

ARTERIOPATIA OBLITERANTĂ A MEMBRELOR INFERIOARE – O „CENUȘĂREASĂ“ A CARDIOLOGIEI. UN REVIEW A 910 CAZURI

Chronic peripheral arterial disease – a „Cinderella“ of cardiology

Drd. Dr. D. Tesloianu¹, Dr. Marilena Spiridon², Conf. Dr. L. Șorodoc², Dr. C. Moroșanu³,
Dr. E. Roată³

¹Clinica a IV-a Medicală, Spitalul Clinic de Urgențe „Sf. Spiridon“, UMF „Gr. T. Popa, Iași

²Clinica a IV-a Medicală, Spitalul Clinic de Urgențe „Sf. Spiridon“, Iași

³Clinica Chirurgie Generală, Spitalul Clinic de Urgențe „Sf. Spiridon“, Iași

REZUMAT

Premise. Arteriopatia obliterantă a membrelor inferioare se redescoperă ca patologie, atât datorită incidenței crescânde, cât și corelării pozitive cu restul afecțiunilor cardiovasculare severe.

Obiective. Susținerea rolului benefic semnificativ al terapiei cu prostaglandine i.v. în abordarea pacienților arteriopați, în condițiile în care ghidurile actuale amintesc doar această terapie, fără a-i stabili însă indicații concludente.

Metodă. Studiu nerandomizat, deschis, de cohortă, cu lot placebo („terapie clasică“) de control, pe un număr de 910 pacienți arteriopați (stadiile IIA-IV), abordați terapeutic în perioada 2003-2011, împărțiți în 4 loturi: terapie „clasică“, terapie „clasică“ + iloprost, terapie „clasică“ + alprostadii, terapie chirurgicală; fiind analizate datele demografice, prezența factorilor majori de risc cardiovascular, stadiul AOMI, frecvența stabilirii corecte a acestui diagnostic per primam, ca și sursele de eroare diagnostică, prezența tromboangeitei obliterante și gradul de explorare angiografică; prelucrarea statistică a rezultatelor a fost efectuată utilizându-se clasicele teste (chi pătrat și t-student), folosindu-se atât analiza univariantă, cât și tabelele de analiză multivariante.

Rezultate. Dominanța netă a sexului masculin și vârsta medie mai înaintată a persoanelor arteriopate de sex feminin ($p \leq 0,001$); rolul major al fumăturii ca factor dominant de risc atât în cazul bărbaților, cât și raportat la numărul total de pacienți ($p < 0,0001$); dominanța stadiilor III și IV în momentul diagnosticului la ambele sexe, mai evidentă chiar în cazul persoanelor de sex feminin ($p = 0,01$); întârziere a diagnosticului la un număr important de pacienți, riscul de eroare fiind evident superior la sexul feminin ($p = 0,03$), diagnosticele eronate dermatologice și reumato-balneologice distanțându-se clar drept sursă de diagnostic eronat și întârziere a tratamentului în AOMI ($p = 0,02$); tromboangeita obliterantă a fost afirmată la un număr de 36 de bărbați (4,4% din totalul persoanelor de sex masculin); 416 pacienți au efectuat explorare angiografică.

Concluzii. Efectul benefic suplimentar al asocierii la terapia medicamentoasă „clasică“ a tratamentului cu prostaglandine i.v.; efectele prostaglandinelor i.v. sunt asemănătoare la ambele sexe; efectele prostaglandinelor i.v. nu sunt major influențate de prezența/absența diabetului zaharat; efectele prostaglandinelor i.v. se păstrează și în cazul pacienților cu tromboangeită obliterantă, în general inabordabilă chirurgical; se remarcă o superioritate a alprostadiului versus iloprost.

Cuvinte cheie: arteriopatie obliterantă, prostaglandine, iloprost, alprostadii

ABSTRACT

Premises. Chronic peripheral arterial disease (CPAD) seems to be a reentry pathology while it is strongly correlated with other significant cardiovascular disorders.

Objectives. To sustain a real benefit from treatment with prostaglandins i.v. in CPAD patients.

Methods. Open, nonrandomized cohort study, with placebo group („classical therapy“) reviewing 910 CPAD pts. with therapeutic approach during 2003-2011 period, divided in 4 subgroups: „classical“ therapy; „classical“ therapy + iloprost; „classical“ therapy + alprostadii; surgical therapy; multiple factors analysis with statistical results inserted.

