



**Traduzione a cura di
Massimo Rivolo
Infermiere esperto in
wound care info@i-nurse.it
www.i-nurse.it**



Diagnosis and management of peripheral arterial disease

A national clinical guideline

Diagnosi e gestione dell'arteriopatia periferica

Linea guida clinica nazionale

1	Introduction	1
2	Cardiovascular risk reduction	3
3	Referral, diagnosis and investigation	7
4	Treatment of symptoms	13
5	Follow up	19
6	Information for discussion with patients and carers	21
7	Development of the guideline	23
8	Implementation, audit and resource implications	26
	Abbreviations	28
	Annexes	29
	References	34

October 2006

CHIAVE DELL'ATTESTAZIONE DELLE EVIDENZE E GRADI DELLE RACCOMANDAZIONI

LIVELLI DELL'EVIDENZA

- 1++ Meta-analisi di alta qualità, revisioni sistematiche di trials controllati e randomizzati (RCTs), o RCTs con un rischio molto basso di bias
- 1+ Meta-analisi ben condotte, revisioni sistematiche di RCTs o RCTs con un minimo rischio di bias
- 1 - Meta-analisi, revisioni sistematiche di RCTs o RCTs con un rischio alto di bias
- 2++ Revisioni sistematiche di alta qualità di casi controllo o studi di coorte
Caso Controllo di alta qualità o studi di coorte con un rischio molto basso di confondere o di bias ed una alta probabilità che la relazione sia causale
- 2+ Studi caso controllo ben condotti o studi di coorte con un basso rischio di confusione o bias ed una probabilità moderata che la relazione sia causale
- 2 - Studi caso controllo o di coorte con un alto rischio di confusione o bias ed un rischio significativo che la relazione non sia causale
- 3 Studi non-analitici, es. case reports, case series
- 4 Opinioni competenti

GRADI DELLE RACCOMANDAZIONI

Nota: Il grado di raccomandazione si riferisce alla forza dell'evidenza sulla quale la raccomandazione è basata. Non riflette l'importanza clinica della raccomandazione.

A

Almeno una meta-analisi, revisione sistematica di RCTs o RCT quotato come 1++ e direttamente applicabile al target della popolazione; o

Un corpo di evidenza che consiste principalmente di studi quotati come 1+, direttamente applicabili al target della popolazione e dimostrando globale consistenza di risultati

B

Un corpo d'evidenza incluso studi quotati come 2++, direttamente applicabili al target della popolazione, e dimostrando generale consistenza di risultati; o

Evidenza estrapolata da studi quotati come 1++ o 1+

C

Un corpo d'evidenza incluso studi quotati come 2+, direttamente applicabili al target della popolazione che ha dimostrato generale consistenza di risultati; o

Evidenza estrapolata da studi quotati come 2++

D

Livello d'evidenza 3 o 4; o

Evidenza estrapolata da studi quotati come 2+

PUNTI DI BUONA PRATICA



Migliore pratica raccomandata basata sull'esperienza clinica del gruppo di sviluppo della linea guida

Scottish Intercollegiate Guidelines Network

**Diagnosis and management of
peripheral arterial disease**

A national clinical guideline

**Diagnosi e gestione
dell'arteriopatia periferica**

Linea guida clinica nazionale



October 2006

© Scottish Intercollegiate Guidelines Network

ISBN 1 899893 54 7

First published 2006

SIGN consents to the photocopying of this guideline for the
purpose of implementation in NHSScotland

Scottish Intercollegiate Guidelines Network

28 Thistle Street, Edinburgh EH2 1EN

www.sign.ac.uk

1 Introduzione

1.1 NECESSITA' DI UNA LINEA GUIDA

La malattia arteriosa periferica (PAD) nelle gambe, nota anche come malattia vascolare periferica, è causata da ateromi (depositi grassi) nelle pareti delle arterie che determinano un'insufficiente flusso di sangue ai muscoli e ad altri tessuti. I pazienti con PAD possono avere sintomi ma anche essere asintomatici. Il sintomo più comune, la claudicazione intermittente è caratterizzata da dolore alla gamba e debolezza provocati dalla deambulazione, con scomparsa dei sintomi dopo una pausa.

I pazienti con diagnosi di PAD, incluso quelli asintomatici, hanno un aumentato rischio di mortalità, infarto miocardico e ictus. I rischi relativi sono da due a tre volte inferiori nei gruppi per sesso ed età senza PAD^{1,2}. La Gestione della PAD fornisce un'opportunità per la prevenzione secondaria degli eventi cardiovascolari. Per ridurre il rischio devono essere considerati sia modifiche nello stile di vita sia interventi terapeutici.

I pazienti con claudicatio possono avere una qualità della vita significativamente ridotta a causa della ridotta mobilità.³ Un'accurata considerazione deve essere posta ai farmaci e alla gestione del modo di vivere con la claudicatio, così che i pazienti possano realizzare una qualità di vita ottimale nonostante le limitazioni della loro condizione.

Nel setting ospedaliero i metodi di diagnosi ed i criteri per consultare uno specialista variano tra professionisti generali, mentre nei presidi di secondo livello l'uso di indagini diagnostiche ed il routinario follow-up dei pazienti varia tra specialisti. Queste differenze nella pratica clinica suggeriscono che qualora sia fattibile, è richiesta una guida per un miglior approccio nella gestione dei pazienti con PAD.

1.2 SIGNIFICATO DELLA LINEA GUIDA

Questa linea guida propone raccomandazioni basate sull'evidenza per la miglior pratica nella gestione dei pazienti con PAD agli arti inferiori. Considera le correzioni dei rischi cardiovascolari, la gestione dei sintomi e la prevenzione nella progressione della malattia e delle maggiori complicanze. Le indicazioni su quando inviare un paziente con PAD per l'intervento è molto discusso, come lo sono i possibili criteri diagnostici e le indicazioni per il follow up.

La linea guida è inerente ai pazienti con PAD sintomatica nella forma con claudicatio intermittente ma non per la prevenzione della malattia in individui senza evidenza di malattia vascolare né per gli individui con ischemia critica dell'arto - manifestazione grave della PAD caratterizzata da ischemia cronica con dolore, ulcere o cancrena.

Questa linea guida sarà di interesse per chirurghi vascolari e medici, medici generali, callisti, fisioterapisti, terapisti occupazionali, infermieri, radiologi diagnostici, medici di base e pazienti con PAD.

1.3 DICHIARAZIONE D'INTENTI

Questa linea guida non è concepita per “costruire” o per “servire” ad una cura standard. Gli standard sono determinati sulla base di tutti i dati clinici disponibili per ogni singolo caso e sono soggetti a modifiche in quanto le conoscenze scientifiche e il progredire delle tecnologie e i modelli di cura evolvono. L'aderenza alle raccomandazioni della linea guida non assicurerà in ogni caso successo negli outcomes, né dovrebbero essere realizzate includendo tutti i metodi corretti di cura o escludendo gli altri metodi accettabili che determinerebbero gli stessi risultati. L'ultimo giudizio deve essere fatto dal professionista sanitario responsabile delle decisioni cliniche riguardo ad una particolare procedura clinica o piano di trattamento. Questo giudizio dovrebbe solamente condurre alla discussione delle scelte con il paziente, coprendo i trattamenti diagnostici e le opzioni terapeutiche disponibili. Comunque è chiaro che qualsiasi deroga significativa alla linea guida nazionale o ad ogni linea guida locale dovrebbe essere documentate pienamente nella c.c. del paziente nel momento in cui si prendono rilevanti decisioni.

1.4 REVISIONE ED AGGIORNAMENTO

Questa linea guida è stata pubblicata nel 2006 e sarà revisionata nei prossimi tre anni. Ogni aggiornamento della linea guida ad interim sarà aggiornato sul sito web della SIGN: www.sign.ac.uk

2 Riduzione del rischio cardiovascolare

2.1 INTRODUZIONE

Questa sezione mostra l'effetto delle correzioni del rischio cardiovascolare nelle persone con PAD sull'incidenza dei susseguenti eventi cardiovascolari. L'impatto delle correzioni dei fattori di rischio sui sintomi della PAD e l'efficacia dell'esercizio nella terapia è considerato nella sezione 4.

2.1.1. RACCOMANDAZIONI ALL'INTERNO DELL'OSPEDALE

L'importanza della gestione dei fattori di rischio è riconosciuta come molto meno di valore in coloro che sono affetti da PAD rispetto ai pazienti con malattie cardiache coronariche (CHD). Un numero di studi suggerisce che la gestione dei fattori di rischio è trattata meno aggressivamente nei pazienti con PAD rispetto a quelli con CHD.⁴⁻⁶

3

- I pazienti affetti da malattia arteriosa periferica dovrebbero essere inviati in ospedale per la valutazione cardiovascolare in modo tale che la modifica dei fattori di rischio e un follow-up a lungo termine possano essere propriamente monitorizzati.
- Quando è stata posta diagnosi di malattia arteriosa periferica il paziente dovrebbe effettuare una valutazione completa dei fattori di rischio cardiovascolari.

2.2 CESSAZIONE DAL FUMO

Vi è un'insufficiente evidenza sugli effetti della cessazione del fumo nei pazienti con PAD. È stata identificata una revisione sistematica che conteneva solamente quattro studi di coorte, nessuno di questi ha dimostrato modifiche statisticamente significative negli outcome dei pazienti con claudicatio intermittente che smettevano di fumare.⁷ In un altro studio osservazionale di pazienti con PAD sintomatica venne riscontrato un aumento statisticamente significativo di eventi cardiovascolari in fumatori comparati ai non-fumatori (odds ratio, OR 1.43, 90% intervallo di confidenza CI 1.12 a 1.81).⁸

2+

Vi è la chiara evidenza che il fumo sia associato con aumentato rischio di una larga serie di disturbi⁹ vascolari e non-vascolari, così che la cessazione del fumo è fortemente consigliata per tutti. Il sistema sanitario Scozzese fornisce informazioni sulle strategie per la cessazione del fumo nei pazienti con PAD come per gli altri all'interno della comunità.¹⁰

4

- D** I pazienti con malattia arteriosa periferica dovrebbero essere scoraggiati attivamente nel consumo di tabacco.
- I metodi per la cessazione del fumo, inclusa la terapia sostitutiva con nicotina e il counselling dovrebbero seguire l'evidenza nazionale basata sulle linee guida raccomandate da Sistema Sanitario Scozzese.

2.3 DIMINUZIONE DEL VALORE DEL COLESTEROLO

Una meta-analisi di buona qualità¹¹ e due buoni trials randomizzati e controllati (RCTs)^{12,13} valutarono l'impatto della diminuzione del colesterolo sugli eventi cardiovascolari nelle persone con malattia arteriosa periferica. Nelle meta-analisi, sono stati trovati come outcomes tre piccoli trials di diminuzione dei lipidi in pazienti con malattia arteriosa periferica incluse tutte le cause di mortalità e/o eventi cardiovascolari non-fatali.¹⁴⁻¹⁶ La diminuzione dei lipidi produce una marcata, ma non-significativa, riduzione della mortalità (OR 0.21, 95% CI 0.03-1.17), ma vi è un cambiamento scarsamente significativo negli eventi non-fatali (OR 1.21, 95% CI 0.80-1.83).

Questi risultati dovrebbero essere interpretati con cautela perché basati su un numero di eventi relativamente piccolo.

Nello Studio per la Protezione del Cuore furono randomizzati 20.536 individui ad alto rischio con un livello di colesterolo totale di almeno 3.5 mmol/l entrambi trattati con simvastatina 40 mg die o placebo.¹² Fu registrato in linea di base un 25% di riduzione del rischio relativo (95% CI 16-33%) nel primo evento vascolare maggiore fra partecipanti senza storia di malattie cardiache coronariche in coloro che assumevano la terapia per il controllo dei lipidi.

In un sottogruppo di individui con malattia arteriosa periferica, c'era anche una significativa riduzione di eventi vascolari (p <0.0001).

Nello studio LEADER 1,568 uomini con malattia arteriosa periferica furono randomizzati entrambi con bezafibrate 400 mg die o placebo.¹³ Il trattamento con bezafibrate aveva un effetto benefico sull'Incidenza di eventi coronarici non-fatali (rischio relativo, RR 0.60 95% CI 0.36-0.99) ma non riduceva l'Incidenza degli eventi cardiovascolari fatali e non-fatali totali (malattia arteriosa coronarica e stroke; RR 0.96, 95% CI 0.76-1.21).

A

La terapia ipolipemizzante con statina è raccomandata per pazienti con malattia arteriosa periferica e livello di colesterolo totale > 3.5 mmol/l.

1++
1+

2.3 DIMINUZIONE DELLA GLICEMIA

Persone con arteriopatia periferica^{1,2} e diabete mellito¹⁷⁻¹⁹, sono ad aumentato rischio di susseguenti eventi cardiovascolari. Non è stato sperimentato nessun trial clinico in modo specifico con il fine di investigare sul controllo glicemico nei pazienti diabetici con malattia arteriosa periferica. In tutti i soggetti con diabete Tipo 2, l'aumento della glicemia (misurata come emoglobina glicata, HbA_{1c}) fu associato ad un aumentato rischio di morbosità e mortalità cardiovascolare.²⁰ I modelli dei dati dallo stesso studio osservazionale indicano che ogni diminuzione di un punto percentuale (1%) di HbA_{1c} è associato con il 21% (95% CI 15-27%) di riduzione del rischio di morte correlata al diabete e specificamente un 14% di riduzione di infarto miocardico fatale e non (MI) oltre i 10 anni. Non può essere dimostrata nessuna soglia più bassa.²¹

2++
3
4

B

E' raccomandato un controllo ottimale della glicemia nei pazienti con malattia arteriosa periferica e diabete al fine di ridurre l'incidenza di eventi cardiovascolari.

La Gestione della malattia cardiovascolare diabetica dovrebbe seguire la linea Guida SIGN numero 55: Gestione del diabete.²²

2.4 RIDUZIONE DEL PESO

Non fu identificato alcuno studio che analizzò specificamente gli effetti della riduzione dell'obesità in pazienti con malattia arteriosa periferica. L'obesità (definita come indice di massa di corporea > 30 kg/m²) è stata avversamente associata ad un numero di fattori di rischio cardiovascolari (pressione sanguigna, colesterolo plasmatico, trigliceridi, tolleranza al glucosio e trombogenesi)^{23,24} e con un aumentato rischio di mortalità.²⁵

2++
4

D**I pazienti obesi con malattia arteriosa periferica dovrebbero essere trattati al fine di ridurre il peso.**La Gestione dell'obesità dovrebbe seguire le linee guida UK National Obesity Forum .²⁶

2.6 CONTROLLO DELLA PRESSIONE SANGUIGNA

Elevati valori pressori sono un fattore di rischio ben stabilito per la mortalità ed eventi cardiovascolari e cerebrovascolari. La pressione del sangue può essere superiore rispetto al limite desiderabile di 140/90 mmHg in circa un terzo, fino ad uno mezzo dei pazienti con PAD, in questo caso i soggetti sono considerati ipertesi. Il trattamento dell'ipertensione per ridurre il rischio cardiovascolare nella popolazione è stato soggetto di linee guida nazionali.²⁷ Il trattamento dei pazienti con PAD è considerato spesso difficile a causa delle preoccupazioni che recano alcuni farmaci antipertensivi, specialmente i beta bloccanti, che possono avere effetti avversi sulla PAD a causa della possibile vasocostrizione periferica indotta, che conduce ad ulteriore ischemia nella gamba.

In una revisione sistematica della Cochrane sul trattamento dell'ipertensione nella PAD, furono identificati 46 studi rilevanti, nei quali gli eventi cardiovascolari e/o progressione della PAD vennero valutati come outcomes.²⁸ Solo due studi assolsero il criterio di qualità e nessuno di questi valutò gli eventi cardiovascolari. I revisori non trovarono alcuna forte evidenza per suggerire un no utilizzo dei beta bloccanti in presenza di PAD, anche se nessuno studio era sufficientemente grande e di adeguata qualità per dimostrare l'assenza definitiva di effetti collaterali. Questo problema può essere irrilevante con l'avvento di vasodilatatori e beta bloccanti vasoneutrali.

1++

L'impatto del ramipril, un inibitore della conversione dell'enzima angiotensina (ACE), sulla prevenzione degli eventi cardiovascolari è stato valutato nello studio Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE).²⁹ Nell'analisi di un sottogruppo furono osservati gli effetti sui pazienti con PAD sintomatica e con PAD asintomatica (indice di pressione caviglia-braccio 0.9) più un fattore di rischio coronarico supplementare. Solo il 50% dei pazienti furono definiti ipertesi. In ambo i gruppi con PAD, il ramipril fu associato ad una riduzione combinata degli outcome nella mortalità cardiovascolare primaria, infarto miocardico o stroke, approssimativamente nel 25% dei casi. Nello studio HOPE l'indice di pressione caviglia-braccio (ABPI) fu misurato in modo non convenzionale utilizzando la palpazione del polso periferico. Per questa ragione e per gli scopi di riproduzione, sono richiesti ulteriori studi con gli ACE-inibitori includendo la differenziazione degli effetti in soggetti normotesi e ipertesi con PAD.

