. *Angiology* 1999;50:123-30.
119. Coccheri S, Scondotto G, Agnelli G *et al.* Arterial Arm of the Suavis (Sulodexide Arterial Venous Italian Study) group. Sulodexide in the treatment of intermittent claudication. Results of a randomized, double-blind, multicentre, placebo-controlled study. *Eur Heart J* 2002;23:1057-65.
120. Sallon S, Beer G, Rosenfeld J *et al.* The efficacy of Padma 28, a herbal preparation, in the treatment of intermittent claudication: A controlled double-blind pilot study with objective assessment of chronic occlusive arterial disease patients. *J Vasc Invest* 1998;4:129-36.
121. Dormandy JA, Murray GD. The fate of the claudicant – a prospective study of 1969 claudicants. *Eur J Vasc Surg* 1991;5:131-3.
122. Andreozzi GM, Martini R. The fate of the claudicant limb. *Eur Heart J* 2002;4(Suppl B):B41-5.
123. Dormandy JA, Stock G, editors. *Critical leg ischaemia, its pathophysiology and management*. Berlin-Heidelberg: Springer-Verlag; 1990.
124. European Working Group on Critical Leg Ischaemia. Second European Consensus Document on Critical Leg Ischaemia. *Circulation* 1991;84 (Suppl 4):S1-26.
125. Deriu G, Andreozzi GM, Grego F *et al.* Indications for revascularization (open and endovascular) in patients with peripheral arterial disease. *Min Cardioangiol* 2001;49(Suppl 1):54-6.
126. Martini R, Andreozzi GM, Deri A *et al.* Amputation rate and mortality in elderly patients with critical limb ischemia non suitable for revascularization. *Aging Clin Exp Res* 2012;24(Suppl 3):S24-7.
127. Martini R, Andreozzi GM. Conservative management in patients with critical leg ischemia. *Science Med Medimond International Proceedings* 2012;3:39-42.

128. Martini R, Monteleone F, Marsala U *et al.* Feasibility, safety and tolerability of continuous infusion of iloprost by elastomeric pump in patients with critical leg ischemia. *Int Angiol* 2008;27(3 Suppl):S37-8.
129. Milio G, Novo G, Genova G *et al.* Pharmacological treatment of patients with chronic critical limb ischaemia; L-propionyl-carnitine enhances the short term effects of PGE-1. *Cardiovasc Drugs Ther* 2009;23:301-6.
130. Andreozzi GM, Martini R, Cordova RM *et al.* L-propionyl-carnitine protects tissues from ischemic injury in an "in vivo" human ischemia-reperfusion model. *Clin Drug Invest* 2002;22(Suppl 1):S15-21.
131. Ubbink DT, Vermeulen H. Spinal cord stimulation for non-reconstructable chronic critical leg ischaemia. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;2:CD004001.
132. Tshomba Y, Psacharopulo D, Frezza S *et al.* Predictors of improved quality of life and claudication in patients undergoing spinal cord stimulation for critical lower limb ischemia. *Ann Vasc Surg* 2014;28:628-32.
133. Cianci P. Consensus Development Conference on diabetic foot wound care: a randomized controlled trial does exist supporting use of adjunctive hyperbaric oxygen therapy. *Diabetes Care* 2000;23:873-4.
134. Niinikoski J. Current concepts of the role of oxygen in wound healing. *Ann Chir Gynaecol* 2001;90(Suppl 215):9-11.
135. Abidia A, Laden G, Kuhan G *et al.* The role of hyperbaric oxygen therapy in ischaemic diabetic lower extremity ulcers: a double blind randomized controlled trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2003;25:513-8.
136. Niinikoski J. Clinical hyperbaric oxygen therapy, wound perfusion and transcutaneous oximetry. *World J Surg* 2004;28:307-11.
137. Mathieu D. Recommendation of the Jury of 7th ECHM Consensus Conference on Hyperbaric Medicine, Lille (Fr), 2004.
138. Mathieu D, Linke JC, Wattel F. Non-healing wounds. In: Mathieu D, ed. *Handbook on Hyperbaric Medicine*. Dordrecht (NL): Springer, 2006:401-27.
139. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA *et al.* Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *J Vasc Surg* 2007;45(Suppl S):S5-67.
140. Layden J, Michaels J, Birmingham S *et al.* Guideline Development Group. Diagnosis and management of lower limb peripheral arterial disease: summary of NICE guidance. *BMJ* 2012;345:e4947.