Adresa de corespondență:

Dr. Dan Tesloianu, Spitalul Clinic de Urgențe „Sf. Spiridon“, B-dul Independenței Nr. 2, Iași

e-mail: dan_tesloianu@yahoo.com

Results. Clear domination of male gender pts. with older female gender pts. ($p \leq 0,001$); smoke like major risk factor in male and in all pts ($p < 0,0001$); III and IV stage disease dominant at the time of diagnosis; risk of diagnostic error greater in female pts.

Conclusions. A real improvement in clinical status in patients receiving prostaglandin i.v. therapy with no differences between genders, diabetic and nondiabetic patients; significant improvement even in Burger disease pts; alprostadil seems better than iloprost.

Key words: peripheric arterial disease, prostaglandins, iloprost, alprostadil

Mult timp considerată o Cenușăreasă a cardiologiei, din acest motiv fiind și major neglijată, arteriopatia obliterantă a membrelor inferioare se redescoperă ca patologie, atât datorită incidenței crescânde, cât și corelării pozitive cu restul afecțiunilor severe cardiovasculare. Astfel, Bhatt și colaboratorii demonstrează că peste 60% dintre pacienții cu AOMI au afectare polivasculară (coronariană și/sau cerebrovasculară) (1), riscul de AVC, infarct miocardic și deces de cauză cardiovasculară fiind de 2-3 ori, 4 ori și respectiv de 6 ori mai mare la acești pacienți. (2,3)

Cu toate acestea, recenta publicare a ghidurilor de diagnostic și tratament a arteriopatiei obliterante a membrelor inferioare (AOMI) nu aduce date noi semnificative comparativ cu ghidurile anterioare, noile posibilități de abordare non-invazivă a suferinței arteriale distale fiind doar în sfera de cercetare.

Astfel, conform ghidurilor din 2011 (21):

- terapia clasică apelează tot la naftidrofuril, pentoxifilină, L-carnitină (buflomedilul pare a nu confirma, fiind în curs de retragere din multe state europene), rezultatele acestor arhicunoscute terapii fiind cu atât mai bune cu cât stadiul arteriopatiei este mai puțin avansat;
- este încurajatoare dispariția contraindicațiilor betablocantelor în terapia asociată;
- statinele aduc un plus de efect pe îmbunătățirea perimetrului de mers, de asemenea, invers proporțional cu severitatea claudicației;
- terapia antiagregantă are mai degrabă un rol de reducere a riscului cardiovascular asociat decât de creștere concludentă a perimetrului de mers;
- prostaglandinele i.v. sunt doar amintite (alături de inositol și proteoglicani) la alte terapii, fără rezultate concludente.

OBIECTIVE

În contextul descris am decis publicarea experienței personale pe un număr de 910 pacienți

diagnosticați și tratați de/pentru AOMI (stadiile IIA-IV) în Clinica a IV-a Medicală a Spitalului Clinic de Urgență Iași/Clinica de Chirurgie Vasculară a aceluiași spital, în perioada 2003-2011, cu scopul de a susține rolul benefic semnificativ al terapiei cu prostaglandine i.v. în abordarea acestor pacienți.

MATERIAL ȘI METODĂ

Studierea datelor a fost prospectivă, studiul fiind nerandomizat, deschis, de cohortă, cu lot placebo („terapie clasică”) de control.

Prelucrarea statistică a rezultatelor a fost efectuată utilizându-se clasicele teste (chi pătrat și t-student), folosindu-se atât analiza univariantă, cât și tabelele de analiză multivariante.

Protocolul standard de diagnostic și tratament al pacienților cu AOMI este simplu și include: evaluarea clinică, urmată de explorare angiografică la pacienții cu AOMI stadiul III-IV (excepție fac pacienții cu comorbidități severe asociate sau cei ce refuză investigația) și facultativă la cei cu AOMI stadiul IIB (la acești pacienți preferăm inițierea tratamentului medicamentos și efectuarea angiografiei doar dacă evoluția la o lună este nefavorabilă). Postangiografie se decide atitudinea terapeutică: chirurgie de bypass sau terapie conservatoare medicamentoasă ± simpatectomie (pacienții fără posibilități de abordare chirurgicală sau care refuză intervenția).

Protocolul terapeutic „clasic”: asocierea dintre calciu-blocante (amlodipină 5-10 mg/zi sau diltiazem 120-240 mg/zi), antiagregant plachetar (acid acetilsalicilic 75-150 mg/zi și/sau clopidogrel 75 mg/zi) ± anticoagulant s.c. (pacienții din stadiile III și IV), pentoxifilin retard (1.200 mg/zi), statină (simvastatin 40-80 mg/zi, atorvastatin 40-80 mg/zi sau rosuvastatin 20-40 mg/zi) ± IECA – în funcție de nivelul TA – (ramipril 5-10 mg/zi, perindopril 5-10 mg/zi, quinapril 5-20 mg/zi) (17,18,19,20).