1+

I pazienti ipertesi con PAD sono notevolmente a rischio di malattia nefrovascolare e la creatinina sierica dovrebbe essere misurata per valutare la funzionalità renale. Questo risulta particolarmente importante prima e dopo l'inizio degli ACE inibitori ed antagonisti dei recettori dell'angiotensina

A**I Pazienti ipertesi con malattia arteriosa periferica dovrebbero essere trattati al fine di ridurre la pressione sanguigna.**Il Controllo della pressione sanguigna dovrebbe seguire la linea guida British Hypertension Society .²⁷

2.7 DIMINUZIONE DELL'OMOCISTEINA

Un livello elevato di omocisteina plasmatica è implicato come fattore di rischio indipendente nella malattia aterosclerotica. I livelli di omocisteina nei pazienti possono essere ridotti dalla somministrazione di co-fattori/co-substrati di omocisteina, es. acido folico e vitamina B6.

Mentre gli studi osservazionali che includono i pazienti con claudicatio intermittente, hanno dimostrato una relazione tra alti livelli di omocisteina ed eventi cardiovascolari³⁰ e tutte le cause di mortalità vascolare,³¹ nessun trial randomizzato e controllato ha valutato la diminuzione dell'omocisteina in pazienti con PAD sintomatica. 2++

Un trial randomizzato e controllato ha valutato il trattamento per la diminuzione dell'omocisteina con acido folico più vitamina B6 in soggetti sani (66% avevano il livello dell'omocisteina elevato).³² All'inizio dello studio, il 36% dei partecipanti aveva una PAD asintomatica. Lo studio non dimostrò nessun apparente effetto del trattamento vitaminico sulle anomalie arteriose periferiche, come stimato dall'ABPI e dal duplex della femorale e delle arterie carotidee, ma non fu condotta un'analisi separata su pazienti con malattia arteriosa periferica asintomatica. Maggiori eventi cardiovascolari non furono valutati. 1+

Attualmente vi sono insufficienti evidenze per costituire una raccomandazione sulla terapia atta a ridurre l'omocisteina in pazienti con PAD.



La misurazione routinaria dell'omocisteina plasmatica non è richiesta.

2.8 TERAPIA ANTITROMBOTICA

Gli studi che hanno valutato nel tempo i rischi di eventi cardiovascolari maggiori nei pazienti con PAD hanno riscontrato che nonostante la correzione dei fattori di rischio cardiovascolari esista ancora un elevato rischio. Questo dato suggerisce che il controllo dei fattori di rischio è inadeguato a ridurre il rischio e che possono essere di beneficio altre misure terapeutiche.

Attraverso la diminuzione del rischio di formazione di episodi trombotici, la terapia antitrombotica può ridurre la comparsa di eventi cardiovascolari acuti. In una importante revisione sistematica di trials randomizzati e controllati condotta dall'Antithrombotic Trialists Collaboration sui farmaci antitrombotici, è stato scoperto che essi riducono di un quarto il rischio di ogni evento vascolare grave, infarto miocardico non fatale di un quarto, stroke non mortale di un quarto e la mortalità vascolare di un sesto in una larga serie di disturbi aterosclerotici cardiovascolari³³. Tra i pazienti con PAD, un 23% di riduzione del rischio avviene in eventi vascolari seri ($p=0.004$) con benefici simili fra quelli con claudicatio intermittente e quelli con innesti vascolari periferici e angioplastica (anche se il risultato è statisticamente significativo solo per la claudicatio). Sono stati trovati risultati simili sugli effetti della terapia antitrombotica in pazienti con PAD anche in una seconda revisione sistematica.³⁴ 1++

Nel comparare gli effetti dei diversi farmaci antitrombotici, l'Antithrombotic Trialists, non ha trovato in generale nessuna chiara evidenza sulla differenza degli effetti tra le medicine antitrombotiche. Nel trial CAPRIE, l'unico grande trial che compara l'aspirina e clopidogrel in pazienti con una storia di infarto miocardico, stroke o PAD, il clopidogrel ridusse gli eventi vascolari seri nel 8.7% (95% CI 0.3 a 16.5%) comparato all'aspirina.³⁵ La riduzione del rischio assoluto era del 1.9% (95% CI 0.6 a 3.2%) oltre 1.8 anni.³⁶ Un'analisi di un sottogruppo di pazienti con PAD indicava una riduzione del rischio relativo, pari al 23.8% (8.9 a 36.2, $p=0.0028$) in favore di clopidogrel, comunque nell'interpretazione di questo risultato è necessaria cautela in quanto il trial non fu prodotto per verificare l'effetto realistico del trattamento in ogni sottogruppo. 1++

In un sottogruppo, ma non nell'analisi principale del trial CHARISMA, i pazienti con malattia cardiovascolare documentata, in cui solamente un quarto aveva la PAD, mostrarono un beneficio marginale con la duplice terapia: clopidogrel più aspirina, comparata alla sola aspirina (endpoint primario 6.9% per duplice terapia vs 7.9% per la sola aspirina; RR 0.88, 95% CI 0.77 a 0.998, p=0.046). Il rischio di emorragia moderata era più alto nel gruppo della duplice terapia (RR 1.62; 95% CI, 1.27 a 2.10; p<0.001).³⁷ | 1+

Il costo/efficacia del clopidogrel per la prevenzione di eventi vascolari in pazienti con PAD non è stata definitivamente dimostrato.³⁸ | 1+

I trials che comparano differenti dosaggi di aspirina in pazienti con malattia cardiovascolare, dosi di 75-150 mg erano efficaci come in dosi più alte: in generale l'aspirina produce una riduzione del 23% degli eventi vascolari.³³ Gli effetti collaterali di gastrotossicità da aspirina sembrano essere maggiori con l'aumentare del dosaggio, così che 75-150 mg sono la dose di scelta. | 1++

A **La terapia antitrombotica è raccomandata nei pazienti con malattia arteriosa periferica sintomatica.**

3 Raccomandazioni, diagnosi ed investigazione

3.1 DEFINIZIONI

La classificazione di Fontaine descrive la PAD nel seguente modo:

Stadio I	asintomatica
Stadio II	claudicatio intermittente
Stadio III	dolore a riposo/dolore notturno
Stadio IV	necrosi/gangrena

Questa linea guida presenta evidenze in relazione allo stadio II della classificazione di Fontaine.

3.2 CARATTERISTICHE DIAGNOSTICHE DELLA CLAUDICATIO INTERMITTENTE

Il caratteristico tratto distintivo nella storia di un paziente con claudicatio intermittente è il dolore muscolare procurato dall'esercizio ed alleviato dal riposo. L'ubicazione del dolore è determinata dal livello anatomico della malattia, ed è riscontrabile più comunemente nel polpaccio. Questo riflette solitamente una patologia del segmento femoro-popliteo. La Malattia a livello aorto-iliaco produce dolore tipico nella natica, anca o coscia, ed è qualche volta associata alla disfunzione erettile nei maschi. Il dolore è solitamente evocato durante la deambulazione e dopo la stessa distanza.

3.3 DIAGNOSTICA IN CURA PRIMARIA

3.3.1. ESAME CLINICO

Nella maggior parte degli esempi la diagnosi è chiaramente ricavabile dalla storia clinica. L'esame clinico dovrebbe includere:

- esame dei polsi periferici: femorale/poplitea/pedidia
- palpazione addominale per escludere aneurismi.

Molti pazienti non presentano una classica storia o presentano multiple patologie che sono spesso più rilevanti nella qualità della vita del paziente (QoL) rispetto alla claudicatio intermittente.

La presenza di un buon polso pedidio non esclude la PAD e i pazienti con una classica storia di claudicatio richiederanno ulteriori accertamenti. Gli specifici questionari convalidati per l'uso nei pazienti con claudicatio intermittente possono essere utili per determinare lo status di salute (es. il questionario King's College).⁴⁰



Gli individui con una storia di claudicatio intermittente dovrebbero sottoporsi ad esame del polso periferico e alla palpazione dell'addome per escludere un aneurisma dell'aorta.

3.3.2. INDICE PRESSORIO CAVIGLIA BRACCIO

L'evidenza obiettiva per valutare la presenza o l'assenza significativa di PAD può essere ottenuta in modo affidabile (eccetto in coloro che hanno vasi calcificati) mediante l'indice pressorio caviglia/braccio, durante la visita iniziale in entrambe le gambe. Questo esame è il rapporto tra la pressione sistolica alla caviglia e al braccio, e può essere misurato usando semplicemente uno sfigmomanometro e un Doppler palmare. Tale procedura serve a differenziare i pazienti con dolori alla gamba che compaiono con l'esercizio, rispetto ad altre cause arteriose reali.

Un cut point dell'ABPI pari a 0.9, ha dimostrato in molti studi clinici di essere un valore sensibile nel rivelare una sensibilità angiograficamente attendibile per la malattia nel 95% e una specificità del

99% circa nell'identificare soggetti apparentemente sani.⁴¹ Anche se estremamente sensibile e specifico per la PAD, un ABPI normale a riposo, in combinazione con sintomi classici renderà necessario una misurazione dell'ABPI dopo esercizio e/o esami per confermare o confutare una possibile diagnosi.

Calcolare l'ABPI utilizzando diverse tecniche può produrre risultati significativamente diversi.^{42,43} Un metodo comune è riportare la pressione più alta della caviglia alla pressione sistolica più alta delle arterie brachiali di destra e di sinistra. L'errore intraosservazionale può essere ridotto utilizzando professionisti esperti.⁴⁴ Così come gli infermieri di distretto sono formati ad effettuare l'ABPI per l'ulcerazione venosa, così vi è un gruppo di esperti per misurare l'ABPI nella comunità (*Vedi Allegato 1 per il metodo di misurazione della pressione alla caviglia raccomandato dalla Società di Tecnologia Vascolare*).

- L'indice pressorio caviglia braccio dovrebbe essere misurato a tutti i pazienti in cui si sospetti la malattia arteriosa periferica.
- La misurazione dell'indice pressorio caviglia braccio dovrebbe essere effettuato da professionisti specificatamente addestrati, che devono aggiornarsi costantemente per mantenere le loro abilità.

Non c'è nessuna stretta definizione di ciò che costituisce un ABPI normale. In pratica, un ABPI <0.9 si considera che sia anormale.⁴⁵ L'ABPI di pazienti con claudicatio intermittente varia tipicamente tra il 0.5 ed il 0.9.

L'ischemia critica dell'arto inferiore (Fontaine stadio III o IV) è generalmente associata ad un ABPI di <0.5. Nell'interpretare i risultati è necessaria moltissima attenzione nei pazienti con vasi calcificati, come nei pazienti con diabete e insufficienza renale cronica avanzata, dove l'ABPI può essere ingannevolmente alto. Nei valori sopra 1.5, è probabile che i vasi siano incomprimibili, ed il risultato non può essere considerato per indirizzare decisioni cliniche.

La diagnostica per immagini può essere adatta per escludere la PAD quando c'è una discrepanza tra la presentazione clinica e l'ABPI.

3.3.3 MISURAZIONE DELLA PRESSIONE DEL DITO

Vi è una minor calcificazione nelle arterie del dito del piede e l'indice pressorio dito del piede/brachiale può essere misurato in pazienti con sclerosi della media. La tecnica è inadeguata nelle cure di primo livello.⁴⁶ Può essere utile nei pazienti con un ABPI elevato, come nei diabetici, nelle cure di secondo livello se sono disponibili operatori con esperienza e attrezzature adatte.

3.3.4. INDICE PRESSORIO CAVIGLIA BRACCIO CON ESERCIZIO FISICO

La tecnica di misurazione dell'ABPI prima e dopo esercizio è di difficile esecuzione negli ambiti di primo livello e non è raccomandato in questo setting. Nei setting di secondo livello può essere utile nel valutare pazienti con sintomi classici ed un ABPI che rimane normale.

3.3.5. TEST DI TREADMILL

I treadmill test non sono molto disponibili nelle cure di primo livello a causa della necessità di attrezzature per la rianimazione, nel setting di primo livello non è raccomandato il treadmill testing per i pazienti con claudicatio intermittente. Vi può essere un ruolo limitato del treadmill test in coloro che presentano una discrepanza tra storia e segni clinici, in quanto fornisce un'obiettiva evidenza della distanza massima compiuta dai pazienti.

3.3.6. PULSO OSSIMETRIA

Nonostante l'aumentata disponibilità di pulso ossimetri nei setting di primo livello per la gestione delle persone con asma, non è stata identificata nessuna evidenza in merito alla loro utilità nella precoce identificazione della PAD.⁴⁷

3.3.7. NEAR INFRARED SPECTROSCOPY

I metodi per misurare la saturazione d'ossigeno tissutale stanno divenendo ora sempre più disponibili. Nonostante vi sia la chiara evidenza sulla loro capacità di diagnosticare la PAD durante l'esercizio,⁴⁸ non vi sono evidenze in grado di sostenere che siano utili nel diagnosticare la PAD a riposo. Questa tecnica può essere un buon indice di ricerca, attualmente non è un'indagine adatta nel setting di primo livello.

3.4. RACCOMANDAZIONE

Vi è l'evidenza che la PAD sia un marcatore della compromissione arteriosa sistemica. Il pericolo principale del paziente con claudicatio non è la possibile amputazione ma l'aumentato rischio di un evento cardiovascolare fatale o non-fatale. Esiste un'inversa relazione tra il livello di ABPI e il rischio di morbosità e mortalità cardiovascolare.

Individui con un ABPI di 0.9 o inferiore a questo valore hanno un aumentato rischio di morbosità e mortalità cardiovascolare indipendentemente dall'età, sesso, malattia coronarica esistente e diabete.⁴⁹

3.4.1. CRITERI PER UN CONSULTO SPECIALISTICO

La percentuale di diminuzione dell'ABPI su un periodo di cinque anni è stata misurata in un studio di coorte e risultava tre volte più veloce nel paziente con claudicatio comparata alla normale popolazione; comunque questa era una flessione di solo 0.09 oltre i cinque anni.⁵⁰ Stabilire i criteri per un consulto specialistico risulta molto difficile dalla letteratura disponibile. La decisione di inviare dallo specialista un paziente con claudicatio solito dipende dai problemi che coinvolgono la qualità della vita del paziente.

I pazienti con claudicatio presentano spesso comorbidità che hanno un significativo impatto sulla qualità della vita, come: l'ipertensione e i dolori al ginocchio, il dolore all'anca e alla schiena non correlati alla claudicatio nella PAD.⁵¹



I pazienti con malattia arteriosa periferica sospetta dovrebbero essere inviati ad un centro di secondo livello se:

- Il team di primo livello non è sicuro della diagnosi fatta, mancano le risorse necessarie ad istituire e monitorizzare il miglior trattamento medico o si è preoccupati che i sintomi possano avere una causa insolita;
- Non si è in grado di gestire i fattori di rischio secondo gli obiettivi raccomandati;
- Il paziente ha sintomi che limitano il modo di vivere e segni obiettivi di malattia arteriosa (segni clinici e ABPI ridotto).



Giovani e adulti sani che presentano claudicatio devono essere inviati dallo specialista per escludere sindromi da intrappolamento e altri rari disturbi.

3.5 CONDIZIONI CON SEGNI SIMILI ALLA MALATTIA ARTERIOSA PERIFERICA

I sintomi della sindrome da compartimento cronica, la claudicatio venosa, la claudicatio neurogenica e l'osteoartrite dell'anca possono tutti causare claudicatio.

La sindrome da compartimento cronica provoca un dolore costrittivo e bruciante nei muscoli del polpaccio, particolarmente negli atleti con muscolatura possente. Inizia dopo molto esercizio, diminuisce molto lentamente ed il sollievo è rapido dopo elevazione dell'arto.

La claudicatio venosa produce un dolore costrittivo e bruciante che può colpire l'intera gamba ma solitamente è più acuto nella coscia ed inguine, generalmente nelle persone con una pregressa trombosi venosa profonda ileo-femorale (DVT). Compare durante la camminata e diminuisce lentamente con il riposo mentre il dolore scompare rapidamente con l'elevazione dell'arto.

La claudicatio neurogenica provoca debolezza più che dolore. Colpisce anca, coscia o natiche in una distribuzione dermatomica, compare di solito nelle persone con una storia di disturbi alla schiena. Comincia camminando o dopo essere stati in piedi per la stessa lunghezza di tempo. Se si sta camminando il dolore scompare fermandosi e flettendo la colonna dorso-lombare (sedendosi o chinandosi in avanti).

L'Artrosi dell'anca provoca disagio e dolore dopo un grado variabile di deambulazione. Il dolore non è alleviato rapidamente dal riposo e può comparire anche a riposo ma solitamente vi è remissione sedendosi e scaricando il peso dalle gambe.

3.6 DIAGNOSI DI SECONDO LIVELLO

3.6.1. INTRODUZIONE

Notevoli progressi tecnici sono stati fatti in questi anni nello sviluppo di modalità di diagnosi non-invasive. Sfortunatamente vi è un'insufficienza di prove di alta qualità sulle nuove tecniche e su quelle in fase di sviluppo, per determinare l'accuratezza sulla risonanza magnetica angiografica (MRA), sul doppler e sulla tomografia angiografica computerizzata (CTA) nell'investigazione della malattia arteriosa periferica.