141. Society for Vascular Surgery Lower Extremity Guidelines Writing Group, Conte MS, Pomposelli FB, Clair DG, Geraghty PJ, McKinsey JF, Mills JL, Moneta GL, Murad MH, Powell RJ, Reed AB, Schanzer A, Sidawy AN. Society for Vascular Surgery. Society for Vascular Surgery practice guidelines for atherosclerotic occlusive disease of the lower extremities: management of asymptomatic disease and claudication. *J Vasc Surg* 2015;61(3 Suppl): 2S-41S.
142. Vemulapalli S, Dolor RJ, Hasselblad V *et al.* Comparative effectiveness of medical therapy, supervised exercise, and revascularization for patients with intermittent claudication: a network meta-analysis. *Clin Cardiol* 2015;38:378-86.
143. Murphy TP, Cutlip DE, Regensteiner JG *et al.* CLEVER Study Investigators. Supervised exercise versus primary stenting for claudication resulting from aortoiliac peripheral artery disease: six-month outcomes from the claudication: exercise versus endoluminal revascularization (CLEVER) study. *Circulation* 2012;125:130-9.
144. Frans FA, Koelemay MJ. Letter by Frans and Koelemay regarding article, »supervised exercise versus primary stenting for claudication resulting from aortoiliac peripheral artery disease: six-month outcomes from the Claudication: Exercise Versus Endoluminal Revascularization (CLEVER) study«. *Circulation* 2012;126:e100; author reply e102-3.
145. Murphy TP, Cutlip DE, Regensteiner JG *et al.* Supervised exercise, stent revascularization, or medical therapy for claudication due to aortoiliac peripheral artery disease: the CLEVER study. *J Am Coll Cardiol* 2015 Mar 17;65:999-1009.
146. Reynolds MR, Apruzzese P, Galper BZ *et al.* Cost-effectiveness of supervised exercise, stenting, and optimal medical care for claudication: results from the Claudication: Exercise Versus Endoluminal Revascularization (CLEVER) trial. *J Am Heart Assoc* 2014;3:1-11.
147. Greenhalgh RM, Belch JJ, Brown LC *et al.* Mimic Trial Participants. The adjuvant benefit of angioplasty in patients with mild to moderate intermittent claudication (MIMIC) managed by supervised exercise, smoking cessation advice and best medical therapy: results from two randomised trials for stenotic femoropopliteal and aortoiliac arterial disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2008;36:680-8.
148. Mazari FA, Khan JA, Carradice D *et al.* Randomized clinical trial of percutaneous transluminal angioplasty, supervised exercise and combined treatment for intermittent claudication due to femoropopliteal arterial disease. *Br J Surg* 2012;99:39-48.
149. Mazari FA, Khan JA, Carradice D *et al.* Economic analysis of a randomized trial of percutaneous angioplasty, supervised exercise or combined treatment for intermittent claudication due to femoropopliteal arterial disease. *Br J Surg* 2013;100:1172-9.
150. Frans FA, Bipat S, Reekers JA *et al.* Systematic review of exercise training or percutaneous transluminal angioplasty for intermittent claudication. *Br J Surg* 2012;99:16-28.
151. Nordanstig J, Taft C, Hensäter M *et al.* Improved quality of life after 1 year with an invasive versus a noninvasive treatment strategy in claudicants: one-year results of the Invasive Revascularization or Not in Intermittent Claudication (IRONIC) Trial. *Circulation* 2014;130:939-47.
152. Malgor RD, Alahdab F, Elraiyah TA *et al.* A systematic review of treatment of intermittent claudication in the lower extremities. *J Vasc Surg* 2015;61(3 Suppl):54S-73S.
153. Indes JE, Pfaff MJ, Farrokhyar F *et al.* Clinical outcomes of 5358 patients undergoing direct open bypass or endovascular treatment for aortoiliac occlusive disease: a systematic review and meta-analysis. *J Endovasc Ther* 2013;20:443-55.
154. van der Zaag ES, Legemate DA, Prins MH *et al.* Angioplasty or bypass for superficial femoral artery disease? A randomised controlled trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2004;28:132-7.
155. Antoniou GA, Chalmers N, Georgiadis GS *et al.* A meta-analysis of endovascular versus surgical reconstruction of femoropopliteal arterial disease. *J Vasc Surg* 2013;57:242-53.