Soluția non-chirurgicală este rezervată pacienților cu arteriopatie stadiul IIA, celor aflați în stadiul IIB cu evoluție favorabilă sub tratament

medicamentos inițial și pacienților aflați în stadiile III și IV, în prezența contraindicațiilor absolute sau relative de bypass (comorbidități severe asociate; leziuni inabordabile chirurgicale/cu risc operator prezumat ce depășește beneficiul; refuzul pacientului de a efectua angiografie și/sau intervenție chirurgicală, indiferent de stadiul arteriopatiei).

Având în vedere costurile terapiei cu iloprost/alprostadil, administrarea prostaglandinelor i.v. a fost rezervată cazurilor:

- în stadiul II B și III cu evoluție nefavorabilă sub terapie „clasică“;
- de primă intenție (\pm simpatectomie) în cazurile de AOMI stadiul IV – pentru iloprost;
- în stadiul II B cu evoluție nefavorabilă sub terapie „clasică“;
- de primă intenție (\pm simpatectomie) în cazurile de AOMI stadiul III și stadiul IV – pentru alprostadil.

Terapia medicamentoasă „clasică“ poate fi inițiată și urmată în spital sau la domiciliu. Terapia cu prostaglandine i.v. se va iniția în condiții de spitalizare; continuarea terapiei după primele 5-7 zile se poate face în spital sau la domiciliu.

Iloprostul și alprostadilul sunt analogi sintetici de prostaglandine (PGI₂, respectiv PGE₁) cu administrare i.v. și efecte vasodilatatorii și de ameliorare a disfuncției endoteliale exprimate atât la nivel macro, cât și microvascular. La femei trebuie exclusă posibilitatea unei sarcini înainte de începerea tratamentului. După diluare (SF sau SG 5%), iloprostul se administrează zilnic, doza crescându-se la fiecare 30 de minute, cu câte 0,5 μ g/kgc/min, de la 0,5 μ g/kgc/min la 2 μ g/kgc/min. Alprostadilul se administrează 2 fiole (40 μ g) de două ori în 24 de ore sau 3 fiole (60 μ g) în perfuzie unică zilnică, diluat în 500 ml ser, durata perfuziei fiind de o oră per fiolă dizolvată.

REZULTATE

A. TABELUL 1. Date demografice

	Bărbați	Femei	p
Nr. total	822	88	$\leq 0,0001$
Vârsta medie	62,7+/-11,2	65,6+/-10,2	0,0008

B. TABELUL 2. Prezența factorilor majori de risc cardiovascular

Factor de risc	Bărbați	Femei	p
Fumat	775 (94,3%)	56 (63%)	$\leq 0,0001$
Diabet	390 (47,5%)	69 (78,2%)	0,02
Hiperlipoproteinemie	407 (49,5%)	36 (41%)	ns
HTA	426 (52,6%)	43 (48,7%)	ns
Vârsta $\geq 55/65$ ani	512 (62,3%)	50 (56,4%)	ns
Istoric familial/personal de boală cardiovasculară	560 (68,1%)	79 (89,8%)	0,03

5 pacienți (2 bărbați și 3 femei) nu au ca factor de risc prezent fumatul și/sau diabetul.

C. TABELUL 3. Stadializarea AOMI conform clasificării Leriche-Fontaine

Stadiu	Bărbați	Femei	p
IIA	174 (21,1%)	10 (11,3%)	0,065
IIB	205 (24,9%)	15 (17%)	0,075
III	304 (36,9%)	43 (48,8%)	0,055
IV	139 (16,9%)	20 (22,7%)	0,08

D. TABELUL 4. Prim diagnostic corect de AOMI

	Bărbați	Femei	p
Prim diagnostic corect	586	35	0,02
Prim diagnostic eronat	236	53	0,03

E. TABELUL 5. Sursele de eroare diagnostică

Diagnostic eronat	Bărbați	Femei	p
Dermatologic	92 (38,9%)	21 (39,6%)	ns
Balneologic/reumatologic	74 (31,3%)	15 (28,3%)	ns
Neurologic	16 (6,7%)	5 (9,5%)	ns
Defecte cutanate abordate prin chirurgie plastică	15 (6,4%)	4 (7,5%)	ns
Alte suferințe (inclusiv manifestări de suferință venoasă)	39 (16,6%)	7 (13,2%)	

F. Trombangeita obliterantă, pe baze anamnestică, clinice și paraclinice (probe biochimice și aspect angiografic) a fost afirmată la un număr de 36 de bărbați (4,4% din totalul persoanelor de sex masculin, dar 9,5% din totalul celor care au efectuat angiografie).