La decisione di adottare strumenti diagnostici avanzati è una scelta che deve essere valutata quando viene identificata una lesione appropriata ed è applicabile solamente ad una minoranza dei pazienti con claudicatio intermittente, dopo che i fattori di rischio sono stati identificati; in seguito si adotterà una corretta gestione medica. Vi è anche un ruolo importante nella diagnosi per immagini in un piccolo gruppo di pazienti nei quali esiste discrepanza tra storia e segni clinici obiettivi. Lo scopo della diagnosi per immagini è di valutare l'ubicazione anatomica, la morfologia e l'estensione della malattia al fine di determinare l'appropriatezza dell'intervento e occasionalmente per differenziare la PAD da altre cause, come: la claudicatio neurogenica e l'intrappolamento. Le scelte diagnostiche per immagini sono le seguenti:

- digital subtraction angiography (DSA)
- duplex ultrasound
- magnetic resonance angiography
- computed tomography angiography

3.6.2 DIGITAL SUBTRACTION ANGIOGRAPHY

E' stato il tradizionale esame diagnostico ad immagini di first line nei pazienti con PAD per molti anni, anche se è una tecnica a due dimensioni, è ancora considerata il gold standard contro il quale sono comparate le altre tecniche. Come gold standard, la tecnica soffre di un numero di difetti:

- non è possibile determinare il significato emodinamico anche con multiple proiezioni
- può sopravvalutare la lunghezza delle occlusioni
- non sempre valuta i vasi crurali

3.6.3 Il vantaggio della DIGITAL SUBTRACTION ANGIOGRAPHY come modalità di diagnosi per immagini, è che offre una mappa arteriosa completa della circolazione degli arti inferiori facilmente interpretabile. I gradienti di pressione possono essere misurati per determinare il significato emodinamico e può essere usato per guidare l'intervento endovascolare.

Gli svantaggi includono le complicazioni causate dal cateterismo, che possono verificarsi all'interno del vaso e nel sito di puntura. Anche se è stato valutato che 1.7% delle complicanze possono essere gravi, i miglioramenti nei cateteri e nella tecnologia di guida hanno ridotto significativamente l'incidenza.⁵² Le reazioni allergiche al mezzo di contrasto iodato possono verificarsi, circa lo 0.1% di queste sono gravi.⁵³ Vi è il rischio di nefrotossicità causato dal contrasto iodato con un aumento nei pazienti anziani, bambini e quelli con insufficienza renale preesistente. La procedura comporta esposizione a radiazioni iodate e ricovero per alcuni giorni.

4

D

L'arteriografia digital subtraction non è raccomandata come modalità di diagnosi di primo livello nei pazienti con malattia arteriosa periferica.



Nei pazienti con claudicatio intermittente l'uso dell'arteriografia dovrebbe essere impiegata solo come il preludio immediato per un intervento durante la stessa procedura.

3.6.3 DUPLEX ULTRASOUND

Il Duplex scanning combina ultrasuoni tipo B e ultrasuoni color doppler per identificare lesioni emodinamicamente significative. Anche se un numero di parametri nella waveform (forma dell'onda) del doppler possono essere modificati dalle stenosi, la misurazione del rapporto di velocità del picco sistolico è largamente adottato^{54,55}. Il rapporto di velocità del picco sistolico maggiore di due, indica una stenosi superiore al 50%. Studi riportano un'alta accuratezza del doppler comparato alla DSA. Uno studio sul duplex riporta una sensibilità pari al 92% e specificità al 99% comparato con l'arteriografia.⁵⁶ Una meta-analisi ha riprodotto una sensibilità del 87% e un specificità del 94% del doppler comparato all'angiografia.⁵⁷

2+

Quando usato da operatori esperti e su pazienti appropriati, il duplex ultrasound può produrre una mappa significativa della malattia stenotica dall'aorta ai piedi. Può anche determinare il significato di lesioni equivocate identificate da altre modalità e può essere relativamente poco costoso e ben tollerato come procedura per i paziente esterni. Ci sono limitazioni alla visualizzazione dei vasi iliaci nella pelvi (a causa dell'habitus corporeo e gas intestinali) e le estese calcificazione possono produrre esami incompleti. Non c'è ancora un paragone diretto tra il duplex ultrasound e le correnti tecniche angiografiche con risonanza magnetica. La tecnica è operatore dipendente e vi è una mancanza di operatori addestrati.

3.6.4. MAGNETIC RESONANCE ANGIOGRAPHY

Vi sono stati notevoli miglioramenti tecnici nei recenti anni e vi è ancora un'evoluzione in questo senso. L'angiografia tri-dimensionale con contrasto, ha migliorato la risonanza magnetica e ha sostituito considerevolmente la tecnica bi-dimensionale, lo sviluppo di tavole mobili permette l'esame dell'arto intero con una sola iniezione di contrasto. Gli ultimi agenti di contrasto hanno migliorato la risoluzione.

L'accuratezza riportata dalla MRA può incidere in modo sfavorevole, attraverso l'uso della digital subtraction angiography come gold standard.

Nel recente anno, vi è un numero di meta-analisi e revisioni sistematiche che sostengono l'accuratezza diagnostica della risonanza magnetica angiografica.⁵⁷⁻⁵⁹ Una meta-analisi ha determinato che il contrasto 3-D migliora la MRA ed è superiore alla MRA 2-D.⁵⁸ Un'altra meta-analisi identifica una comune sensibilità del 97% e una comune specificità del 96% per MRA e conclude che MRA ha una performance diagnostica superiore al duplex ultrasuono quando viene comparata separatamente qualsiasi modalità alla DSA. Non vi è paragone diretto tra MRA e duplex ultrasound in alcuni degli studi citati in questa meta-analisi.⁵⁷

1++

Una revisione sistematica ben condotta conclude che MRA è accurata nell'evidenziare stenosi emodinamicamente significative (maggiori del 50%) ed è cost/effective comparata all'angiografia digital subtraction quando entrambi siano disponibili in loco.⁶⁰

La risonanza magnetica angiografica comparata alla DSA e CTA, elimina l'esposizione alle radiazioni iodate e non vi sono rischi di nefropatia da contrasto quando il Gadolinium viene usato nelle dosi raccomandate. Diversamente dagli ultrasuoni e CTA, questo esame non è soggetto alle calcificazioni arteriose.

La risonanza magnetica angiografica è una procedura rapida non-invasiva per il paziente esterno (<15 minuti). Le immagini Tri-dimensionali dell'albero arterioso sono presentate in una configurazione di intensità massima prodotta su un workstation. Gli svantaggi relativi includono una tendenza a sopravvalutare le stenosi, anche se questo errore è a favore del paziente. La contaminazione venosa può oscurare le arterie sotto il ginocchio. Un numero significativo di pazienti è claustrofobico nei confronti dell'esame e la presenza di alcuni impianti metallici (come pacemaker) o corpi estranei possono precludere l'esame o produrre artefatti.

3.6.5 TOMOGRAFIA ANGIOGRAFICA COMPUTERIZZATA

L'introduzione dell'acquisizione spirale e degli scanners multidetector per la TC nei recenti anni, ha migliorato notevolmente la risoluzione arteriosa, ed una piccola tavola in grado di muoversi, per la proiezione delle immagini (tabletop), consente l'esplorazione dall'aorta ai piedi con una sola iniezione di mezzo di contrasto. I dati volumetrici sono ricostruiti poi su un computer e normalmente rappresentano un format con massima intensità di proiezione che produce immagini arteriografiche facilmente interpretabili.

Il ritmo degli sviluppi tecnologici consente di ritrovare studi solo di piccole dimensioni che abbiano indagato la nuova tecnologia. Un studio di coorte ha dimostrato una sensibilità del 90% e una specificità del 92% basata sull'esame di 444 segmenti arteriosi in 18 pazienti usando la digital subtraction angiography (DSA) come gold standard.⁶¹ Un ulteriore studio di 1.137 segmenti in 50 pazienti determinò una sensibilità del 96% e una specificità del 93%.⁶² Un studio randomizzato ha comparato la CTA con la MRA e non ha mostrato differenza significativa nell'accuratezza tra le due tecniche.⁶³

1+
2+

La CTA è anche eccellente per l'accertamento di aneurismi e traumi arteriosi acuti. Gli svantaggi sono rappresentati dalla presenza di calcificazioni estese che comunemente oscurano le stenosi arteriose e possono inficiare l'esame. Vi può essere lo stesso rischio di una reazione allergica al contrasto, nefrotossicità ed esposizione a radiazioni ionizzanti come per la DSA.

A

Le modalità diagnostiche non-invasive ad immagini dovrebbero essere impiegate in prima istanza nei pazienti con claudicatio intermittente nei quali l'intervento viene preso in considerazione.

4 Trattamento dei sintomi

4.1 INTRODUZIONE

La malattia arteriosa periferica e la sua manifestazione più comune: la claudicatio intermittente, è associata ad un'elevata morbosità e mortalità⁶⁴. I pazienti con PAD, anche in assenza di infarto miocardico o di stroke hanno approssimativamente lo stesso rischio relativo di morte per cause cardiovascolari come i pazienti con malattia coronarica o cerebrovascolare.⁶⁵ Per pazienti con PAD, il focus deve perciò essere basato sulle complicazioni cardiovascolari dell'arteriosclerosi, es. la gestione del fattore di rischio vascolare. La PAD è associata ad un significativo dolore ed una scarsa qualità di vita simile a quelle dei pazienti tumorali.⁶⁶

I Pazienti con PAD hanno una mortalità simile ai pazienti con angina e la gestione del dolore ischemico nel muscolo nella gamba dovrebbe ricevere molta attenzione quanto l'eziologia del dolore simile all'angina.

Questa sezione della linea guida indirizza la gestione dei sintomi della claudicatio. Include la terapia farmacologica per la claudicatio, l'esercizio, l'angioplastica e la chirurgia. Alla luce della significativa e bene riconosciuta risposta al placebo per questo gruppo di pazienti, sono stati valutati solamente RCT e meta-analisi di tali trials.

Vi sono molti interventi farmaceutici per alleviare il dolore alla gamba prodotto dalla claudicatio intermittente. Questi farmaci/rimedi possono essere suddivisi in tre gruppi:

- medicine con licenza del Regno Unito per il trattamento della claudicatio intermittente
- farmaci/procedure senza licenza ma studiati in protocolli di ricerca e pubblicati in riviste peer review
- terapie alternative.

4.2 FARMACI AUTORIZZATI PER LA TERAPIA DELLA MALATTIA ARTERIOSA PERIFERICA

Vi sono cinque farmaci autorizzati nel Regno Unito per il trattamento sintomatico della claudicatio intermittente:

- Cilostazolo
- Naftidrofurile
- Oxpentifillina
- Inositolo nicotinato
- Cinnarizina

4.2.1. CILOSTAZOLO

Il Cilostazolo ha un effetto Antiplatelet (antiplacca) e vasodilatatore.⁶⁷ Il Cilostazolo inibisce la fosfodiesterasi III ed aumenta il livello di adenosina monofosfato ciclico che provoca anche vasodilatazione.⁶⁸ Esso attenua la risposta proliferativa di una varietà di fattori di crescita pro-aterogenici.⁶⁹

Due grandi revisioni sistematiche di RCTs valutarono l'efficacia del cilostazolo nel migliorare la media della distanza della deambulazione e la qualità della vita. Una estensione nell'aumento della distanza della deambulazione fu evidenziata tra il 50% e 76% comparata con il 20% al placebo (95 metri \pm 272 metri vs 27 metri \pm 113 metri).

Esso dimostrò un effetto benefico rispetto ai migliori risultati realizzati in pazienti con claudicatio a corta distanza. La medicina produsse effetti collaterali che condussero al suo ritiro in una percentuale maggiore del 16% della popolazione di studio (contro 8% con placebo).^{70,71} Le revisioni sistematiche indicarono anche miglioramenti significativi nelle QoL anche se non furono valutati in tutti gli studi

inclusi. Il Cilostazolo (100 mg) è stato autorizzato all'interno del Regno Unito per il trattamento sintomatico della claudicatio intermittente.

A

I pazienti con claudicatio intermittente, in particolare a corta distanza, dovrebbero essere considerati adatti al trattamento con cilostazolo.

A

Se il cilostazolo è inefficace dopo tre mesi, o se gli effetti collaterali impediscono la compliance con la terapia, la medicina dovrebbe essere sospesa.

Il consiglio dello Scottish Medicines Consortium (ottobre 2005) è che l'efficacia clinica e il costo del cilostazolo non è dimostrato e perciò non è raccomandato l'uso in NHS Scotland.⁷²

4.2.2. NAFTIDROFURILE

Naftidrofurile ha effetto vasodilatatore. Si pensa che agisca a livello del tessuto migliorandone l'ossigenazione, aumentando il livello dell'adenosina trifosfato e riducendo l'acido lattico.⁷³ Inizialmente il farmaco è somministrato tre volte al giorno in una dose da 100 mg, aumentando a 200 mg tre volte al giorno.

Ci sono numerosi RCTs che valutano questa medicina nei pazienti con claudicatio. Un significativo numero di studi fu escluso dalla considerazione a causa della debolezza del disegno dello studio (es. mancanza di *intention to treat*, valutazione non standard della claudicatio). Quattro studi sono di qualità sufficiente per fornire un effetto importante. Due utilizzano come endpoints la distanza della deambulazione^{74,75} anche se solamente uno è usato come outcome convalidato, mentre due utilizzano la QoL endpoints.^{76,77} In uno studio, pazienti che già avevano intrapreso un training di esercizi migliorarono la loro distanza nella camminata di circa il 92% nel gruppo con naftidrofurile comparato al 17% in un gruppo placebo.⁷⁴ Questi dati sono sostenuti da un effetto positivo sulla QoL.^{76,77}

1+

A

Pazienti con claudicazione intermittente e che hanno una qualità di vita molto scarsa possono essere considerati adatti al trattamento con naftidrofurile.

4.2.3. OXPENTIFILLINA

L'oxpentifillina ed i suoi metaboliti, sono vasodilatatori e in grado di migliorare le proprietà del flusso sanguigno diminuendo la sua viscosità,⁷⁸ e aumentando la deformabilità delle cellule del sangue.⁷⁹ Un ulteriore effetto benefico postulato è la riduzione dei livelli di fibrinogeno plasmatico.⁸⁰ La dose raccomandata è 400 mg tre volte al giorno.

Un numero di RCTs è considerato carente rispetto agli standard correnti. Un meta-analisi,⁷ sostenuta da un RCT, non mostrò alcun aumento nella distanza deambulatoria dei pazienti che usarono oxpentifillina comparata al placebo.⁸¹

1++

A

L'Oxpentifillina non è raccomandata per il trattamento della claudicatio intermittente.

4.2.4. INOSITOLO NICOTINATO

I meccanismi d'azione riportati in questa medicina includono vasodilatazione, lisi della fibrina ed un mite effetto ipolipidemico. Si sostiene anche che inibisca il metabolismo ossidativo nei tessuti ipossici. La dose di questa medicina è di 3-4 grammi al giorno.

Quattro trials placebo randomizzati e controllati in doppio cieco sono stati riportati.⁸²⁻⁸⁵ Tre prove utilizzano criteri obiettivi e soggettivi discutibili per la valutazione senza uso di un lavoro sistematico⁸²⁻⁸⁴ e solamente un trial utilizza un lavoro di routine con il 10% di gradiente.⁸⁵ La metodologia di queste prove è scarsa e nessuno ha mostrato chiara evidenza di beneficio oltre il placebo per questo farmaco.

1-
1+

B L'inositolo nicotinato non è raccomandato per il trattamento della claudicatio intermittente

4.2.5. CINNARIZINA

Il meccanismo d'azione riportato, di questa medicina è l'antagonismo della via delle sostanze vasocostrittive come la noradrenalina, serotonina ed angiotensina.^{86,87} Laddove vi è un numero di studi a breve scadenza controllati con singola dose di placebo,^{88,89} la maggioranza invece valuta il flusso di sangue piuttosto che la distanza durante la deambulazione. La natura di questi studi a breve scadenza (≤ 7 giorni) e la loro scarsa metodologia indica che non si possono usare in appoggio a questo farmaco. Un numero di studi controllati valuta la cinnarizina su un periodo da quattro settimane a sei mesi ma una valutazione standardizzata sulle distanze deambulatorie non sono state misurate. Non ci sono studi con la cinnarizina che misurano gli endpoints clinici attualmente riconosciuti nella claudicatio intermittente.

Non è possibile costituire una raccomandazione all'uso della cinnarizina nel trattamento della claudicatio intermittente.

4.3. FARMACI IN RICERCA SENZA LICENZA E PROCEDURE

C'è un numero di composti o procedure attualmente sotto indagine come trattamenti per la gestione sintomatica della claudicatio intermittente. Questi includono terapie che possono già essere prescritte per il paziente con claudicazione intermittente come le statine; i composti che sono stati valutati per l'ischemia critica della gamba ed estrapolati per il paziente con claudicatio intermittente come le prostaglandine; l'area di novità nell'applicazione dei fattori di crescita attraverso composti geneticamente modificati; i composti con derivati vitaminici come la carnitina e le altre terapie usate più frequentemente in Europa come polyconasol, sulodexide e padma.