156. Chowdhury MM1, McLain AD, Twine CP. Angioplasty versus bare metal stenting for superficial femoral artery lesions. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Jun 24;6:CD006767.
157. Jens S, Conijn AP, Koelemay MJ *et al.* Randomized trials for endovascular treatment of infrainguinal arterial disease: systematic review and meta-analysis (Part I: Above the knee). *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2014;47:524-35.
158. Tepe G, Laird J, Schneider P *et al.* IN.PACT SFA Trial Investigators. Drug-coated balloon versus standard percutaneous transluminal angioplasty for the treatment of superficial femoral and popliteal peripheral artery disease: 12-month results from the IN.PACT SFA randomized trial. *Circulation* 2015;131:495-502.
159. Tepe G, Schnorr B, Albrecht T *et al.* Angioplasty of femoral-popliteal arteries with drug-coated balloons: 5-year follow-up of the THUNDER trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2015;8(1 Pt A):102-8.
160. Rosenfield K, Jaff MR, White CJ *et al.* LEVANT 2 Investigators. Trial of a Paclitaxel-Coated Balloon for Femoropopliteal Artery Disease. *N Engl J Med* 2015;373:145-53.
161. Dake MD, Ansel GM, Jaff MR *et al.* Zilver PTX Investigators. Sustained safety and effectiveness of paclitaxel-eluting stents for femoropopliteal lesions: 2-year follow-up from the Zilver PTX randomized and single-arm clinical studies. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:2417-27.

162. Bonvini RF, Rastan A, Sixt S *et al.* Angioplasty and provisional stent treatment of common femoral artery lesions. *J Vasc Interv Radiol* 2013;24:175-83.
163. Potier L, Abi Khalil C, Mohammedi K *et al.* Use and utility of ankle brachial index in patients with diabetes. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2011;41:110-6.
164. Faglia E, Clerici G, Caminiti M *et al.* Predictive values of transcutaneous oxygen tension for above-the-ankle amputation in diabetic patients with critical limb ischemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007;33:731-6.
165. Faglia E, Clerici G, Caminiti M *et al.* Evaluation of feasibility of ankle pressure and foot oximetry values for the detection of critical limb ischemia in diabetic patients. *Vasc Endovascular Surg* 2010;44:184-9.
166. Aly S, Jenkins MP, Zaidi FH *et al.* Duplex scanning and effect of multisegmental arterial disease on its accuracy in lower limb arteries. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1998;16:345-9.
167. Eiberg JP, Grønvald Rasmussen JB, Hansen MA *et al.* Duplex ultrasound scanning of peripheral arterial disease of the lower limb. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2010;40:507-12.
168. Lapeyre M, Kobeiter H, Desgranges P *et al.* Assessment of critical limb ischemia in patients with diabetes: comparison of MR angiography and digital subtraction angiography. *AJR Am J Roentgenol* 2005;185:1641-50.
169. Diehm N, Kickuth R, Baumgartner I *et al.* Magnetic resonance angiography in infrapopliteal arterial disease: prospective comparison of 1.5 and 3 Tesla magnetic resonance imaging. *Invest Radiol* 2007;42:467-76.
170. Zhu YQ, Wang J, Tan HQ *et al.* Runoff detected by magnetic resonance angiography as an indicator for better recanalization outcomes in below-the-knee chronic total occlusions in diabetic patients. *J Endovasc Ther* 2015;22:243-51.
171. Diehm N. Commentary: intra-arterial digital subtraction angiography: what you see is not always what you get. *J Endovasc Ther* 2015;22:252-3.
172. Cina A, Di Stasi C, Semeraro V *et al.* Comparison of CT and MR angiography in evaluation of peripheral arterial disease before endovascular intervention. *Acta Radiol* 2015 [Epub ahead of print].
173. Prompers L, Schaper N, Apelqvist J *et al.* Prediction of outcome in individuals with diabetic foot ulcers: focus on the differences between individuals with and without peripheral arterial disease. The EURODIAB Study. *Diabetologia* 2008;51:747-55.
174. Armstrong DG, Lavery LA, Harkless LB. Validation of a diabetic wound classification system. The contribution of depth, infection, and ischemia to risk of amputation. *Diabetes Care* 1998;21:855-9.
175. Oyibo SO, Jude EB, Tarawneh I *et al.* A comparison of two diabetic foot ulcer classification systems: the Wagner and the University of Texas wound classification systems. *Diabetes Care* 2001;24:84-8.