G. Angiografie periferică au efectuat 378 B (46% din total și 58% din cei aflați în stadiile IIB-IV) și 38 F (43% din total și 48% din cele aflate în stadiile IIB-IV).

H. Evoluția posibilităților de terapie medicamentoasă a generat următoarele rezultate:

a. tratament „clasic“ inițial au primit 292 de pacienți:

- 184 (174B/10F) pacienți în stadiul IIA au avut evoluție favorabilă (agravând în timp simptomatologia, doar 6 au necesitat explorare angiografică, 4 fiind supuși cu succes intervenției de bypass, 2 revenind la stadiul II A după piv cu alprostadil, într-un caz combinat cu simpatectomie și amputație de haluce);

- 60 pacienți în stadiul II B (56B/4F): 39 au trecut în stadiul II A, 15 au păstrat stadiul II B, 16 au prezentat în timp o agravare a suferinței, impunând la 6 pacienți amputație totală sau parțială de membru (5 în era prealprostadil i.v.), 5 au acceptat, după refuz inițial, explorarea angiografică

si intervenția chirurgicală de revascularizare; 5 au primit terapie cu alprostadil (2 combinat cu simpatectomie) cu evoluție ulterioară favorabilă;

- 34 de pacienți în stadiul III(28B/6F): 16 se află în stadiul II B, 9 au necesitat amputație deasupra obstrucției arteriale (toți în era prealprostadil); 9 au beneficiat după agravare de terapie cu alprostadil (\pm simpatectomie în 6 cazuri), în 3 situații recurgându-se și la amputații limitate (falange \pm antepicior);

- cei 14 pacienți în stadiul IV(11B/3F): 12 au necesitat amputație deasupra obstrucției arteriale (toți în perioada prealprostadil); 2 au beneficiat de adăugarea alprostadilului în terapie, cu limitarea majoră a amputării (combinat cu simpatectomie).

b. tratament cu iloprost au primit 60 de pacienți:

- 34 pacienți în stadiul II B(31B/3F): rezultate imediate spectaculoase, cu o creștere medie a perimetrului de mers cu 162 ± 56 metri după 15-20 zile de tratament ($p = 0,008$ versus „clasic“);

- 19 pacienți în stadiul III (15B/4F): 17 cu evoluție favorabilă, cu dispariția durerilor de repaus și perimetru de mers de 138 ± 42 metri (în 7 cazuri s-a asociat și simpatectomie); 2 cazuri au necesitat simpatectomie de necesitate, cu evoluție ulterioară bună ($p = 0,04$ versus „clasic“);

- 7 pacienți în stadiul IV(6B/1F) (toți cu simpatectomie asociată): 2 pacienți au necesitat amputație înaltă de coapsă/gambă (practic evoluția nu a fost influențată de terapie); 5 au avut o evoluție favorabilă, cu delimitarea unei zone de necroză uscată (3 cazuri) ce a beneficiat de necrectomie și diminuarea importantă a amplitudinii intervenției chirurgicale (amputație de gambă cu cicatrizare corectă în locul amputației înalte de coapsă – 1 caz; amputație de antepicior în locul amputației de coapsă – 1 caz și amputație de 3 degete în locul amputației de gambă – 1 caz) sau vindecarea leziunilor fără necesar de amputație – 1 caz ($p = 0,065$ versus „clasic“).

Pe termen lung, de 18-30 de luni, evoluția pacienților a fost tot favorabilă, 2 pacienți ajungând la amputație (unul în stadiul III și unul în stadiul IV); 6 au necesitat repetarea de necesitate, la 4-6 luni a curelor de prostaglandine pentru a se menține rezultatele terapiei inițiale; 52 de pacienți și-au menținut (18 cazuri) sau îmbunătățit (34 de cazuri) performanțele obținute inițial; pe baze empirice toți pacienții aflați inițial în stadiul III sau IV de AOMI au urmat o nouă cură de prostaglandine i.v. la 6-12 luni.