Le Procedure includono la compressione pneumatica, la terapia di chelazione e di immuno-modulazione.

4.3.1. STATINE

Sono stati identificati due studi che valutano la terapia con statine come trattamento per il sollievo del sintomo della claudicatio intermittente.^{90,91} Questi studi mostrano miglioramenti nei sintomi anche se solamente uno utilizza un test standard come endpoint⁹¹ in un piccolo numero di soggetti, (gli altri valutano il tempo in cui vi è libertà dal dolore durante la deambulazione), e l'evidenza del beneficio è inconcludente. E' necessario ulteriore lavoro per convalidare il beneficio delle statine nel sollievo del sintomo della claudicatio intermittente ma questi dati aggiungono forza alla raccomandazione che il trattamento con statine dovrebbe essere considerato come prima linea trattamento in questo gruppo di pazienti (vedi sezione 2.3).

1+

A Le statine dovrebbe essere somministrate per la gestione dei fattori di rischio nei pazienti con claudicatio intermittente e livelli di colesterolo totale > 3.5 mmol/l.

4.3.2. PROSTAGLANDINE

Non è possibile considerare le prostaglandine una classe, poiché gli studi individuali descrivono differenti percorsi nella somministrazione, insieme a diverse formulazioni di prostaglandine. Beraprost, una prostaglandina orale è stata valutata in un vasto RCTs senza evidenziare differenze statistiche tra il gruppo di trattamento e il placebo.^{92,93} ASO-13 è una PGE1 derivativa che è stata valutata solamente in un trial che dimostra un miglioramento significativo in una distanza massima di deambulazione in seguito alla somministrazione di prostaglandina.⁹⁴ Questo studio è piccolo ed il farmaco costringe ad una somministrazione per via endovenosa quotidiana che non risulta pratica. Sono richiesti ulteriori studi per valutare la dose ottimale e la durata del beneficio clinico.

1+



L'uso della terapia con prostaglandine orali in pazienti con claudicatio intermittente non è raccomandato.

4.3.3 FATTORI DI CRESCITA GENETICAMENTE MODIFICATI

Viene identificato un documento che valuta l'uso di fattori di crescita dell'endotelio vascolare (VEGF) in pazienti con claudicatio intermittente.⁹⁵ Esso non mostra alcun effetto terapeutico con VEGF quindi non viene raccomandato.

1+

Venne identificato solamente un trial sulla claudicatio intermittente con il fattore di crescita a base di fibroblasti (il rFGF-2).⁹⁶ In questo studio, i pazienti ricevettero un placebo che migliorò il periodo senza dolore durante la deambulazione nel 14% comparati a pazienti che ricevettero il fattore di crescita in cui il periodo di deambulazione senza dolore aumentò del 34% (p=0.034).

1+

La terapia con rFGF-2 non è raccomandata per il trattamento della claudicatio intermittente come evidenza la rimanente parte su un singolo studio. Vi possono essere dubbi sull'applicabilità del trattamento geneticamente modificato. Questa è una potenziale area di ricerca, è raccomandato un ulteriore e considerevole lavoro.

4.3.4 TERAPIA CON L-PROPIONIL CARNITINA

La terapia con L-Propionil Carnitina non è raccomandata come trattamento per la claudicatio intermittente come emerge dalla base dell'evidenza di tre studi, tutti con significativi problemi metodologici.⁹⁷⁻⁹⁹

1-

4.3.5 ALTRI FARMACI

Vi è una insufficiente evidenza per raccomandare il policonasol¹⁰⁰ o il sulodexide.¹⁰¹, viene identificato un solo RCT che valuta il padma (supplemento fitonutritivo) ma questo non fornisce alcun benefit clinico.¹⁰²

1+

1++

4.3.6. TERAPIA IMMUNOMODULATRICE

Un piccolo trial di immunomodulazione suggerisce che può essere efficace nel migliorare la distanza deambulatoria dei pazienti con claudicatio a corta distanza. I dubbi riguardano se il tipo di prova è stata sufficientemente motorizzata per rivelare un effetto significativo e perciò vi è insufficiente evidenza per sostenere una raccomandazione sull'immuno-modulazione.¹⁰³

1+

4.3.7. COMPRESSIONE PNEUMATICA

La Compressione pneumatica è stata studiata in un RCT¹⁰⁴ che utilizzava un regime di trattamento complesso. Lo studio era troppo piccolo per stimare l'impatto clinico dell'intervento.

1+

4.3.8. CHELAZIONE

La terapia di Chelazione comporta la somministrazione di un aminoacido artificiale, acido etilendiamminotetraacetico (EDTA) nelle vene. La Chelazione è stata studiata solamente in un grosso trial di pazienti con claudicatio intermittente,¹⁰⁵ che non mostrò alcuna differenza tra il gruppo sperimentale e il placebo, non lasciando evidenze su cosa basare una raccomandazione. Gli effetti avversi sono potenzialmente seri.

1+

4.4. TERAPIE ALTERNATIVE

Un numero di terapie alternative senza licenza è stato valutato nei pazienti con claudicatio intermittente. Solamente alcune sono state studiate negli RCTs. Questi includono il Gingkho biloba e la vitamina E.

4.4.1. GINGKHO BILOBA

Una meta-analisi di studi con il Gingkho biloba ha prodotto una discordanza nell'endpoints degli studi valutati. E' stata espressa preoccupazione dagli autori riguardo alla qualità degli studi.¹⁰⁶ E' stato considerato che l'effetto benefico evidenziato era troppo piccolo per dare un notevole impatto sul trattamento di questa malattia.

1+

Non è possibile fare una raccomandazione riguardo alla terapia con Gingkho biloba dalle meta-analisi in quanto l'evidenza resta su studi con endpoints non standard e non si considera che l'effetto sia clinicamente attinente.

4.4.2. VITAMINA A

Vi è una revisione sistematica che valuta la terapia con vitamina E per i sintomi della claudicatio intermittente.¹⁰⁷ In totale, vengono studiati 265 pazienti. Gli autori della revisione sistematica forniscono dubbi circa la discordanza nella valutazione terminale e la varietà delle dosi di vitamina E studiate. Gli autori esprimono preoccupazione a riguardo della povera qualità dello studio, lasciando insufficiente evidenza per fare una raccomandazione.

1+

4.5. TERAPIA FISICA

Nei pazienti che soffrono di claudicatio intermittente si è pensato da molto tempo che l'aumento dell'esercizio possa avere un accrescimento delle prestazioni. Questo dato ha indotto a fornire il tradizionale consiglio ai pazienti con diagnosi confermata: "smetti di fumare e continua a camminare". L'esercizio senza la supervisione richiede significativa motivazione da parte del paziente e gli studi sono andati a vuoto nel mostrare benefici significativi con questo approccio. Negli anni recenti gli studi hanno indagato sul ruolo di classi di esercizi con supervisione.

Una revisione della Cochrane con sette trials che comparano direttamente la terapia con esercizi con e senza supervisione in pazienti con claudicatio intermittente ha mostrato che gli esercizi terapeutici con supervisione producono di massima, differenze statisticamente significative nel miglioramento, della distanza deambulante comparata con regimi di terapia non supervisionati, con un indice complessivo di 0.58 (95% intervallo di confidenza, 0.31 a 0.85) a tre mesi.¹⁰⁸ Questo si traduce con una differenza approssimativa di aumento di 150 metri della distanza deambulante in favore al gruppo supervisionato. Mentre la maggior parte delle prove indicano che lo score della qualità della vita è più elevato negli esercizi supervisionati che in quelli senza supervisione, questi trends sono quasi sempre non-significativi e le conclusioni sull'effetto degli esercizi sulla qualità della vita devono essere dedotte con cautela. E' necessaria ulteriore ricerca in questa area.

1++

Sono stati identificate due meta-analisi ^{109,110} e cinque trials controllati e randomizzati con sufficiente qualità metodologica, tutti prendono in considerazione il ruolo della terapia con esercizi. ¹¹¹⁻¹¹⁵ Tutti gli studi erano piccoli ed analizzavano una serie di tipi di esercizi e di regimi, inclusa la camminata a passo sostenuto, Polestriding (una forma di camminata che usa i muscoli superiori ed inferiori del corpo in un movimento continuo simile agli sci da fondo), esercizi degli arti superiori e classi di esercizio. Vi fu un miglioramento nella tolleranza dell'esercizio che variava da 60% - 337% dopo un periodo di tre-sei mesi di esercizi supervisionati.

Il disegno dello studio utilizza variabili, diversi endpoints e livelli di supervisione, rendendo difficile la comparazione dei risultati. Nonostante i risultati siano incoraggianti, il beneficio a lunga scadenza per programmi con esercizi supervisionati sono ancora da dimostrare. L'evidenza per il tipo di programma più efficace rispetto ad un altro non è attualmente disponibile.

1+



I Pazienti con claudicatio intermittente dovrebbero essere incoraggiati all'esercizio.

4.6. INTERVENTO VASCOLARE

La storia naturale della claudicatio intermittente determina un rischio di perdita dell'arto valutato intorno al 1% per anno ed una percentuale di interventi richiesti per l'ischemia critica di 6 -10% per anno. L'intervento vascolare per claudicatio stabile è raramente necessario in quanto il rischio per l'arto è basso. Anche se vi è l'evidenza per sostenere che la modifica dei fattori di rischio ed alcune farmacoterapie non-invasive possono determinare benefici, vi è una scarsa evidenza ricavata dagli RCTs con cui giudicare l'efficacia di interventi endovascolari e chirurgici. Vi sono situazioni cliniche nelle quali l'intervento può essere considerato quando la disabilità è grave.

In assenza di un corpus di buoni trials per l'evidenza degli interventi endovascolari e chirurgici, si dovrebbero considerare le linee guida abbozzate dal TransAtlantic Inter-society Consensus sulla gestione della malattia arteriosa periferica (TASC). ¹¹⁶ La TransAtlantic Inter-society Consensus ha raggruppato le lesioni in quattro categorie con simile morfologia (da A a D; veda Allegato 2) adatte per l'intervento.

4

4.6.1. ANGIOPLASTICA E STENTING

L'Angioplastica è usata nei pazienti con grave disabilità e qualità di vita compromessa. Nonostante una mancanza di trials per l'evidenza, l'angioplastica è raccomandata dalla TASC nei pazienti che hanno una stenosi corta o nell'arteria iliaca esterna con lunghezza inferiore a tre cm (TASC A).

Sono state riportate buone percentuali di successo che superano il 90% per le arterie iliache. Le percentuali di pervietà primarie e secondarie sono più alte nelle stenosi dell'iliaca rispetto alle lesioni dell'arteria femorale superficiale. La qualità della vita può essere migliorata a breve scadenza dopo l'angioplastica ma vi è una scarsa evidenza che indichi una migliorata distanza deambulante mantenuta a lunga scadenza. Una revisione della Cochrane sull'efficacia dell'angioplastica per la claudicatio intermittente trova solamente due RCTs, entrambi includono piccoli numeri di pazienti e non mostrano beneficio a lunga scadenza per l'angioplastica quando comparati all'esercizio o ad una buona terapia medica. ^{116,117}

1++
4

I recenti sviluppi permettono alle lesioni più estese (TASC B e C) di essere trattate dall'angioplastica o dallo stenting arterioso con una ragionevole percentuale di successo tecnica ma non sono raccomandate dalla TASC a causa della mancanza di evidenze.

4.6.2. BYPASS CHIRURGICO

Vi è scarsa evidenza per sostenere l'uso dell'intervento chirurgico nella claudicatio intermittente. Una prova randomizzata di 264 pazienti per l'intervento vascolare, training all'esercizio o nessun intervento mostrò un beneficio dopo l'intervento chirurgico a 12 mesi ma non vi fu un follow up a lungo termine.¹¹⁸ La TASC raccomanda la chirurgia come trattamento di scelta piuttosto che l'angioplastica per pazienti selezionati con malattia diffusa in modo esteso o a vari livelli (TASC D).

1++

La linea guida TASC offre le seguenti indicazioni per la terapia invasiva in pazienti con claudicatio intermittente.¹¹⁶

4

Prima di considerare adatto un paziente con claudicatio intermittente al trattamento invasivo, endovascolare o chirurgico, devono essere prese in analisi le seguenti considerazioni:

- mancanza di adeguata risposta prevista o osservata verso l'esercizio fisico o modificazioni dei fattori di rischio
- il paziente deve avere una grave limitazione, essere incapace di compiere il normale lavoro o un danno molto serio di altre attività importanti per il paziente
- assenza di altre malattie che limiterebbero comunque l'esercizio anche se la claudicatio migliorasse (es. angina o malattia respiratoria cronica)
- la storia naturale dell'individuo e la prognosi
- la morfologia della lesione deve essere tale che l'intervento dovrebbe avere un basso rischio ed un'alta probabilità di successo iniziale e a lungo termine.

D

- Gli interventi endovascolari e chirurgici non sono raccomandati per la maggioranza dei pazienti con claudicatio intermittente.
- Per coloro che hanno grave disabilità o sintomi in rapido deterioramento, è raccomandato la consulenza di un chirurgo vascolare.
- Le linee guida della TransAtlantic Inter-society consensus si dovrebbero utilizzare quando si mette al corrente i pazienti sui possibili interventi.

5 Follow up

5.1. BENEFICI DEL FOLLOW UP

I pazienti con PAD convivono con una malattia cronica che all'inizio può essere solamente controllata e non guarita. Il Follow up dei pazienti con PAD, come con altre malattie croniche, dovrebbe essere basato sull'evidenza ma l'evidence-based per guidare l'organizzazione di strutture a lungo termine per il follow up è incompleta.

Generalmente si riconosce che la cura strutturata e il follow up dovrebbero essere proposti ai pazienti con malattie croniche. Un follow up strutturato può offrire l'opportunità di:

- Fornire indicazioni e monitoraggio nella modifica dei fattori di rischio per aiutare i pazienti a gestire la loro condizione
- Valutare la condizione clinica e il miglioramento o deterioramento
- Identificare se è richiesto un ulteriore intervento
- Rivedere gli outcome per gli interventi invasivi (in linea con guida con il Royal College of Surgeons of England) ¹¹⁹.

Comunque, una proporzione significativa di visite per il follow up non è clinicamente necessaria, in particolare quelle nel secondo livello.¹²⁰ L'evidenza suggerisce che meno di un quarto dei pazienti con claudicatio intermittente ha un deterioramento dei sintomi.¹²¹

4

5.1.1. FOLLOW UP IN PREVENZIONE SECONDARIA

Non è stata identificata nessuna letteratura scientifica che esamini il beneficio del follow up nei pazienti dopo gestione conservativa. La maggioranza dei pazienti con PAD avrà anche disturbi alle coronarie, poiché la sottostante patologia della PAD e del CHD è pressoché identica. Molte delle raccomandazioni di questa linea guida si riferiscono ad elementi di prevenzione secondaria che sono già integranti nella gestione dei pazienti con CHD. Queste includono: monitoraggio del successo nella cessazione del fumo, compliance con la farmacoterapia (antipertensivi, statine, terapia antitrombotica) e gestione del peso.



Il personale sanitario di primo livello dovrebbe assicurarsi che tutti i pazienti con malattia arteriosa periferica siano inclusi in progetti di gestione della malattia sistemica per il controllo ottimale dei fattori di rischio.

5.1.2. FOLLOW UP DI PROCEDURE ENDOVASCOLARI

Non è stato identificato nessun documento in letteratura che esamini il beneficio del follow up nei pazienti dopo procedure endovascolari. È riconosciuto che un follow up strutturato possa fornire l'opportunità di identificare ulteriori interventi.

5.1.3. FOLLOW UP DI PROCEDURE CHIRURGICHE

Il fallimento dell'innesto può avvenire rapidamente, in particolare nei primi tre mesi dall'intervento chirurgico, (quando può essere associato ad errori tecnici) o tardivamente, da tre a diciotto mesi dopo l'intervento chirurgico (come risultato della progressione dell'aterosclerosi). I dati epidemiologici suggeriscono approssimativamente che il 20-30% dei by-pass di innesti venosi svilupperanno stenosi nei primi diciotto mesi dopo l'intervento chirurgico e possono essere associati all'occlusione dell'innesto.^{122,123} La sorveglianza dell'innesto è vivamente consigliata per identificarne il fallimento consentendo così l'intervento.

3

4

L'impiego della sorveglianza è oggetto di numerosi dibattiti. È stato condotto un consistente numero di studi per valutare se la sorveglianza migliora gli outcome nei pazienti. Tre trials,¹²⁴⁻¹²⁶ controllati e randomizzati e una meta-analisi di scarsa qualità sono stati identificati.¹²⁷ Le meta-analisi includono studi eterogenei (incluso case series) che utilizzano diversi metodi di sorveglianza e valutano una varietà di misure di outcome. I 3 RCTs valutano l'utilità della sorveglianza dopo innesto venoso infra-inguinale con un studio¹²⁴ includendo il follow up di innesti venosi e sintetici. La qualità di questi studi era limitata, per esempio, dalle piccole dimensioni, mancanza di cecità e mancanza d'aderenza al protocollo di sorveglianza. I risultati di questi studi sono in conflitto e non offrono un'adeguata evidenza per informare su come seguire i pazienti dopo l'intervento chirurgico. La maggioranza dei soggetti erano pazienti con ischemia critica dell'arto e solamente il 5-20% dei soggetti era portatore di un innesto chirurgico a causa della claudicatio intermittente.