176. Mills JL Sr, Conte MS, Armstrong DG *et al.* Society for Vascular Surgery Lower Extremity Guidelines Committee. The Society for Vascular Surgery Lower Extremity Threatened Limb Classification System: risk stratification based on wound, ischemia, and foot infection (WIFI). *J Vasc Surg* 2014;59:220-34.
177. Taylor GI, Pan WR. Angiosomes of the leg: anatomic study and clinical implications. *Plast Reconstr Surg*. 1998;102:599-616.
178. Bosanquet DC, Glasbey JC, Williams IM *et al.* Systematic review and meta-analysis of direct versus indirect angiosomal revascularisation of infrapopliteal arteries. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2014;48:88-97.
179. Iida, Takahara M, Soga Y *et al.* Worse limb prognosis for indirect versus direct endovascular revascularization only in patients with critical limb ischemia complicated with wound infection and diabetes mellitus. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2013;46:575-82.
180. Hinchliffe RJ, Andros G, Apelqvist J *et al.* A systematic review of the effectiveness of revascularization of the ulcerated foot in patients with diabetes and peripheral arterial disease. *Diabetes Metab Res Rev* 2012;28(Suppl 1):179-217.
181. Setacci C, de Donato G, Teraa M *et al.* Chapter IV: Treatment of critical limb ischaemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2011;42(Suppl 2):S43-59.
182. Aiello A, Anichini R, Brocco E *et al.* Italian Society of Diabetes; Italian Society of Radiology; Italian Society of Vascular Endovascular Surgery. Treatment of peripheral arterial disease in diabetes: a consensus of the Italian Societies of Diabetes (SID, AMD), Radiology (SIRM) and Vascular Endovascular Surgery (SICVE). *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2014;24:355-69.
183. Conte MS. Diabetic revascularization: endovascular versus open bypass--do we have the answer? *Semin Vasc Surg* 2012;25:108-14.
184. Adam DJ, Beard JD, Cleveland T *et al.* Bypass versus angioplasty in severe ischaemia of the leg (BASIL): multicentre, randomized controlled trial. *Lancet* 2005;366:1925e34.
185. Bradbury AW, Adam DJ, Bell J *et al.* BASIL trial Participants. Bypass versus Angioplasty in Severe Ischaemia of the Leg (BASIL) trial: An intention-to-treat analysis of amputation-free and overall survival in patients randomized to a bypass surgery-first or a balloon angioplasty-first revascularization strategy. *J Vasc Surg* 2010;51(5 Suppl):5S-17S.
186. Vasuri F, Fittipaldi S, Pasquinelli G. Arterial calcification: Fingerprinting at resident and circulating stem cells. *World J Stem Cells* 2014;6:540-51.
187. Rocha-Singh KJ, Zeller T, Jaff MR. Peripheral arterial calcification: prevalence, mechanism, detection, and clinical implications. *Catheter Cardiovasc Interv* 2014;83:E212-20.
188. Guzman RJ, Brinkley DM, Schumacher PM *et al.* Tibial artery calcification as a marker of amputation risk in patients with peripheral arterial disease. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1967-74.
189. Iida O, Soga Y, Yamauchi Y *et al.* Anatomical predictors of major adverse limb events after infrapopliteal angioplasty for patients with critical limb ischaemia due to pure isolated infrapopliteal lesions. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2012;44:318-24.
190. Huang CL, Wu IH, Wu YW *et al.* Association of lower extremity arterial calcification with amputation and mortality in patients with symptomatic peripheral artery disease. *PLoS One* 2014 Feb 26;9:e90201.
191. Lawrence PF, Chandra A. When should open surgery be the initial option for critical limb ischaemia? *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2010;39(Suppl 1):S32-7.
192. Rutherford RB, Baker JD, Ernst C *et al.* Recommended standards for reports dealing with lower extremity ischemia: revised version. *J Vasc Surg*. 1997;26:517-38.
193. Duval S, Keo HH, Oldenburg NC *et al.* The impact of prolonged lower limb ischemia on amputation, mortality, and functional status: the FRIENDS registry. *Am Heart J* 2014;168:577-87.
194. Taha AG, Byrne RM, Avgerinos ED *et al.* Comparative effectiveness of endovascular versus surgical revascularization for acute lower extremity ischemia. *J Vasc Surg* 2015;61:147-54.