În ceea ce privește efectele adverse ale terapiei cu iloprost, cea mai supărătoare a fost cefaleea,

apărută în special la doza maximă (în 8 cazuri impunând reducerea dozei) – 18 pacienți. La 4 din cele 8 cazuri în care a fost necesară reducerea dozei, această decizie a fost temporară, în 4 cazuri însă a fost necesară plafonarea dozei la $1 \mu\text{g}/\text{kgc}/\text{min}$ (2 pacienți) și $1,5 \mu\text{g}/\text{kgc}/\text{min}$ (2 pacienți). Un efect advers mai rar, ce a impus reducerea permanentă a dozei administrate (2 pacienți) la $1 \mu\text{g}/\text{kgc}/\text{min}$ sau întreruperea tratamentului (1 pacient) a fost reprezentat de vărsături și crampe abdominale semnificative. Un alt fenomen supărător – flebitele superficiale – afectând venele cateterizate și impunând schimbarea frecventă a cateterului, a fost prezent la 23 de pacienți pe parcursul perfuziei. Frison au prezentat 2 pacienți. Cel mai frecvent efect advers (50 din 60 de pacienți) a fost rush-ul cutanat al extremității cefalice, apărut la doze maxime, ce a impus însă reducerea dozei doar la 2 pacienți.

Chiar dacă, teoretic, prin inhibarea funcțiilor plachetare, administrarea concomitentă cu heparină și/sau antiagregantele plachetare poate crește riscul hemoragic, nu am remarcat acest efect la pacienții tratați.

c. tratament cu alprostadil au primit 244 de pacienți:

- 20 pacienți în stadiul IIB (15B/5F): rezultate imediate spectaculoase, cu creșterea medie a perimetrului de mers cu 250 ± 40 metri după 20-30 zile de tratament ($p \leq 0,005$ versus iloprost);

- 162 (153B/9F) de pacienți în stadiul III: 135 cu evoluție favorabilă, cu dispariția durerilor de repaus și perimetru de mers de 189 ± 35 metri (în 20 de cazuri s-a asociat și simpatectomia) ($p = 0,01$ versus iloprost); 12 au necesitat simpatectomie de necesitate cu evoluție ulterioară favorabilă; 15 pacienți cu evoluție nefavorabilă (10 au acceptat angiografia, ce a evidențiat ocluzii înalte, 8 au fost revascularizați, la 2 revascularizarea a fost imposibilă, ajungându-se la amputație de coapsă/gambă; 5 pacienți ce nu au efectuat angiografie au evoluat spre necroză distală, impunând amputarea de coapsă – 2 pacienți, gambă – 2 pacienți, antepicior – 1 pacient). Astfel, practic, 7 din cei 162 pacienți în stadiul III au suferit amputație de membru ($p = \text{ns vs. iloprost}$).

Un fenomen demn de remarcat, mult mai evident decât în cazul iloprostului, atât la pacienții în stadiul III, cât și la cei în stadiul IV, este ceea ce am denumit „delimitarea clară a viabilității“ sub perfuzia cu alprostadil. Astfel, după primele perfuzii, se produce o clară delimitare, cu rol prognostic cert, a zonelor de țesut neviabil (dacă acesta există), delimitare care se completează ca fenomen și se păstrează cert pe toată durata perfuziei. Putem spune consecutiv că răspunsul pacientului în primele zile de perfuzie

(uneori după prima zi) prezice cu acuratețe prognosticul acestuia.

- 62 de pacienți în stadiul IV(59B/3F): 14 pacienți cu vindecarea leziunilor (de notat că vindecarea a fost cu atât mai bună cu cât leziunile erau mai puțin întinse), fără necesar de amputație; 20 au necesitat asocierea simpatectomiei, cu evoluție favorabilă în 10 cazuri și vindecarea leziunilor ($p = 0,055$ versus iloprost), 10 cazuri au evoluat spre amputare deasupra locului de ocluzie vasculară; la 10 pacienți s-a produs delimitarea unei zone de necroză cu amputare limitată; 18 pacienți au acceptat și efectuat angiografie de necesitate din cauza evoluției nefavorabile (10 au putut fi revascularizați, asocierea alprostadilului la revascularizare făcându-se de rutină; 8 nu au putut fi revascularizați și au evoluat spre amputare deasupra zonei de obstrucție arterială – 4 coapsă, 4 gambă).

Pe termen lung (12-24 luni), evoluția pacienților a fost favorabilă, doar 4 pacienți evoluând negativ – amputare (2 pacienți în stadiul III inițial și 2 în stadiul IV inițial). 26 de pacienți au necesitat repetarea de necesitate la 4-6 luni a curei de alprostadil pentru a se menține rezultatele terapiei inițiale; 214 pacienți și-au menținut (58 cazuri) sau îmbunătățit (156 de cazuri) performanțele obținute inițial. Pe baze empirice, toți pacienții aflați inițial în stadiul III și IV au repetat o nouă cură de alprostadil i.v., de durată mai scurtă (14-21 zile), la 6-12 luni.