1-

In uno studio che valutava 594 pazienti (30% avevano subito un intervento chirurgico per claudicatio intermittente) in un trial prospettico, multicentrico, randomizzato e controllato,¹²⁸ tutti i pazienti ricevettero un innesto venoso e furono randomizzati sia con doppler ultrasuonografico sia con un follow up clinico. Diciotto mesi dopo l'intervento non vi furono differenze tra i gruppi in termini di percentuali di fallimento dell'innesto o nella percentuale d'amputazione, ma la sorveglianza con il doppler fu molto più costosa. E' necessaria ulteriore ricerca per chiarire se il follow up clinico migliora gli outcome, comparato a nessun tipo di follow up, questo trial suggerisce che la sorveglianza intensiva con ultrasuoni non fornisce alcun beneficio supplementare al follow up clinico.

1+

5.2. CHI DOVREBBE ESEGUIRE IL FOLLOW UP?

Le esistenti disposizioni per il follow up dei pazienti con PAD possono avvenire in medicina di primo o secondo livello. Come descritto precedentemente, gli studi che esaminano se il follow up migliori gli outcome per i pazienti non derivano da evidenze. Allo stesso modo, non è stato identificato alcuno studio nel quale si esamini chi deve compiere il follow up. Ciononostante, si riconosce che una cura di alta qualità viene solitamente erogata nel miglior modo da un team multidisciplinare ben formato e dovrebbe avvenire proprio nel setting di cura attraverso specifici protocolli locali.¹²⁰ Il follow up automatico nelle cure di secondo livello dovrebbe essere impiegato solamente dove è necessario e clinicamente adatto.

6 Informazioni per il colloquio con pazienti e carers

6.1. SEMPLICI VOLANTINI INFORMATIVI

Un esempio di foglio informativo per pazienti con malattia arteriosa periferica è proposto di seguito. I professionisti sanitari possono adattare questo depliant per l'impiego nei loro propri reparti, includendo rilevanti dettagli locali.

INFORMAZIONI PER PAZIENTI CON MALATTIA ARTERIOSA PERIFERICA

Che cos'è la Malattia Arteriosa Periferica (PAD)?

La Malattia arteriosa periferica (PAD), anche nota come malattia vascolare periferica (PVD) o malattia oclusiva arteriosa periferica (PAOD), causa dolenzia alla gambe, in modo particolare quando si cammina. Il dolore si manifesta di solito nei polpacci ma può essere presente nella coscia o nelle natiche. Solitamente si manifesta quando si cammina e regredisce quando ci si ferma. Altri segni che si possono evidenziare includono:

- piedi o dita dei piedi fredde o intirizzite.
- ulcere sulle dita del piede, piedi o gambe che non guariscono
- perdita di peli dalle dita, dai piedi o dalle gambe.

Se le gambe non fanno male quando si è a riposo ma ci si accorge che non si riesce a camminare molto lontano come si fa solitamente senza sentire dolore ai polpacci è possibile avere questo disturbo definito claudicatio intermittente.

Cosa provoca la PAD?

La PAD è causata dal restringimento delle arterie a causa dello sviluppo di placche di grasso, chiamate ateromi o placche nelle pareti delle arterie - un po' come la formazione di incrostazioni all'interno dei tubi dell'acqua. La quantità del sangue che arriva ai muscoli delle gambe è così ridotta e il risultato è il dolore. La presenza dei depositi di grassi può anche ostruire completamente l'arteria. Questo processo è precisamente lo stesso che può verificarsi nelle arterie che portano sangue al cuore (arterie coronarie).

Il fumo di sigaretta è un importante fattore di rischio per la PAD. Gli altri problemi di natura clinica che possono contribuire alla PAD sono la pressione alta e il diabete.

Cosa si può fare?

Il medico di medicina generale può consigliarle di cambiare il suo modo di vivere, per esempio, svolgendo maggiore esercizio fisico. Sicuramente il fumo deve essere abbandonato. Il dottore può suggerirle di assumere anche una medicina per ridurre la quantità di colesterolo nel sangue - questa è la principale causa della formazione di depositi di grasso. Il dottore può anche prescriverle una medicina, es. aspirina, per ridurre la possibilità che si sviluppi un grumo di sangue.

Vi sono anche medicine che possono alleviare il dolore della claudicatio intermittente.

Se la PAD peggiora e provoca molto dolore il medico può inviarla da uno specialista - probabilmente un chirurgo vascolare.

Ci sono molti test per valutare l'estensione della malattia, si può misurare la pressione del sangue nelle gambe (proprio come avviene per la misurazione del braccio), fare una scansione ad ultrasuoni delle arterie (proprio come quando una donna incinta la effettua per visualizzare il bambino; ma in questo caso si visualizzano i vasi sanguigni, e viene visualizzato ogni ostruzione) o un angiogramma (un esame con Raggi X dei vasi del sangue).

Se vi è un restringimento significativo delle arterie lo specialista può consigliarle di effettuare l'angioplastica, un metodo che impiega un pallone che si gonfia nell'area che si è ristretta per allargare l'arteria o un bypass chirurgico, inserendo un pezzo di un vaso sanguigno o di plastica per aggirare (o bypassare) la sezione dell'arteria ristretta. Queste procedure sono di solito eseguite solamente nei pazienti con malattia grave.

Una persona su cinque con PAD ha il diabete, per questo motivo è importante che vengano fatti alcuni controlli per verificare che non si soffra di questa malattia, in tal caso, il MMG l'aiuterà a tenerla sotto controllo.

Cosa si può fare per aiutare il malato?

La PAD è una malattia che di solito può essere stabilizzata e come con molte altre patologie associate alla circolazione è consigliabile smettere di fumare. Il 90% di soggetti con PAD sono fumatori. Ciò indica una correlazione molto chiara. Per ridurre notevolmente l'opportunità sviluppare la malattia o migliorare la situazione della PAD si deve smettere di fumare. Un regolare esercizio e il controllo del peso in caso si fosse obesi, potrà essere di ulteriore aiuto. Modificando tutti questi fattori di rischio si diminuirà anche la pressione sanguigna (saranno prescritte delle medicine dal dottore se necessarie) se questo è un fattore che contribuisce al peggioramento della PAD.

Quali sono le conseguenze più probabili di chi soffre di PAD?

La maggior parte delle persone con PAD che si impegna a modificare i fattori di rischio e il modo di vivere, stabilizza o migliora i sintomi.

Con questa ragionevole prospettiva è molto importante seguire i consigli sopra riportati e che vengono forniti dal MMG o dall'infermiere, in relazione all'assunzione di farmaci per diminuire i fattori di rischio. Molte volte quando si ha la PAD è possibile anche avere gli stessi problemi alle arterie del cuore o del cervello, l'assunzione dei farmaci prescritti può prevenire attacchi cardiaci e ictus.

6.2 ULTERIORI FONTI DI INFORMAZIONI PER PAZIENTI

British Heart Foundation

Shore Place

Edinburgh EH6 6UU Tel: 0131 555 5891 • Fax: 0131 555 5014

e-mail: scotland@bhf.org.uk • www.bhf.org.uk

Circulation Foundation (formerly the British Vascular Foundation) c/o Royal College of Surgeons of England 35-43 Lincolns Inn Fields London WC 2A 3PE Tel: 0207 304 4779
www.circulationfoundation.org.uk

Patient UK

www.patient.co.uk

Un sito web utile, con collegamenti a volantini, gruppi di sostegno, informazioni su medicine, trials e molto più.

7 Sviluppo delle linee guida

7.1 INTRODUZIONE

SIGN è un network di collaboratori clinici, altri operatori sanitari, organizzazioni di pazienti che sono parte del NHS per la Qualità e il Miglioramento in Scozia. Le linee guida SIGN sono sviluppate da gruppi multidisciplinari di clinici che utilizzano una metodologia standard basata su revisione sistematica dell'evidenza. Ulteriori dettagli su SIGN e la metodologia di sviluppo della linea guida sono contenuti in "SIGN 50; Il Manuale di Sviluppo delle linee guida", disponibile su www.sign.ac.uk

7.2 GRUPPO DI SVILUPPO DELLE LINEE GUIDA

Professor Gerry Fowkes (Chair)	<i>Professor of Epidemiology, Public Health Sciences University of Edinburgh</i>
Ms Margaret Armitage	<i>Vascular Liaison Nurse, Greater Glasgow Primary Care Trust</i>
Professor Jill Belch	<i>Professor of Vascular Medicine, Ninewells Hospital and Medical School, Dundee</i>
Mr Graham Bell	<i>Lay representative, Penicuik</i>
Ms Julie Brittenden	<i>Senior Lecturer and Consultant Vascular Surgeon, Aberdeen Royal Infirmary</i>
Dr Henry Doig	<i>Lay representative, Glasgow</i>
Dr Ian Gillespie	<i>Vascular (Interventional) Radiologist, Royal Infirmary of Edinburgh</i>
Ms Margaret Greene	<i>Vascular Technologist, Southern General Hospital, Glasgow</i>
Ms Alison Howd	<i>Consultant Vascular Surgeon, Queen Margaret Hospital, Dunfermline</i>
Dr Gordon Isbister	<i>General Practitioner, Beith</i>
Dr Moray Nairn	<i>Programme Manager, SIGN Executive</i>
Dr Jackie Price	<i>Clinical Lecturer, Public Health Sciences, University of Edinburgh</i>
Ms May Roseburgh	<i>Clinical Nurse Specialist, Royal Infirmary of Edinburgh</i>
Ms Mairi Ross	<i>Senior Vascular Physiotherapist, Raigmore Hospital, Inverness</i>
Ms Helen Scott	<i>Superintendent Physiotherapist WESTMAR, Southern General Hospital, Glasgow</i>
Ms Valerie Sinclair	<i>Vascular Nurse, Stirling Royal Infirmary</i>
Ms Christine Smith	<i>Vascular Liaison Nurse, Raigmore Hospital, Inverness</i>
Mrs Ailsa Stein	<i>Information Officer, SIGN Executive</i>
Dr Tasmin Sommerfield (Resigned from group November 2004)	<i>Specialist Registrar, Directorate of Public Health and Health Policy, Lothian NHS Board</i>
Dr Rebecca Walton	<i>Specialist Registrar in Public Health, Lothian NHS Board</i>
Dr Olivia Wu	<i>Health Economist, Reproductive and Maternal Medicine, Division of Developmental Medicine, University of Glasgow</i>

I membri del gruppo di sviluppo delle linee guida fu confermato seguendo la consultazione con il componente dell'organizzazione del SIGN. Tutti i membri del gruppo fecero dichiarazioni di interesse e ulteriori dettagli sono disponibili su richiesta al SIGN. Il materiale per lo sviluppo della linea guida, gli esperti nella revisione della letteratura, supporti e facilitazioni furono offerte dalla Dirigenza del SIGN.

7.3 RICONOSCIMENTI

SIGN è grata ai seguenti membri del gruppo di sviluppo della linea guida per il loro contributo.

Dr John Forbes	<i>Health Economist, Public Health Sciences, University of Edinburgh</i>
Mr John Hamley	<i>Chief Pharmacist, Primary Care Division, NHS Tayside</i>

7.4 REVISIONE SISTEMATICA DELLA LETTERATURA

La base dell'evidenza per questa linea guida fu sintetizzata in accordo con la metodologia SIGN. Una revisione sistematica della letteratura fu realizzata utilizzando una strategia di ricerca esplicita concepita da un Ufficiale delle Informazioni SIGN. I Database percorsi includono Medline, Embase, Cinahl e la Cochrane. La serie di anni ricercati andava dal 1994-2004. Le ricerche su Internet furono eseguite su vari websites inclusi le New Zealand Guidelines Programme, NEL H Guidelines Finder e la US National Guidelines Clearinghouse. La versione principale di Medline della strategia di ricerca può essere ritrovata sul Website della SIGN, nella sezione materiale delle linee guida supplementari. Le principali ricerche furono completate dal materiale identificato dai membri del gruppo per lo sviluppo. Tutte le carte selezionate furono valutate da due membri del SIGN utilizzando una checklist standard prima di trarre conclusioni come evidenze.

7.5 CONSULTAZIONI E PEER REVIEW

7.5.1 RIUNIONE NAZIONALE

La riunione nazionale è la principale fase consultiva e di sviluppo delle linee guida SIGN nella quale il gruppo presenta la bozza delle raccomandazioni per la prima volta.

La riunione per questa linea guida fu tenuta il giorno 11 ottobre 2004 e furono invitati rappresentanti di tutte le specialità attinenti alla linea guida. La bozza della linea guida era anche disponibile sul website SIGN per un limitato periodo, al fine di permettere a coloro che non erano presenti di contribuire allo sviluppo del documento.

7.5.2 REVISIONE SPECIALISTICA

Questa linea guida fu anche revisionata in una forma di bozza da esperti referee indipendenti, a cui si chiese di fare commenti sulla capacità di comprensione e l'accuratezza dell'interpretazione della base dell'evidenza che sostiene le raccomandazioni nella linea guida. La SIGN è molto grata a tutti di questi esperti per il loro contributo.

Dr Alan Begg	<i>General Practitioner, Montrose</i>
Mr Peter Bell	<i>Lay Representative, British Vascular Foundation</i>
Dr Chris Burton	<i>CSO Research Training Fellow, University of Edinburgh</i>
Dr San Chackraverty	<i>Consultant in Radiology, Ninewells Hospital and Medical School, Dundee</i>
Ms Mairghread Ellis	<i>Lecturer in Podiatry, Queen Margaret University College, Edinburgh</i>
Mr Douglas Forrest	<i>Podiatrist, Southern General Hospital, Glasgow</i>
Dr Peter Gaines	<i>Consultant Vascular Radiologist, Northern General Hospital, Sheffield</i>
Ms Karen Gallacher	<i>Chief Vascular Scientist, Royal Infirmary of Edinburgh</i>
Dr Dugald Glen	<i>Consultant Radiologist, Stirling Royal Infirmary</i>
Dr Jeff Hussey	<i>Consultant Radiologist, Aberdeen Royal Infirmary</i>
Dr Jon Moss	<i>Consultant Interventional Radiologist, Gartnavel General Hospital, Glasgow</i>
Dr David Nichols	<i>Consultant Radiologist, Raigmore Hospital, Inverness</i>
Ms Ruth Robbins	<i>Vascular Nurse, Queen Margaret Hospital, Dunfermline</i>

Dr Peter Thorpe	<i>Consultant Interventional Radiologist, Aberdeen Royal Infirmary</i>
Mr Mike Yapanis	<i>Consultant Vascular Surgeon, Stirling Royal Infirmary</i>

7.5.3 GRUPPO EDITORIALE SIGN

Come controllo finale della qualità, la linea guida è stata revisionata da un gruppo editoriale comprendenti rappresentanti di specialità attinenti su Consiglio SIGN per assicurare che i commenti degli specialisti revisori fossero indirizzati adeguatamente e che ogni rischio di bias nel processo di sviluppo venisse minimizzato. Il gruppo editoriale per questo linea guida era il seguente:

Professor Gordon Lowe	<i>Chair of SIGN; Co-Editor</i>
Dr David Alexander	<i>General Practitioner, Nethertown Surgery, Dunfermline</i>
Professor Ian Campbell	<i>Consultant Physician, Victoria Infirmary, Kirkcaldy</i>
Mr Chris Oliver	<i>Consultant Trauma Orthopaedic Surgeon, Royal Infirmary of Edinburgh</i>
Dr Safia Qureshi	<i>SIGN Programme Director; Co-Editor</i>
Dr Sara Twaddle	<i>Director of SIGN; Co-Editor</i>

8 Implementazione, revisione e implicazioni risorsa

8.1 IMPLEMENTAZIONE LOCALE

L'implementazione delle linee guida cliniche nazionali è responsabilità di ogni Consiglio del NHS ed è una parte essenziale del governo clinico. È ovvio che ogni Consiglio non possa implementare immediatamente ogni linea guida pubblicata, ma dovrebbero essere posti in essere meccanismi per assicurare che la cura fornita sia rivista in accordo con le raccomandazioni delle linee guida e le ragioni delle differenze valutate e dove necessario modificate. Queste discussioni dovrebbero coinvolgere sia il personale clinico che il management. Locali sistemazioni possono essere poi fatte per implementare la linea guida nazionale in particolari ospedali, unità e pratiche, e per monitorare la compliance. Questo può essere fatto attraverso una varietà di significati includendo promemoria per specifici pazienti, continuando l'istruzione la formazione e la revisione clinica.

8.2 IMPLICAZIONI RISORSA

Questa sezione è basata su discussioni con il gruppo di sviluppo delle linee guida riguardo alla corrente risorsa dell'uso in Scozia e il probabile impatto dell'implementazione delle raccomandazioni all'interno della linea guida. Quando la pratica corrente è in linea con le raccomandazioni è improbabile che siano implicazioni risorsa.