195. Results of a prospective randomized trial evaluating surgery versus thrombolysis for ischemia of lower extremities. The STILE trial. *Ann Surg* 1994;220:251-68.
196. Ouriel K, Veith F *et al.* Thrombolysis or peripheral arterial surgery (TOPAS): phase I results. The TOPAS investigators *J Vasc Surg* 1996;23:64-75.
197. Ouriel K, Shortell CK *et al.* A comparison of thrombolytic therapy with operative vascularization in the initial treatment of acute peripheral arterial ischemia. *J Vasc Surg* 1994;19:1021-30.
198. Baril DT, Ghosh K, Rosen AB. Trends in the incidence, treatment, and outcomes of acute lower extremity ischemia in the United States Medicare population. *J Vasc Surg* 2014;60:669-77.
199. Robertson I, Kessel DO, Berridge DC. Fibrinolytic agents for peripheral arterial occlusion. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;12:CD001099.
200. Patel NH, Krishnamurthy VN, Kim S *et al.* CIRSE and SIR Standards of Practice Committees. Quality improvement guidelines for

- percutaneous management of acute lower-extremity ischemia. *J Vasc Interv Radiol* 2013;24:3-15.
201. Starck EE, McDermott JC. Percutaneous aspiration thromboembolectomy. *Radiology* 1985; 156:61-66.
  202. Wagner HJ, Starck EE. Acute embolic occlusion of the infrainguinal arteries: percutaneous aspiration embolectomy in 102 patients. *Radiology* 1992;182:403-7.
  203. Sharafuddin MJ, Hicks ME. Current status of percutaneous mechanical thrombectomy. Part 1 general principles. *JVIR* 1997;8:911-21.
  204. Wagner HJ, Mueller-Huelsbeck S. **Rapid thrombectomy with a hydrodynamic catheter: results from a prospective, multicenter trial.** *Radiology* 1997;205:675-81.
  205. Razavi MK, Lee DS, Hofmann LV. Catheter-directed thrombolytic therapy for limb ischemia: current status and controversies. *J Vasc Interv Radiol* 2003;14:1491-501. [Corrected and republished, *J Vasc Interv Radiol* 2004;15:13-23.]
  206. Sarac TP, Hilleman D, Arko FR *et al.* Clinical and economic evaluation of the Trellis thrombectomy device for arterial occlusions: preliminary analysis. *J Vasc Surg* 2004;39:556-9.
  207. Allie DE, Hebert CJ, Lirtzman MD. Novel simultaneous combination chemical thrombolysis/rheolytic thrombectomy therapy for acute critical limb ischemia: the power-pulse spray technique. *Catheter Cardiovasc Interv* 2004;63:512-22.
  208. Rogers JH, Laird JR. Overview of new technologies for lower extremity revascularization. *Circulation* 2007;116:2072-85.
  209. Bosma HW. Intra-operative arteriography in arterial embolectomy. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1990;4:469-72.
  210. De Donato G, Setacci F, Sirignano P *et al.* The combination of surgical embolectomy and endovascular techniques may improve outcomes of patients with acute lower limb ischemia. *J Vasc Surg* 2014;59:729-36.
  211. Chester JF, Buckenham TD. Peri-operative t-PA thrombolysis. *Lancet* 1991;337:861-862
  212. Comerota AJ, White Jv. Intraoperative intra-arterial thrombolytic therapy for salvage of limbs in patients with distal arterial thrombosis. *Surg Gynecol Obstet* 1989;169:283-9.
  213. Piscione F, Piccolo R, De Rosa R *et al.* La qualità della vita: una valutazione spesso trascurata nei pazienti con arteriopatia periferica. *G Ital Cardiol* 2009;10:216-24.
  214. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA *et al.* on behalf of the TASC II Working Group: Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *J Vasc Surg* 2007;45(Suppl S):S56A.
  215. Dick F, Ricco J-B, Davies AH *et al.* Management of critical limb ischemia and diabetic foot (Clinical Practice Guidelines of the ESVS) Chapter VI: Follow-up after revascularisation. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2011;42:S75-S90.
  216. Lane TRA, Metcalfe MJ, Narayanan S *et al.* Post-operative surveillance after open peripheral arterial surgery. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2001;42:59-77.
  217. Sarcina A, Bellosta R, Agrifoglio G. Sorveglianza strumentale non invasiva ed angiografica. In: "Il follow-up in Chirurgia Vascolare". D'Addato M, Bracale G, Otero A, Spartera C, Stella A. Turin: Edizioni Minerva Medica; 1998. Cap 26. p. 259-66.