În ceea ce privește efectele adverse, acestea sunt mult mai reduse comparativ cu ale iloprostului: cefalee semnificativă au prezentat doar 2 pacienți ($p = 0,0002$), rezolvată prin prelungirea cu aproximativ 20% a timpului de perfuzie; disconfort abdominal semnificativ, care a impus și întreruperea tratamentului – 1 pacient ($p = 0,001$); flebite superficiale reale – 4 pacienți, impunând schimbarea frecventă a cateterului ($p = 0,004$). În schimb, trebuie notat efectul de „evidențiere“ a rețelei venoase subcutanate de drenaj a perfuziei, pe perioada de perfuzare, întâlnit la aproape 15% dintre pacienți, dar neimpunând schimbarea cateterului sau reducerea ritmului perfuziei. Frisoane au prezentat 4 pacienți ($p = 0,01$); un pacient a prezentat hipotensiune severă, rezolvată prin prelungirea cu 50% a timpului de perfuzie și asocierea, în paralel, a unei p.i.v. cu ser fiziologic 9%. Rush-ul cutanat al extremității cefalice a fost mult mai rar întâlnit (22 de pacienți, $p < 0,0001$) decât în cazul iloprostului. La fel ca și în cazul iloprostului, nu s-a remarcat o creștere a riscului hemoragic prin administrarea concomitentă cu heparină și/sau antiagregante plachetare.

I. Cei 314 pacienți revascularizați chirurgical per primam (106 stadiul IIB-102B/3F; 132 stadiul III-108B/24F-; 76 stadiul IV-62B/14F-) au avut o evoluție favorabilă, în 9 cazuri (7 stadiul IV/2 stadiul III) fiind necesară amputarea post-bypass cu o rată de mortalitate foarte scăzută (0,3%) – un singur deces periprocedural. Posibilitatea asocierii la terapia chirurgicală a perfuziei cu prostaglandine a adus un plus important în recuperarea pacienților, în special în cazul celor cu leziuni trofice caracteristice stadiului IV, permițând o diminuare semnificativă a amputațiilor parțiale („de curățare“) post-bypass.

J. În ceea ce privește categoria aparte a pacienților cu tromboangită obliterantă, din totalul celor 36 de bărbați diagnosticați, 28 au beneficiat de p.i.v. cu prostaglandine (6 cu iloprost, 22 cu alprostadil), iar 8 pacienți au beneficiat doar de terapie medicamentoasă „clasică“ și simpatectomie (din cauza leziunilor tipice, nici un pacient nu a putut beneficia de revascularizare chirurgicală); din cei 28 de pacienți care au beneficiat de terapie cu prostaglandine (cure repetate), 2 au suferit amputații de coapsă, 2 amputații de gambă, 12 amputații reduse (deget, antepicior), iar 12 nu au suferit amputații pe o perioadă de urmărire de 12-36 de luni; toți au efectuat și simpatectomie; din cei 8 pacienți ce nu au primit terapie cu prostaglandine, toți au evoluat cu necesar de amputare (5 coapsă, 3 gambă) pe o perioadă de urmărire de 14-32 luni ($p = 0,003$).

DISCUȚII

Rezultatele prezentate ridică o speranță (este adevărat costisitoare material) pentru pacientul cu arteriopatie, inabordabil chirurgical și cu răspuns nefavorabil la terapia medicamentoasă „clasică“, șansele de reușită ale terapiei cu prostaglandine i.v. fiind cu atât mai mari, cu cât AOMI este surprinsă mai precoce. Pentru pacienții aflați în stadiul IV de AOMI, rezultatele relativ încurajatoare prezentate nu pot să ne facă să uităm de numărul încă mare de amputații; asocierea de rutină simpatectomie-prostaglandine i.v. pare a aduce maximul de beneficii pentru acești pacienți.

Un mare semn de alarmă este reprezentat de ceea ce ne-am permis să denumim „fenomenul bătăturii/unghiei încarnate“, având în vedere realitatea îngrijorătoare în care 72 B și 13 F cu stadiul IV de AOMI au obținut această „clasificare“ în urma abordării inadecvate/inoportune a unei bătăturii/unghii încarnate, în condiții de suferință arterială distală ne/subdiagnosticată.