È probabile che le seguenti raccomandazioni siano considerate significative implicazioni risorsa se implementate in Scozia. Non sono state considerate le Implicazioni risorsa associate ad ottimi punti nella pratica.

DALLA SEZIONE 3.6.5



Le modalità d'immagini non-invasive dovrebbero essere impiegate in prima istanza nei pazienti con claudicatio intermittente nei quali l'intervento è considerato adatto.

La maggior parte di centri hanno accesso a MRA e CTA. La scansione con il Duplex è limitata dalla disponibilità di tecnologie vascolari. Supplementari tecnologie vascolari richieste necessitano di addestramento e implicazioni economiche per tutto lo staff.

DALLA SEZIONE 4



I pazienti con claudicatio intermittente dovrebbero essere incoraggiati ad effettuare esercizi.

I programmi di esercizi supervisionati per pazienti con claudicazione intermittente non sono attualmente molto estesi. L'implementazione di questa raccomandazione richiederà un aumento significativo del personale dello staff dedicato a fornire programmi strutturati per tutti i pazienti con claudicatio intermittente.¹²⁹

8.3 PUNTI CHIAVE PER L'AUDIT

- Proporzioni di pazienti considerata adatta all'intervento chirurgico che riceve valutazioni non-invasive.
- Implementazione di metodi per la riduzione del rischio cardiovascolare (incluso la cessazione dal fumo, il controllo del colesterolo, il controllo della pressione del sangue della glicemia, la perdita di peso e la terapia di antitrombotica).

8.4 RACCOMANDAZIONI PER LA RICERCA

- Grandi trials multicentrici sono necessari per comparare l'esercizio con l'intervento endovascolare e con esercizio + intervento (chirurgia per lesioni C e D TASC) in pazienti che non rispondono alla gestione standardizzata dei fattori di rischio .
- Comparazione dell'ultima tecnologia MRA vs CTA vs US vs DSA in termini d'accuratezza diagnostica, costi efficacia e accettabilità del paziente.
- Sono necessari Trials della durata sufficiente (almeno cinque anni) per considerare gli effetti di diverse forme di terapia con esercizi (supervisionati vs non supervisionati e differenti forme di supervisione) includendo gli effetti sulla qualità della vita.
- L'efficacia delle terapie per la cessazione del fumo dovrebbe essere stabilita in pazienti con PAD.
- L'efficacia della terapia per la diminuzione dell'omocisteina dovrebbero essere stabilite in pazienti con PAD.
- Sono richiesti grandi RCTs multicentrici per stabilire l'efficacia clinica e il costo del clopidogrel in pazienti con PAD.
- Grandi RCTs di terapie farmacologiche per claudicatio intermittente usando forti outcome per la misura (inclusa la massima distanza deambulante).
- Sono richiesti Trials di follow up su pazienti con pregressi interventi endovascolari o interventi chirurgici, inclusa la sorveglianza degli innesti.
- L'efficacia e la praticabilità della pulso ossimetria nella comunità versus ABPI per l'accertamento della claudicatio intermittente.

Abbreviazioni

ABPI	Indice pressorio caviglia braccio
ACE	ace-inibitori
ATA	arteria tibiale anteriore
CAPRIE	Trial con Clopidrogel vs Asirina in pazienti a rischio di eventi Ischemici
CHARISMA	Trial per gestire ed evitare il Clopidrogel per alto rischio aterotrombotico e stabilizzazione ischemica
CHD	malattia coronaria
CI	intervallo di confidenza
CIA	arteria iliaca comune
CFA	arteria femorale comune
CTA	tomografia angiografica computerizzata
CVD	malattia cardiovascolare
DPA	arteria pedidia dorsale
DSA	arteriografia digital subtraction
DVT	trombosi venosa profonda
EDTA	Acido etilendiamminicotetracetico
EIA	arteria iliaca esterna
GP	medico generale
HbA1c	emoglobina glicata
HOPE	Heart Outcomes Prevention Evaluation trial
LEADER	Lower Extremity Arterial Disease Event Reduction trial
MI	infarto miocardico
MRA	risonanza magnetica angiografica
OR	odds ratio
PAD	arteriopatia periferica
PAOD	malattia arteriosa oclusiva periferica
PERA	arteria peroneale
PTA	arteria tibiale posteriore
PVD	malattia vascolare periferica
QoL	qualità della vita
RCT	trial randomizzato e controllato
rFGF-2	fattore di crescita a base di fibroblasti
RR	rischio relativo
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TASC	TransAtlantic Inter-society Consensus
VEGF	fattori di crescita vascolari endoteliali

Allegato 1

Metodo raccomandato per la misurazione dell'indice pressorio caviglia braccio

MISURAZIONE DELLA PRESSIONE SISTOLICA BRACHIALE

Step 1: Avvolgere fermamente il bracciale intorno al braccio superiore, più in alto possibile, con il bracciale oltre l'arteria brachiale (es. oltre la fossa antecubitale).

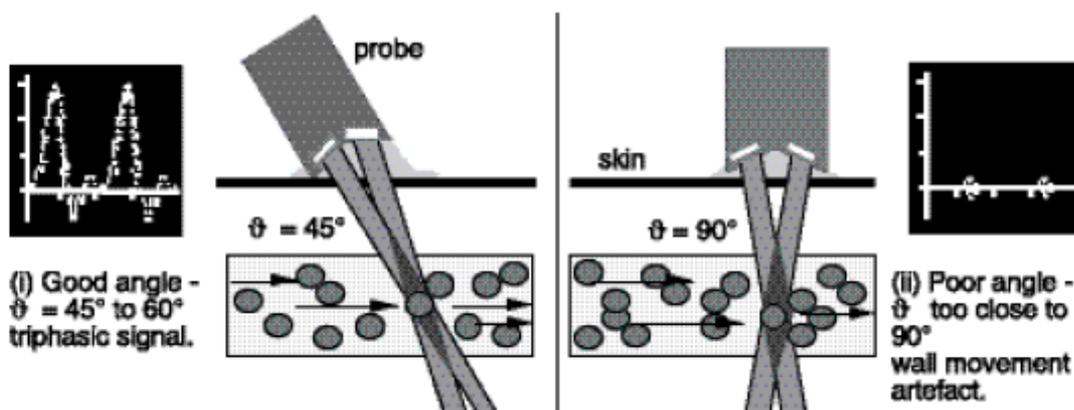
Step 2: Coprire la parte terminale della sonda con gel ultrasonico. Tenere la sonda come una matita e il bordo laterale della mano contro la pelle nuda del paziente (in modo da mantenere assolutamente ferma la sonda). Localizzare il segnale dall'arteria brachiale (vedi figura 1). L'arteria brachiale sarà spesso localizzata nel piccolo incavo dell'angolo mediale e distale del muscolo bicipite. Fare piccole e sottili rettifiche nella posizione ed angolazione della sonda, finché il segnale acustico del Doppler sia più forte.

Per ottenere un ottimo segnale Doppler, è richiesto un angolo di 45-60° tra la direzione del flusso arterioso ed il raggio ultrasuonico (vedi figura 2).

Figura 1: Localizzazione dell'arteria brachiale



Figura 2: Angolazione tra il raggio del Doppler e il flusso del sangue arterioso



Se il segnale non è acuto e trifasico ma smorzato, non bisognerebbe usare quel braccio per misurare la pressione brachiale. Un segnale attenuato suggerisce che il paziente può avere una malattia dell'arteria succlavia o ascellare e la pressione non sarà una rappresentazione reale della pressione sistemica.

Step 3: Tenere ancora assolutamente ferma la sonda e gonfiare il bracciale finché l'arteria si occlude e il segnale Doppler scompare. Il segnale non dovrebbe diventare debole - se così avviene la sonda sta probabilmente scivolando via dall'arteria. Se si scivola via dall'arteria, smettere di gonfiare il bracciale, sistemare la sonda per trovare il segnale e poi continuare a gonfiare. Non è necessario sgonfiare il bracciale e cominciare di nuovo da zero. Quando l'arteria si occlude guardare la pressione sul quadrante dello sfigmomanometro ed annotare il valore. Per essere sicuri dell'interruzione del flusso, il bracciale dovrebbe essere gonfiato almeno 20 mm Hg sopra la pressione segnalata del Doppler.

Step 4: Sgonfiare lentamente il bracciale (approssimativamente 4 mm Hg al secondo). La velocità di sgonfiamento dovrà essere più lenta nei pazienti con bradicardia o con un battito cardiaco irregolare. Il segnale Doppler arterioso dovrebbe ritornare improvvisamente e bruscamente appena la pressione del sangue riesce ad essere uguale alla forza del bracciale e poi dovrebbe eccedere la pressione nel bracciale. A questo punto, segnare la pressione che si legge dall'indicatore di livello e poi sgonfiare il polsino.

La pressione nella quale il segnale Doppler ritorna durante sgonfiamento del bracciale è spesso più bassa della pressione di quando il segnale Doppler scompare durante l'insufflazione. Il primo segnale udibile è la vera misurazione della pressione sistolica - solo durante lo sgonfiamento la pressione del bracciale è veramente rappresentativa della pressione arteriosa all'interno del braccio.

Non muovere la sonda. Dovrebbe essere ancora possibile sentire il segnale Doppler, con il quale si è sicuri di non essere scivolati via dall'arteria.

Step 5: Sgonfiare completamente il bracciale e rimuoverlo. Scrivere il risultato della misurazione.

Step 6: Ripetere i passi 1-5 sull'altro braccio. Usare il valore più alto dei due quando si calcola l'indice pressorio caviglia braccio.

MISURAZIONE DELL'INDICE PRESSORIO CAVIGLIA BRACCIO

Step 1: Mettere il bracciale correttamente intorno alla caviglia, proprio sopra, ma senza coprire il malleolo (vedere figura 3)

Figuri 3A: Corretta applicazione - porre il bracciale in basso ma non sul malleolo

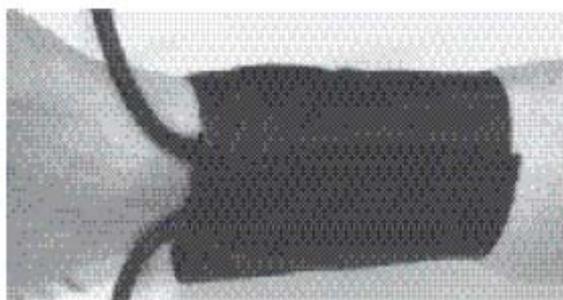
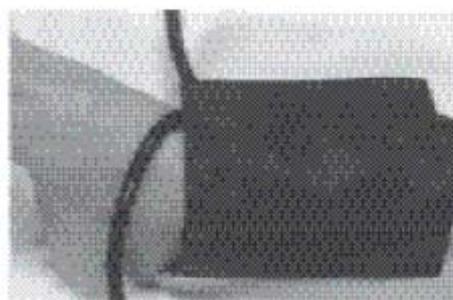


Figura 3B: Applicazione scorretta - bracciale avvolto troppo basso - malleolo coperto - darà valori artificialmente alti.



Step 2: Localizzare l'arteria tibiale posteriore (PTA). Solitamente la si trova dietro o lungo il bordo posteriore del malleolo mediale su una linea tra il malleolo medio ed il tallone (vedi figura 4A).

Posizionare la sonda sulla pelle al fine di ottenere il miglior segnale Doppler ricordandosi che intorno alla caviglia le arterie possono non essere parallele alla superficie della pelle e ciò che può sembrare un angolo "modesto" sotto il punto di vista del segnale può invece essere davvero molto buono (vedi figura 5).

Figura 4A: Ubicazione corretta dell'arteria tibiale posteriore.

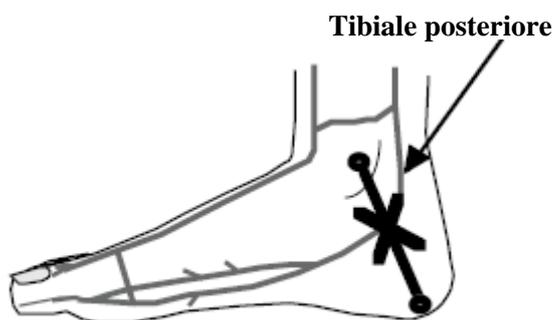
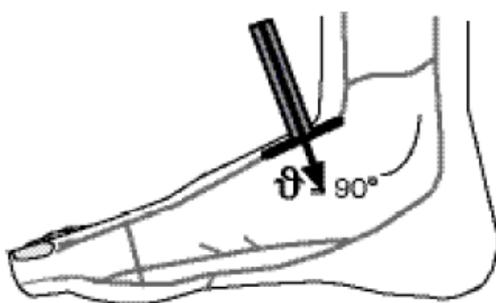


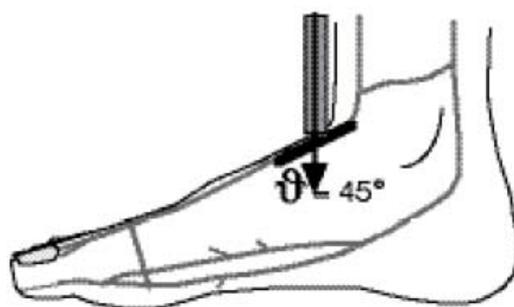
Figura 4B: La sonda del Doppler si adatta comodamente nella zona molle dietro al malleolo mediale. Notare l'angolazione della sonda per realizzare un buono angolo d'esplorazione.



Figura 5: Illustrazione di come la superficie della pelle può fuorviare rispetto alla direzione della arteria.



Notare un buon angolo, ma il segnale è scarso perché il raggio del Doppler è a 90° rispetto al flusso.



Notare come l'angolo sia scarso, ma il segnale è buono perché l'arteria curva ed il raggio del Doppler è ad un angolo corretto dal flusso.

Step 3: Tenere ancora assolutamente ferma la sonda e gonfiare il bracciale finché l'arteria si occlude (e il segnale Doppler scompare). Annotare la pressione quando ciò accade. Ora gonfiare almeno di 20 mm Hg il bracciale sopra la pressione in cui il segnale arterioso con il Doppler era udibile per essere sicuri della cessazione del flusso.

Step 4: Sgonfiare lentamente il bracciale, assicurandosi di non muovere la sonda del Doppler, segnare la pressione che si legge quando il segnale Doppler ritorna.

Step 5: Sgonfiare rapidamente il bracciale. Annotare il valore della pressione.

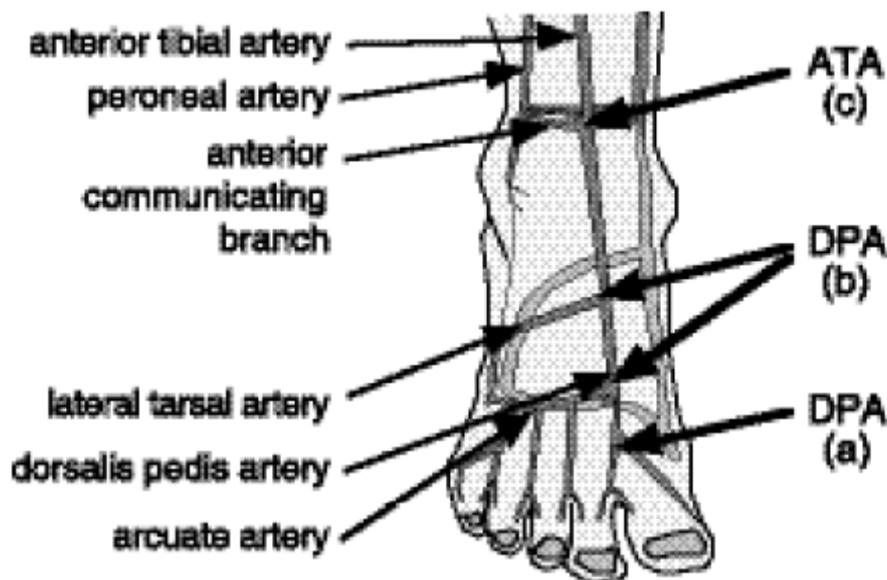
Step 6: Localizzare l'arteria pedidia dorsale (DPA) (vedi figura 6) di solito si trova:

- nella zona molle tra la base dell'alluce ed il secondo dito del piede (posizione a)
- in cima all'arco del piede (posizione b)

o l'arteria tibiale anteriore (ATA) di solito si trova sulla linea di curvatura tra il piede e la gamba (posizione c).

Utilizzare la pressione che si legge meglio tra queste sedi.

Figuri 6: Corretta localizzazione dell'arteria pedidia dorsale e dell'arteria tibiale anteriore



Step 7: Se non viene reperito alcun segnale sui siti PTA o DPA/ATA, localizzare l'arteria peroneale (PERA), di solito si trova:

- sulla parte inferiore della gamba proprio sopra al malleolo laterale.
- sull'arco del piede.

Per rilevare la pressione alla caviglia dall'arteria peroneale si procede come descritto per le altre arterie.

Step 8: Per l'indice pressorio caviglia braccio (ABPI) utilizzare la pressione più alta ottenuta alla caviglia (se viene dalla PTA, DPA/ATA o PERA) in modo da quantificare obiettivamente la fonte ottimale di flusso di sangue nel piede.