  218. Aiello A, Anichini R, Brocco E *et al.* Treatment of peripheral arterial disease in diabetes: A Consensus of the Italian Societies of Diabetes (SID, AMD), Radiology (SIRM) and Vascular Endovascular Surgery (SICVE). *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2014;24:355-69.
  219. Kristensen SD, Knuuti J, Saraste A *et al.* 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur Heart J* 2014.
  220. Weber M, Luchner A, Seeberger M *et al.* Incremental value of high-sensitive troponin T in addition to the revised cardiac index for peri-operative risk stratification in non-cardiac surgery. *Eur Heart J* 2013;34:853-62.
  221. Wijeyundera DN, Duncan D, Nkonde-Price C *et al.* ACC/AHA Task Force Members. Perioperative beta blockade in noncardiac surgery: a systematic review for the 2014 ACC/AHA guideline on perioperative cardiovascular evaluation and management of patients undergoing noncardiac surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014;130:2246-64.
  222. Muthappan P, Smith D, Aronow HD *et al.* The epidemiology and outcomes of percutaneous coronary intervention before high-risk noncardiac surgery in contemporary practice: insights from the Blue Cross Blue Shield of Michigan Cardiovascular Consortium (BMC2) Registry. *J Am Heart Assoc* 2014;3:e000388.
  223. Chassot PG, Delabays A, Spahn DR. Preoperative evaluation of patients with, or at risk of, coronary artery disease undergoing non-cardiac surgery. *Br J Anaesth* 2002; 89: 747-59.
  224. Thompson JP. Ideal perioperative management of patients with cardiovascular disease: the quest continues. *Anaesthesia* 2004; 59: 417-21.
  225. Poldermans D, Boersma E, Bax JJ, *et al.* The effect of bisoprolol on perioperative mortality and myocardial infarction in high-risk patients undergoing vascular surgery. *New Engl J Med* 1999; 341: 1789-94.
  226. Poldermans D, Boersma E, Bax JJ, *et al.* Bisoprolol reduces cardiac death and myocardial infarction in high-risk patients as long as 2 years after successful major vascular surgery. *Eur Heart J* 2001; 22: 1353-8.
  227. Poldermans D, Bax JJ, Kertai MD, *et al.* Statins are associated with a reduced incidence of perioperative mortality in patients undergoing major noncardiac vascular surgery. *Circulation* 2003; 107: 1848-51.
  228. Sanders RD, Nicholson A, Lewis SR, Smith AF, Alderson P. Perioperative statin therapy for improving outcomes during and after noncardiac vascular surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2013 Jul 3;7:CD009971. doi: 10.1002/14651858. CD009971.pub2. Review.
  229. Ghanami RJ, Hurie J, Andrews JS, Harrington RN, Corriere MA, Goodney PP, Hansen KJ, Edwards MS. Anesthesia-based evaluation of outcomes of lower-extremity vascular bypass procedures. *Ann Vasc Surg* 2013;27:199-207.
  230. Bisgaard J, Gilsaa T, Rønholm E, Toft P. Haemodynamic optimization in lower limb arterial surgery: room for improvement? *Acta Anaesthesiol Scand* 2013;57:189-98.
  231. Barbosa FT, Jucá MJ, Castro AA, Cavalcante JC. **Neuraxial anaesthesia for lower-limb revascularization.** *Cochrane Database Syst Rev* 2013 Jul 29;7:CD007083. doi: 10.1002/14651858. CD007083.pub3. Review.
  232. Christopherson R, Beattie C, Frank SM, *et al.* Perioperative morbidity in patients randomized to epidural or general anesthesia for lower extremity vascular surgery. *Anesthesiology* 1993; 79: 422-34.
  233. Rosenfeld BA, Beattie C, Christopherson R, *et al.* The effects of different anesthetic regimens on fibrinolysis and the development of postoperative arterial thrombosis. *Anesthesiology* 1993;79: 435-43.
  234. Singh N, Sidawy AN, Dezee K, Neville RF, Weiswasser J, Arora S, Aidinian G, Abularrage C, Adams E, Khuri S, Henderson WG. The effects of the type of anesthesia on outcomes of lower extremity infrainguinal bypass. *J Vasc Surg* 2006;44:964-8.