Se remarcă atât dominanța stadiilor III și IV în momentul diagnosticului la ambele sexe, mai evidentă chiar în cazul persoanelor de sex feminin (41 de bărbați și 3 femei s-au prezentat după o amputare prealabilă, mai mult sau mai puțin extinsă – 18 amputații de coapsă, 14 amputații de gambă, 12 amputații de antepicior/degete), cât și o întârziere a diagnosticului la un număr important de pacienți, riscul de eroare fiind evident superior la sexul feminin ($p = 0,03$), probabil datorită suspiciunii mai reduse pentru acest diagnostic la femei; diagnosticele eronate dermatologice și reumato-balneologice se distanțează clar drept sursă de diagnostic eronat și întârziere a tratamentului în AOMI ($p = 0,02$).

O situație particulară este cea a unei paciente diabetice, cu manifestări de AOMI stadiul IV (gangrena tegumentară față anteroexternă gamba dreaptă), expresie a microangiopatiei diabetice (ax arterial iliofemuropopliteotibial permeabil până în periferie la angiografie), cu evoluție excelentă post-simpatectomie și perfuzie cu iloprost, cu cicatrizarea leziunii tegumentare și perimetru de mers de aproximativ 200 de metri. Se poate cel puțin specula consecutiv influența benefică a prostaglandinelor în tratamentul microangiopatiei diabetice și al piciorului diabetic în general, precum și în variate alte forme de manifestare a microangiopatiei diabetice.

O a doua situație este reprezentată de pacienții cu trombangeită obliterantă. Este posibil ca afectarea particulară a arterelor medii și a arteriolelor să reducă efectul benefic al prostaglandinelor (rezultate evidente inferioare la această categorie de pacienți); cu toate acestea, putem constata și aici influența favorabilă, atât timp cât toți cei 8 pacienți cu trombangeită care nu au primit tratament cu prostaglandine au evoluat nefavorabil, cu necesar de amputație, în ciuda simpatectomiei, chiar dacă 2 s-au prezentat inițial în stadiul IIB.

Având în vedere evoluția favorabilă a pacienților sub perfuzie cu prostaglandine, nu s-a efectuat de rutină angiografie de control, explicația cea mai plauzibilă a efectului benefic al prostaglandinelor i.v. fiind dezvoltarea circulației colaterale.

Datele obținute în prezenta lucrare sunt în general concordante cu cele deja publicate, numărul de cazuri abordat, atât per total, cât și defalcat pe grupuri, permițând atât comparare statistică, cât și comparare cu alte lucrări publicate (19,21-30). Studiul nostru pledează pentru efectul superior al alprostadilului în comparație directă cu iloprostul la pacienții arteriopati, susținând totodată superioritatea netă a prostaglandinelor i.v. versus terapie clasică la pacientul arteriopat. Aceste afirmații sunt

validate și de concordanța datelor generale ale cazuisticii prezentate cu literatura de specialitate:

- dominanța netă a sexului masculin și vârsta medie mai înaintată a persoanelor arteriopate de sex feminin;
- rolul major al fumatului ca factor dominant de risc atât în cazul bărbaților, cât și raportat la numărul total de pacienți ($p < 0,0001$); la femei, pe primul loc se situează antecedentele personale/heredocolaterale cardiovasculare și diabetul zaharat, fumatul ocupând poziția a doua.

CONCLUZII

1. Toate cele prezentate pledează pentru efectul benefic suplimentar al asocierii la terapia medicamentoasă „clasică“ a tratamentului cu prostaglandine i.v.

2. Efectele prostaglandinelor i.v. sunt asemănătoare la ambele sexe.

3. Efectele prostaglandinelor i.v. nu sunt major influențate de prezența/absența DZ.

4. Efectele prostaglandinelor i.v. se păstrează și în cazul pacienților cu trombangeită obliterantă, în general inabordabili chirurgical.

5. Se remarcă o superioritate a alprostadilului versus iloprost, concluzie susținută de următoarele:

- efect superior asupra perimetrului de mers;
- efect instalat mai rapid;
- ușurința administrării (ritm constant al perfuziei);
- efecte adverse mai reduse;
- efect benefic superior pe vindecarea leziunilor trofice;
- „efectul de delimitare a viabilității“ (vezi în lucrare).

6. Asocierea simpatectomiei la perfuzia cu prostaglandine i.v. pare a fi soluția maximală la pacienții cu AOMI stadiul III, IV și fără posibilități de abordare chirurgicală (includem aici și pacienții cu trombangeită obliterantă în stadiile IIB-IV de AOMI);

7. Asocierea la intervenția chirurgicală de bypass a perfuziei cu prostaglandine crește șansa de reușită, reducând riscul de fenomene de „non-reflow“ în intervențiile pe vase gracile, grăbește vindecarea și diminuează amputațiile parțiale („de curățare“) post-bypass la pacienții aflați în stadiul IV de AOMI.