Step 9: Ripetere i passi 1-8 sulla gamba sinistra

CALCOLARE L'INDICE PRESSORIO CAVIGLIA BRACCIO

L'indice pressorio caviglia braccio per specifica gamba è calcolato secondo la formula seguente:

ABPI = Pressione più alta ottenuta dai vasi della caviglia per quella gamba / Pressione brachiale più alta delle due braccia

Allegato 2

Stratificazione morfologica delle lesioni iliache definite dalla transatlantic inter-society consensus (TASC)

TASC lesioni iliache tipo A

Singola stenosi <3 cm dell'arteria iliaca comune (CIA) o arteria iliaca esterna (EIA) (unilaterale / bilaterale).

TASC lesioni iliache tipo B

Singola stenosi 3–10 cm in lunghezza, che non si estende nell'arteria femorale comune (CFA).
Totale di due stenosi <5 cm lungo la CIA e/o EIA che non si estendono nel CFA.
Occlusione unilaterale di CIA .

TASC lesioni iliache tipo C

Lunga stenosi bilaterale di 5 -10 cm del CIA e/o della EIA, che non si estende nella CFA.
Occlusione unilaterale della EIA che non si estende nella CFA.
Stenosi unilaterale della EIA che si estende nella CFA.
Occlusione bilaterale della CIA .

TASC lesioni iliache tipo D

Diffuse stenosi unilaterali multiple che interessano la CIA, EIA, e CFA (di solito >10 cm).
Occlusione unilaterale che interessa la CIA ed EIA.
Occlusioni bilaterali di EIA.
Disturbo diffuso che interessa l'aorta ed ambo le arterie iliache.
Stenosi iliache in paziente con un aneurisma aortico addominale o altra lesione che richiede intervento chirurgico all'aorta o all'iliaca.

References

- Dormandy JD, Heeck L, Vig S. The natural history of claudication: risk to life and limb. In Rutherford R B (Ed). *Seminars in Vascular Surgery* 1999; 12: 123-137.
- Fowkes FGR. Epidemiology of atherosclerotic disease in the lower limbs. *Eur J Vasc Surg* 1988; 2:283-91.
- Dumville JC, Lee AJ, Smith FB, Fowkes FGR. The health related quality of life of people with peripheral arterial disease in the community: Edinburgh Artery Study. *British Journal of General Practice* 2004; 54: 826-31.
- Meijer WT, Cost B, Bernsen RMD, Hoes AW. Incidence and management of intermittent claudication in primary care in The Netherlands. *Scand J Prim Health Care* 2002;20(1):33-4.
- Hirsch AT, Criqui MH, Treat-Jacobson D, Regensteiner JC, Creager MA, Olin JW, et al. Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care. *JAMA* 2001;286(11):1317-24.
- Cassar K, Coull R, Bachoo P, Macaulay E, Britten J. Management of secondary risk factors in patients with intermittent claudication. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2003; 26(3):262-6.
- Girolami B, E. Bernardi, et al. (1999). Treatment of intermittent claudication with physical training, smoking cessation, pentoxifylline, or naftoyl: a meta-analysis. *Archives of Internal Medicine*. 159(4): 337-45.
- Violi F, Criqui M, Longoni A, Castiglioni C. Relation between risk factors and cardiovascular complications in patients with peripheral vascular disease. Results from the A.D.E.P. study. *Atherosclerosis*. 1996; 120(1-2): 25-35.
- Department of Health. *Smoking Kills: A White Paper on Tobacco*. The Stationery Office, 1998.
- Health Scotland and ASH Scotland. *Smoking cessation guidelines for Scotland*. Edinburgh: Health Scotland, 2004.
- Leng GC, Price JF, Jepson RG. Lipid-lowering for lower limb atherosclerosis. (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2003. Oxford: Update Software.
- Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high risk individuals: A randomised placebo controlled trial. *Lancet* 2002; 360(9326): 7-22.
- Meade T, Zuhrie R, Cook C, and Cooper J. Bezafibrate in men with lower extremity arterial disease: randomised controlled trial. *BMJ* 2002; 325(7373): 1139.
- Nye ER, Macbeth WAAG. The treatment of intermittent claudication with beta-pyridyl carbinol over two years. *Atherosclerosis* 1973;17:95-106.
- Holme I, Malmaeus I, Olsson AG, Nilsson S, Walldius G. Repeated measurements over time: statistical analysis of the angiographic outcomes in the Probuco Quantitative Regression Swedish Trial (PQRST). *Clin Trials Meta-Analysis* 1993;28:95-108.
- Blankenhorn DH, Azen SP, Crawford DW, Nessim SA, Sanmarco ME, Selzer RH, et al. Effects of colestipol-niacin therapy on human femoral atherosclerosis. *Circulation* 1991;83:438-47.
- Rosengren A, Welin L, Tsipogianni A, Wilhelmsen L. Impact of cardiovascular risk factors on coronary heart disease and mortality among middle aged diabetic men: a general population study. *BMJ* 1989; 299: 1127-31.
- Bell DS. Stroke in the diabetic patient. *Diabetes Care* 1994; 17: 213-9.
- Kanters SD, Banga JD, Stolk RP, Algra A. Incidence and determinants of mortality and cardiovascular events in diabetes mellitus: a meta-analysis. *Vasc Med* 1999; 4: 67-75.
- Turner RC, Millins H, Neil HA, Stratton IM, Manley SE, Matthews DR, et al. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus (UKPDS 23). United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. *BMJ* 1998; 316: 823-8.
- Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*. 2000;321(7258):405-12.
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). *Management of diabetes*. Edinburgh: SIGN; 2001. (SIGN publication no. 55).
- Larsson B. Obesity and body fat distribution as predictors of coronary heart disease. In: Marmot M, Elliott P editors. *Coronary heart disease epidemiology: from aetiology to public health*. Oxford: Oxford University Press; 1992. p.233-41.
- Shaper AG, Wannamethee SC, Walker M. Body weight: implications for the prevention of coronary heart disease, stroke, and diabetes mellitus in a cohort study of middle aged men. *BMJ* 1997; 314: 1311-7.
- Hoffmans MD, Kromhout D, de Lezenne Coulander C. The impact of body mass index of 78,612 18 year old Dutch men on 32 year mortality from all causes. *J Clin Epidemiol* 1988; 41: 749-56.
- National Obesity Forum Guidelines on Management of Adult Obesity and Overweight in Primary Care. Available from url: <http://www.nationalobesityforum.org.uk> [cited 9 June 2006].
- Williams B, Poulter NR, Brown MJ, Davis M, McNines GT, Potter JF, et al. British Hypertension Society Guidelines. Guidelines for management of hypertension: report of the fourth working party of the British Hypertension Society, 2004 – BHS IV. *Journal of Human Hypertension* 2004; 18: 139-185.
- Lip G Y H, Makin A J. Treatment of hypertension in peripheral arterial disease (Cochrane review). In *The Cochrane Library*, Issue 3, 2004. Oxford: Update Software.
- Ostergren J, Sleight P, Dagenais G, Danisa K, Bosch J, Qilong Y, Yusuf S for the HOPE study investigators. Impact of ramipril in patients with evidence of clinical or subclinical peripheral arterial disease. *Eur Heart J* 2004; 25: 17-24.
- de Jong SC, Stehouwer CD, Mackaay AJ, van den Berg M, Bulterijs EJ, Visser FC, et al. High prevalence of hyperhomocysteinemia and asymptomatic vascular disease in siblings of young patients with vascular disease and hyperhomocysteinemia. *Arteriosclerosis 1997, Thrombosis & Vascular Biology*. 17(11): 2655-62.
- Taylor LM Jr, Moneta GL, Sexton GJ, Schuff RA, Porter JM. Prospective blinded study of the relationship between plasma homocysteine and progression of symptomatic peripheral arterial disease. *J Vasc Surg*. 1999;29(1):8-19.
- Vermeulen EG, Stehouwer CD, Twisk JW, van den Berg M, de Jong SC, Mackaay AJ, et al. Effect of homocysteine-lowering treatment with folic acid plus vitamin B6 on progression of subclinical atherosclerosis: a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2000; 355: 517-22.
- Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction and stroke in high risk patients. *Br Med J* 2002; 324: 71-86.
- Robless P, Mikhailidis D P, Stansby G. Systematic review of antiplatelet therapy for the prevention of myocardial infarction, stroke or vascular death in patients with peripheral vascular disease. *Br J Surg* 2001; 88: 787-800.
- CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996; 348: 1329-39.
- British Medical Journal. *Clinical Evidence* 2001; 6: 118.
- Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, et al. Clopidogrel and Aspirin versus Aspirin Alone for the Prevention of Atherothrombotic Events. *N Engl J Med*. 2006;354(16):1706-17.
- Jones L, Griffin S, Palmer S, Main C, Orton V, Sculpher M, et al. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of clopidogrel and modified-release dipyridamole in the secondary prevention of occlusive vascular events: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2004;8(38): 1-196.
- Fontaine R, Kim M, Kiemy R. Die chirurgische Behandlung der peripheren Durchblutungsstörungen. *Helv Chir Acta*. 1954;21(5-6):499-533.
- Morgan MB, Crayford T, Murrin B, Fraser SC. Developing the Vascular Quality of Life Questionnaire: a new disease-specific quality of life measure for use in lower limb ischemia. *J Vasc Surg*. 2001; 33(4):679-87.
- Fowkes FGR. The measurement of atherosclerotic peripheral arterial disease in epidemiological surveys. *Int J Epidemiol* 1988;17:248-54.
- Aboyans V, Lacroix P, Preux PM, Vergnenegre A, Ferrieres J, Laskar M. Variability of ankle-arm index in general population according to its mode of calculation. *Int Angiol* 2002;21(3):237-43.
- Jeelani NU, Braithwaite BD, Tomlin C, MacSweeney ST. Variation of method for measurement of brachial artery pressure significantly affects ankle-brachial pressure index values. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2000;20(1):25-8.
- Kaiser V, Kester ADM, Stoffers H, Kitslaar P, Knottnerus JA. The influence of experience on the reproducibility of the ankle-brachial systolic pressure ratio in peripheral arterial occlusive disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 1999;18(1):25-9.
- Zheng ZJ, Sharrett AR, Chambless LE, Rosamond WD, Nieto FJ, Sheps DS, et al. Associations of ankle-brachial index with clinical coronary heart disease, stroke and preclinical carotid and popliteal atherosclerosis: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Atherosclerosis*. 1997;131(1):115-25.
- Mackaay AJ, Beks PJ, Dur AH, Bischoff M, Scholma J, Heine RJ, et al. Is toe pressure a better parameter of peripheral vascular integrity than ankle pressure? Comparison of diabetic with nondiabetic subjects in Dutch epidemiological study. *J Vasc Technol*. 1995;19(1):5-9.

- 47 Jawahar D, Rachamalla HR, Rafalowski A, Ilkhani R, Bharathan T, Anandaro N. Pulse oximetry in the evaluation of peripheral vascular disease. *Angiology* 1997;48(8):721-4.
- 48 Comerota AJ, Throm RC, Kelly P, Jaff M. Tissue (muscle) oxygen saturation (StO₂): a new measure of symptomatic lower-extremity arterial disease. *J Vasc Surg*. 2003;38(4):724-9.
- 49 Doobay AV, Anand SS. Sensitivity and specificity of the ankle-brachial index to predict future cardiovascular outcomes: a systematic review. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:1463-9.
- 50 Leng GC, Fowkes FG, Lee AJ, Dunbar J, Housley E, Ruckley CV. Use of ankle brachial pressure index to predict cardiovascular events and death: a cohort study. *BMJ* 1996; 313(7070):1440-4.
- 51 Breek JC, Hamming JF, De Vries J, van Berge Henegouwen DP, van Heck GL. The impact of walking impairment, cardiovascular risk factors, and comorbidity on quality of life in patients with intermittent claudication. *J Vasc Surg* 2002;36(1):94-9.
- 52 Hessel SJ, Adams DF, Abrams HL. Complications of angiography. *Radiology* 1981;138(2):273-81.
- 53 Waugh JR, Sacharias N. Arteriographic complications in the DSA era. *Radiology* 1992;182(1):243-6.
- 54 Sensier Y, Hartshorne T, Thrush A, Nydahl S, Bolia A, London NJ. A prospective comparison of lower limb colour-coded Duplex scanning with arteriography. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1996;11(2):170-5.
- 55 Winter-Warnars HA, van der Graaf Y, Mali WP. Interobserver variation in duplex sonographic scanning in the femoropopliteal tract. *J Ultrasound Med*. 1996;15(6):421-8.
- 56 Aly S, Sommerville K, Adisesiah M, Raphael M, Coleridge Smith PD, Bishop CC. Comparison of duplex imaging and arteriography in the evaluation of lower limb arteries. *Br J Surg*. 1998;85(8):1099-102.
- 57 Visser K, Hunink MG. Peripheral arterial disease: gadolinium-enhanced MR angiography versus color-guided duplex US - a meta-analysis. *Radiology* 2000; 216(1):67-77.
- 58 Nelemans PJ, Leiner T, de Vet HC, van Engelshoven JM. Peripheral arterial disease: meta-analysis of the diagnostic performance of MR angiography. *Radiology* 2000;217(1):103-14.
- 59 Koelemay MJ, Lijmer JG, Stoker J, Legemate DA, Bossuyt PM. Magnetic resonance angiography for the evaluation of lower extremity arterial disease: a meta-analysis. *JAMA* 2001;285(10):1338-45.
- 60 Berry E, Kelly S, Westwood ME, Davies LM, Gough MJ, Bamford JM, et al. The cost-effectiveness of magnetic resonance angiography for carotid artery stenosis and peripheral vascular disease: a systematic review. *Health Technology Assessment* 2002;6(7):1-165.
- 61 Ofer A, Nitecki SS, Linn S, Epelman M, Fischer D, Karram T, et al. Multidetector CT angiography of peripheral vascular disease: a prospective comparison with intraarterial digital subtraction angiography. *Am J Roentgenol*. 2003;180(3):719-24.
- 62 Catalano C, Fraioli F, Laghi A, Napoli A, Bezzi M, Pediconi F, et al. Infraarenal aortic and lower extremity arterial disease: Diagnostic performance of multi-detector row CT angiography. *Radiology* 2004;231:555-563.
- 63 Ouwendijk R, de Vries M, Pattynama PM, van Sambeek MR, de Haan MW, Stijnen T, et al. Imaging peripheral arterial disease: a randomized controlled trial comparing contrast-enhanced MR angiography and multi-detector row CT angiography. *Radiology* 2005;236(3):1094-103.
- 64 Regensteiner JC, and Hiatt WR. Current medical therapies for patients with peripheral arterial disease: A critical review. *Am J Med* 2002; 112(1):49-57.
- 65 Belch JFF, Topol EJ, Agnelli G, Bertrand M, Califf RM, Clement DL, et al. Prevention of Atherothrombotic Disease Network. Critical issues in peripheral arterial disease detection and management: a call to action. *Arch Intern Med* 2003; 163 (8): 884-92.
- 66 Klevsrgard R, Hallberg IR, Risberg B, Thomsen MB. Quality of life associated with varying degrees of chronic lower limb ischaemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1999;17:319-325.
- 67 Takahashi S, Oida K, Fujiwara R, Maeda H, Hayashi S, Takai H, et al. Effect of Cilostazol, a cyclic AMP phosphodiesterase inhibitor, on the proliferation of rat aortic smooth muscle cells in culture. *J Cardiovasc Pharm* 1992;20:900-906.
- 68 Matousovich K, Grande JP, Chini CC, Chini EN, Dousa TP. Inhibitors of cyclic nucleotide phosphodiesterase isoenzyme type-III and type-IV suppress mitogenesis of rat mesangial cells. *J Clin Invest* 1995;96:401-410.
- 69 Reilly MP and Mohler IE. Cilostazol: Treatment of intermittent claudication. *Ann Pharmacother* 2001;35(1):48-56.
- 70 Thompson PD, Zimet R, Forbes WP, Zhang P. 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(12):1314-9.
- 71 Regensteiner JC, Ware JE Jr, McCarthy WJ, Zhang P, Forbes WP, Heckman J, et al. Effect of cilostazol on treadmill walking, community-based walking ability, and health-related quality of life in patients with intermittent claudication due to peripheral arterial disease: meta-analysis of six randomized controlled trials. *J Am Geriatr Soc*. 2002;50(12):1939-46.
- 72 Scottish Medicines Consortium. Cilostazol 100mg tablets (Pletal). Glasgow;SMC:2005. (SMC Advice 86/04) [cited 1 Aug 2006] Available from url: http://www.scottishmedicines.org.uk/updocs/cilostazol%20100mg%20tablets%20_Pletal_%20RESUBMISSION%20_86-04_.pdf
- 73 Leher P, Comte S, Gamand S, Brown TM. Naftidrofuryl in intermittent claudication: a retrospective analysis. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1994;23 Suppl 3:548-52.
- 74 Boccalon H, Leher P, Mosnier M. Effect of naftidrofuryl on physiological walking distance in patients with intermittent claudication. *Ann Cardiol Angiol*. 2001;50(3):175-82.
- 75 Kieffer E, Bahnni A, Mouren X, Gamand S. A new study demonstrates the efficacy of naftidrofuryl in the treatment of intermittent claudication. Findings of the Naftidrofuryl Clinical Ischemia Study (NCIS). *Int Angiol*. 2001;20(1):58-65.
- 76 D'Hooge D, Leher P, Clement DL. Naftidrofuryl in quality of life (NIQOL). A Belgian study. *Int Angiol*. 2001;20(4):288-94.
- 77 Spengel F, Clement D, Boccalon H, Liard F, Brown T, Leher P. Findings of the Naftidrofuryl in Quality of Life (NIQOL) European study program. *Int Angiol*. 2002;21(1):20-7.
- 78 Hess H, Franke J, Jauch M. Drug-induced improvement of blood flow properties. Effective principle in the treatment of arterial occlusive diseases. *Fortschr Med* 1973; 91: 743-8.
- 79 Ehrly AM. Improvement of the flow properties of blood: A new therapeutical approach in occlusive arterial disease. *Angiology* 1976; 27: 188-96.
- 80 Witter FR, Smith RV. The excretion of pentoxifylline and its metabolites into human breast milk. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 151: 1094-7.
- 81 Dawson DL, Cutler BS, Hiatt WR, Hobson RW 2nd, Martin JD, Bortey EB, et al. A comparison of cilostazol and pentoxifylline for treating intermittent claudication. *Am J Med*. 2000;109(7):523-30.
- 82 Tyson VC. Treatment of intermittent claudication. *Practitioner* 1979; 223: 121-6.
- 83 Head A. Treatment of intermittent claudication with inositol nicotinate. *Practitioner* 1986; 230: 49-54.
- 84 Kiff RS, Quick CR. Does inositol nicotinate (Hexopal) influence intermittent claudication? A controlled trial. *Br J Clin Pract* 1988; 42: 141-5.
- 85 O'Hara J, Jolly PN, Nicol CG. The therapeutic efficacy of inositol nicotinate (Hexopal) in intermittent claudication: a controlled trial. *Br J Clin Pract* 1988; 42: 377-83.
- 86 Schaper WK, Jageneau AH, Xhonneux R, Vannueten J, Janssen PA. Cinnarizine, a specific angiotensin - blocking coronary vasodilator. *Life Sci* 1963;12: 963-74.
- 87 Van Neuten JM, Janssen PA. Effect of cinnarizine on peripheral circulation in dogs. *Eur J Pharmacol* 1972; 17: 103-6.
- 88 Ellis F, Hyams DE, Jageneau AH, Loots W. Vascular effects of cinnarizine in patients with intermittent claudication. *J Int Med Res* 1975; 3: 93-100.
- 89 Caesar K. Relationship between blood flow values of the upper and the lower extremities and effects of a vasoactive agent in persons with normal circulation and patients with vascular diseases. *Med Welt*. 1971;14:559-62.
- 90 Mohler ER 3rd, Hiatt WR, Creager MA. Cholesterol reduction with atorvastatin improves walking distance in patients with peripheral arterial disease. *Circulation*. 2003;108(12):1481-6.
- 91 Mondillo S, Ballo P, Barbati R, Guerrini F, Ammaturo T, Agricola E, et al. Effects of simvastatin on walking performance and symptoms of intermittent claudication in hypercholesterolemic patients with peripheral vascular disease. *Am J Med*. 2003;114(5):359-64.
- 92 Lievre M, Morand S, Besse B, Fiessinger JN, Boissel JP. Oral Beraprost sodium, a prostaglandin I₂ analogue, for intermittent claudication: a double-blind, randomized, multicenter controlled trial. Beraprost et Claudication Intermittente (BERCI) Research Group. *Circulation*. 2000;102(4):426-31.
- 93 Mohler ER 3rd, Hiatt WR, Olin JW, Wade M, Jeffs R, Hirsch AT. Treatment of intermittent claudication with beraprost sodium, an orally active prostaglandin I₂ analogue: a double-blinded, randomized, controlled trial. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(10):1679-86.
- 94 Belch JJ, Bell PR, Creissen D, Dormandy JA, Kester RC, McCollum RD, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study evaluating the efficacy and safety of A5-013, a prostaglandin E1 prodrug, in patients with intermittent claudication. *Circulation*. 1997;95(9):2298-302.