  235. Bode RH, Lewis KP, Zarich SW *et al.* **Cardiac outcome after peripheral vascular surgery—comparison of general and regional anesthesia.** *Anesthesiology* 1996;84:3-13.
  236. Pierce ET, Pomposelli FB, Stanley GD *et al.* Anesthesia type does not influence early graft patency or limb salvage rates of lower extremity arterial bypass. *J Vasc Surg* 1997;25:226-32.
  237. Schunn CD, Hertzner NR, O'Hara PJ *et al.* Epidural versus general anesthesia: does anesthetic management influence early infrainguinal graft thrombosis? *Ann Vasc Surg* 1998;12:65-9.

238. Benoit E, Oapos Donnell TF, Kitsios GD *et al.* Improved amputation-free survival in unreconstructable critical limb ischemia and its implications for clinical trial design and quality measurement. *J Vasc Surg* 2012;55:781-9.
239. Blum A, Balkan W and Hare JM. Advances in cell-based therapy for peripheral vascular disease. *Atherosclerosis* 2012;223:269-77.
240. Hart CA, Tsui J, Khanna A *et al.* Stem cells of the lower limb: their role and potential in management of critical limb ischemia. *Exp Biol Med* (Maywood) 2013;238:1118-26.
241. Lawall H, Bramlage P, Amann B. Treatment of peripheral arterial disease using stem and progenitor cell therapy. *J Vasc Surg* 2011;53:445-53.
242. Murphy MP, Lawson JH, Rapp BM, Dalsing MC, Klein J, Wilson MG *et al.* Autologous bone marrow mononuclear cell therapy is safe and promotes amputation-free survival in patients with critical limb ischemia. *J Vasc Surg* 2011;53:1565-74.e1.
243. Prochazka V, Gumulec J, Chmelova J *et al.* Autologous bone marrow stem cell transplantation in patients with end-stage chronic critical limb ischemia and diabetic foot. *Vnitr Lek* 2009;55:173-8.
244. Ashcroft R. Equipoise, knowledge and ethics in clinical research and practice. *Bioethics* 1999;13:314-26.
245. Asahara TT, Murohara TT, Sullivan AA *et al.* Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis. *Science* 1997;275:964-967.
246. Lu J, Pompili VJ and Das H. Neovascularization and hematopoietic stem cells. *CBB* 2013;67:235-45.
247. Pacilli A, Faggioli G, Stella A *et al.* An update on therapeutic angiogenesis for peripheral vascular disease. *Ann Vasc Surg* 2010;24:258-68.
248. Pollice F, Pollice P, Lachat B. Neovascularization induced by autologous bone marrow cell implantation in peripheral arterial disease. *Cardiovasc Revasc Med* 2011;12:e45.
249. Amann B, Ludemann C, Ratei R *et al.* Extremitätenerhalt durch autologe Knochenmarksstammzelltransplantation zur Induktion der Arteriogenese bei kritischer, nicht-revaskularisierbarer Extremitätenischämie. *Zentralbl Chir* 2009;134:298-304.
250. Ishida A, Ohya Y, Sakuda H *et al.* Autologous peripheral blood mononuclear cell implantation for patients with peripheral arterial disease improves limb ischemia. *Circ J* 2005;69:1260-5.
251. Modugno P, De Filippo CM, Amatuzio M *et al.* Autologous bone marrow stem cells transplantation in patients with critical limb ischemia not eligible for revascularization. *J Vasc Endovasc Surg* 2011:1-7.
252. Murphy MP, Lawson JH, Rapp BM *et al.* Autologous bone marrow mononuclear cell therapy is safe and promotes amputation-free survival in patients with critical limb ischemia. *J Vasc Surg* 2011;53:1565-74.e1.
253. Tateishi-Yuyama E, Matsubara H, Murohara T *et al.* and Investigators TAUCTTS. Therapeutic angiogenesis for patients with limb ischaemia by autologous transplantation of bone-marrow cells: a pilot study and a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:427-35.
254. Tatsumi T and Matsubara H. [Therapeutic angiogenesis for peripheral arterial disease and ischemic heart disease by autologous bone marrow cells implantation]. *Nihon Rinsho* 2006;64:2126-34.
255. Rooke TW, Hirsch AT, Misra S *et al.* 2011 ACCF/AHA Focused Update of the Guideline for the Management of Patients With Peripheral Artery Disease (Updating the 2005 Guideline). *J Am Coll Cardiol* 2011;58:2020-45.