- 95 Rajagopalan S, Mohler ER 3rd, Lederman RJ, Mendelsohn FO, Saucedo JF, Goldman CK, et al. Regional angiogenesis with vascular endothelial growth factor in peripheral arterial disease: a phase II randomized, double-blind, controlled study of adenoviral delivery of vascular endothelial growth factor 121 in patients with disabling intermittent claudication. *Circulation*. 2003;108(16):1933-8.
- 96 Lederman RJ, Mendelsohn FO, Anderson RD, Saucedo JF, Tenaglia AN, Hermiller JB, et al. Therapeutic angiogenesis with recombinant fibroblast growth factor-2 for intermittent claudication (the TRAFFIC study): a randomised trial. *Lancet*. 2002;359(9323):2053-8.
- 97 Brevetti C, Diehm C, Lambert D. European multicenter study on propionyl-L-carnitine in intermittent claudication. *J Am Coll Cardiol*. 1999;34(5):1618-24.
- 98 Brevetti C, Perna S, Sabba C, Martone VD, Di Iorio A, Barletta G. Effect of propionyl-L-carnitine on quality of life in intermittent claudication. *Am J Cardiol*. 1997;79(6):777-80.
- 99 Hiatt WR, Regensteiner JC, Creager MA, Hirsch AT, Cooke JP, Olin JW, et al. Propionyl-L-carnitine improves exercise performance and functional status in patients with claudication. *Am J Med*. 2001;110(8):616-22.
- 100 Castano G, Mas R, Roca J, Fernandez L, Illnait J, Fernandez JC, Selman E. A double-blind, placebo-controlled study of the effects of policosanol in patients with intermittent claudication. *Angiology*. 1999;50(2):123-30.
- 101 Coccheri S, Scondotto G, Agnelli G, Palazzini E, Zamboni V; 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(13):1057-65.
- 102 Sallon S, Beer G, Rosenfeld J, Anner H, Volcoff D, Ginsberg C, 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;4:129-136.
- 103 McGrath C, Robb R, Lucas AJ, Stewart AH, Underwood CL, Horridge JK, et al. A randomised, double blind, placebo-controlled study to determine the efficacy of immune modulation therapy in the treatment of patients suffering from peripheral arterial occlusive disease with intermittent claudication. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2002;23(5):381-7.
- 104 Delis KT, Nicolaidis AN, Wolfe JH, Stansby G. Improving walking ability and ankle brachial pressure indices in symptomatic peripheral vascular disease with intermittent pneumatic foot compression: a prospective controlled study with one-year follow-up. *J Vasc Surg*. 2000;31(4):650-61.
- 105 van Rij AM, Solomon C, Packer SG, Hopkins WG. Chelation therapy for intermittent claudication. A double-blind, randomized, controlled trial. *Circulation*. 1994;90(3):1194-9.
- 106 Pittler MH, Ernst E. Ginkgo biloba extract for the treatment of intermittent claudication: a meta-analysis of randomized trials. *Am J Med*. 2000;108(4):276-81.
- 107 Kleijnen J, Mackerras D. Vitamin E for intermittent claudication (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2003. Oxford: Update Software.
- 108 Bendermacher BLW, Willigendael EM, Teijink JAW, Prins MH. Supervised exercise therapy versus non-supervised exercise therapy for intermittent claudication. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006.
- 109 Brandsma JW, Robeer BG, van den Heuvel S, Smit B, Wittens CH, Oostendorp RA. The effect of exercises on walking distance of patients with intermittent claudication: a study of randomized clinical trials. *Phys Ther* 1998;78(3):278-86.
- 110 Leng GC, Fowler B, Ernst E. Exercise for intermittent claudication (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2000. Chichester: John Wiley & Sons Ltd.
- 111 Cheetham DR, Burgess L, Ellis M, Williams A, Greenhalgh RM, Davies AH. Does supervised exercise offer adjuvant benefit over exercise advice alone for the treatment of intermittent claudication? A randomised trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2004;27(1):17-23.
- 112 Fowler B, Jamrozik K, Norman P, Allen Y, Wilkinson E. Improving maximum walking distance in early peripheral arterial disease: randomised controlled trial. *Aust J Physiother* 2002;48(4):269-75.
- 113 Gibellini R, Fanello M, Bardile AF, Salemo M, Aloï T. Exercise training in intermittent claudication. *Int Angiol* 2000;19(1):8-13.
- 114 Patterson RB, Pinto B, Marcus B, Colucci A, Braun T, Roberts M. Value of a supervised exercise program for the therapy of arterial claudication. *J Vasc Surg* 1997;25(2):312-8.
- 115 Pinto BM, Marcus BH, Patterson RB, Roberts M, Colucci A, Braun C. On-site versus home exercise programs: psychological benefits for individuals with arterial claudication. *J Aging Phys Act* 1997;5: 311-28.
- 116 TransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC). TASC consensus paper: Management of Peripheral Arterial Disease (PAD). [cited 9 June 2006]. Available from url: <http://www.tasc-pad.org/html/index.html>
- 117 Fowkes FGR, Gillespie I. Angioplasty (versus non surgical management) for intermittent claudication (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2000. Chichester: John Wiley & Sons Ltd.
- 118 Gelin J, Jivegard L, Taft C, Karlsson J, Sullivan M, Dahllof AG, et al. Treatment efficacy of intermittent claudication by surgical intervention, supervised physical exercise training compared to no treatment in unselected randomised patients I: one year results of functional and physiological improvements. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2001;22(2):107-13.
- 119 Royal College of Surgeons of England, Mansfield A, Collins C, Phillips H, Ridley S, Smith J. *Good Surgical Practice*. London: The Royal College of Surgeons of England; 2002. [cited 9 June 2006]. Available from url: http://www.rcseng.ac.uk/rcseng/content/publications/docs/good_surgical_practice.html
- 120 10 High Impact Changes for service improvement and delivery: a guide for NHS leaders. NHS Modernisation Agency; 2004. [cited 9 June 2006]. Available from url: http://www.content.modern.nhs.uk/NR/rdonlyres/6E0D282A-4896-46DF-B8C7-068AA5EA1121/654/HIC_for_web.pdf
- 121 Fowkes G. Health Care Needs Assessment. Peripheral vascular disease. [cited 9 June 2006]. Available from url: <http://hcnr.radcliffe-oxford.com/pvdframe.html>
- 122 Mills JL. Mechanisms of vein graft failure: the location, distribution and characteristics of lesions that predispose graft failure. *Semin Vasc Surg* 1993; 6(2):78-91.
- 123 Szilagyi DE, Elliot JP, Hageman JH, Smith RF, Dall'olmo CA. Biologic fate of autogenous vein implants as arterial substitutes: clinical, angiographic and histopathologic observations in femoro-popliteal operations for atherosclerosis. *Ann Surg* 1973; 178: 232-246.
- 124 Lundell A, Lindblad B, Bergqvist D, Hansen F. Femoropopliteal-crural graft patency is improved by an intensive surveillance program: a prospective randomized study. *J Vasc Surg*. 1995;21(1):26-33.
- 125 Ihlberg L, Luther M, Tierala E and Lepantalo M. The utility of duplex scanning in infrainguinal vein graft surveillance: results from a randomised controlled study. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 1998;16:19-27.
- 126 Ihlberg L, Luther M, Alback A, Kantonen I and Lepantalo M. Does a completely accomplished duplex-based surveillance prevent vein-graft failure? *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 1999;18:395-400.
- 127 Colledge J, Beattie DK, Greenhalgh RM, Davies AH. Have the results of infrainguinal bypass improved with the widespread utilisation of postoperative surveillance? *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 1996;11(4):388-92.
- 128 Davies AH, Handon AJ, Sydes MR and Thompson SG. Is duplex surveillance of value after leg vein bypass grafting?: principle results of the vein graft surveillance randomised trial (VGST) *Circulation* 2005;112(13): 1985-1991.
- 129 Prevalence of IC in Northern European Countries 8% and 7% (men and women 55-64), 16% and 11% (men and women 65-74) and >30% (men and women > 75). Source: Oxford Textbook of Medicine, Volume 2. Warrell DA, Cox TM, Firth JD & Benz EJ eds. Oxford University Press, 2003.

VALUTAZIONE NELLE CURE DI PRIMO LIVELLO

<input checked="" type="checkbox"/>	<ul style="list-style-type: none"> Individui con una storia di claudicatio intermittente dovrebbero subire un'analisi dei polsi periferici e la palpazione dell'addome per verificare la presenza di un eventuale aneurisma dell'aorta. L'indice pressorio caviglia braccio dovrebbe essere misurato in tutti i pazienti con sospetto di PAD.
-------------------------------------	---

RACCOMANDAZIONI E VALUTAZIONI

<input checked="" type="checkbox"/>	<p>Pazienti con PAD sospetta dovrebbero essere inviati in centri per la cura secondaria se:</p> <ul style="list-style-type: none"> Il team di primo livello non è sicuro della diagnosi, mancanze di risorse necessarie ad istituire e monitorizzare il miglior trattamento medico o nel caso che i sintomi possano avere una causa insolita I fattori di rischio non riescono ad essere gestiti rispetto agli obiettivi raccomandati Si hanno sintomi che limitano il modo di vivere e segni obiettivi di malattia arteriosa (segnali clinici ed un basso indice pressorio caviglia braccio). <p>Giovani e adulti sani, che presentano prematuramente claudicatio, dovrebbero essere inviati dallo specialista per escludere sindromi da intrappolamento e altri rari disturbi.</p>
-------------------------------------	---

A	Le modalità diagnostiche non-invasive dovrebbero essere impiegate in prima istanza nei pazienti con claudicatio intermittente in coloro che sono suscettibili per l'intervento.
----------	--

D	La digital subtraction angiography non è raccomandata come modalità primaria di rappresentazione ad immagini per pazienti con PAD.
----------	---

TRATTAMENTO

TERAPIA FARMACOLOGICA

A	<ul style="list-style-type: none"> Pazienti con claudicatio intermittente, in particolare a breve distanza, potrebbero essere considerati adatti per il trattamento con cilostazolo. Cilostazolo dovrebbe essere sospeso dopo tre mesi se è inefficace, o se gli effetti collaterali riducono la compliance.
----------	--

A	I pazienti con claudicatio intermittente e che hanno una bassa qualità della vita possono essere considerati suscettibili per il trattamento con il Nafidrofurile.
----------	--

A	Oxpentifillina non è raccomandata per il trattamento della claudicatio intermittente.
----------	---

B	L'Inositol nicotinato non è raccomandato per il trattamento della claudicatio intermittente.
----------	--

A	Le Statine dovrebbero essere somministrate per la gestione dei fattori di rischio in pazienti con claudicatio intermittente e livelli di colesterolo totale >3,5 mmol/l
----------	---

A	L'uso della terapia orale con prostaglandine in pazienti con claudicatio intermittente non è raccomandata.
----------	--

TERAPIA CON ESERCIZI FISICI

A	Pazienti con claudicatio intermittente dovrebbero essere incoraggiati ad effettuare esercizio.
----------	--

INTERVENTO VASCOLARE

D	<ul style="list-style-type: none"> L'intervento endovascolare e chirurgico non è raccomandato per la maggioranza dei pazienti con claudicatio intermittente. I pazienti con grave disabilità o con deterioramento dei sintomi dovrebbero consultare uno specialista vascolare. Le linee guida della TransAtlantic Inter-society consensus dovrebbero essere usate quando i pazienti sono suscettibili per possibile intervento.
----------	--

RIDUZIONE DEL RISCHIO CARDIOVASCOLARE

I Pazienti con PAD hanno un aumentato rischio di mortalità per infarto miocardico e ictus. La Gestione della PAD è un'opportunità per la prevenzione secondaria di eventi cardiovascolari.

<input checked="" type="checkbox"/>	<ul style="list-style-type: none"> Con una diagnosi di PAD, i pazienti dovrebbero essere sottoposti ad un pieno accertamento dei fattori di rischio cardiovascolare. I pazienti dovrebbero essere inviati da un clinico cardiovascolare per la monitoraggio e per il follow up a lunga scadenza per la modificazione dei fattori di rischio.
-------------------------------------	--

CESSAZIONE DAL FUMO

D	Pazienti con PAD dovrebbero essere attivamente scoraggiati dal far uso di tabacco.
----------	--

DIMINUZIONE DEL COLESTEROLE

A	La terapia per ridurre il colesterolo con statine è raccomandata per pazienti con PAD e livello di colesterolo totale >3.5 mmol/l.
----------	--

CONTROLLO DELLA GLICEMIA

B	Il controllo ottimale della glicemia è raccomandato nei pazienti con PAD e diabete per ridurre l'incidenza di eventi cardiovascolari.
----------	---

RIDUZIONE DEL PESO

D	Pazienti obesi con PAD dovrebbero essere trattati per ridurre il peso.
----------	--

CONTROLLO DELLA PRESSIONE DEL SANGUE

A	Pazienti ipertesi con PAD dovrebbero essere trattati per ridurre la pressione sanguigna.
----------	--

TERAPIA ANTITROMBOTICA

A	La terapia antitrombotica è raccomandata nei pazienti con PAD sintomatica.
----------	--