8. Concluzie indirectă bazată pe „experiența negativă a pacienților“: se amputează încă prea mulți (pacienți) și prea mult (anatomic), frecvent fără o explorare angiografică prealabilă.

BIBLIOGRAFIE

1. **Dormandy J.A., Rutherford R.B.** – Management of PAD. TASC Working Group, *J. Vasc. Surgery* 31: S1, 2000.
2. **Zipes P.D., Libby P., Bonow R.O., Braunwald E.** – Braunwald's Heart Disease – a Textbook of Cardiovascular Medicine, 7 Edition, Elsevier Saunders, 2005
3. **Criqui M.H., Gallal W.** – Peripheral arterial disease – epidemiological aspects. *Vasc Med* 6 (suppl 1): 3, 2001.
4. **Beckman J., Creager M.A.** – Risk factors in Creager M (ed): Management of PAD. London, ReMEDICA Publishing 2000, 19 – 42.
5. **Lu I., Creager M.A.** – The relationship of cigarette smoking to peripheral arterial disease, *Rev. Cardiovascular Medicine*, 279, 2005.
6. **Murabito J.M., Evans J.C.** – Prevalence and clinical correlates of PAD in the Framingham offspring Study, *Am Heart J* 143: 961, 2002.
7. **Dayle J., Creager M.A.** – Pharmacotherapy and behavioral intervention for PAD, *Rev Cardiovasc Med* 4: 18, 2003.
8. **ACC/AHA Guidelines for the Management of Peripheral Arterial Disease; JACC**, 2005.
9. **Libby P.** – Cholesterol and atherosclerosis, *Biochim Biophys Acta* 1529: 299, 2000.
10. **Stamler J.** – Relationship of baseline serum cholesterol levels in 3large cohorts of younger man to long-term coronary, cardiovascular and all cause mortality and to longevity; *JAMA* 284: 311, 2000.
11. **Tesloianu D., Tesloianu A., Mihăescu T. et al.** – Smoke and chronic obstructive peripheral arterial disease of lower limbs, *ERJ*, supl 2, 2008.
12. **Beckman J.A., Creager M.A., Libby P.** – Diabetes and atherosclerosis: Epidemiology, pathophysiology and management, *JAMA* 287 2570, 2003.
13. **Jude E.B.** – Peripheral arterial disease in diabetic and nondiabetic patients: A comparison of severity and outcome, *Diabetes Care* 24: 1433, 2001.
14. **Gallal W.** – The obesity paradox in patients with PAD, *Chest*, 2008, 134, 896-898.
15. **Doll R.** – Mortality in relation to smoking: a 40 years observations on male British doctors, *Br. Med. J.*, 1994, 309(6959):901-911.
16. **ICAI Study Group** – Prostanoids for chronic critical leg ischemia: A randomized, controlled, open-label trial with prostaglandin E1, *Am. Intern. Med*, 1999,130: 412-417.
17. **Gherasim L., Dimulescu D.** – Bolile arterelor periferice, în Gherasim L. (sub redacția) Medicina internă, vol. II, Bolile cardiovasculare și metabolice, Ed. Medicală, București 1996, 1013-1023.
18. **Olin J.W.** – Buerger's disease: in Rutherford RB(ed): Vascular Surgery 4 ed., Philadelphia, *WB Saunders*, 2000: 350-364.
19. **Fuessinger J.N., Schafer M.** – Trial of iloprost versus aspirin treatment for critical limb ischemia of trombangiitis obliterans. The TAO study, *Lancet* 1990, 335:555-558.
20. **ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of PAD** – document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries – The Task Force on the Diagnosis and Treatment of PAD of the ESC: EHJ, doi:10.1093-eurheartj-ehr211.
21. **Heidrich H.** – Are there predictors for the outcome of a PGE1 treatment in peripheral arterial disease with critical limb ischaemia? *Vasa* 34(2), 2005, 101-107.
22. **Mlekusch W.** – Effects of intravenous prostaglandin E1 on arterial compliance: a randomized controlled trial., *Vasa* 33(3), 131-136, 2004.
23. **Gruss J.D.** – Effects of adjuvant PGE1 therapy following profundaplasty in patients with severe limb ischaemia. Early and long-term results. *Vasa* 26(2), 117-121, 1997
24. **Reisin L.** – Safety of prostaglandin E1 for the treatment of peripheral arterial occlusive disease in patients with congestive heart failure. The Alprostadil Investigators., *Am J Ther* 4(11-12), 365-374, 1997
25. **Occionorelli S.** – Use of PGE1 in severe ischemia of the lower extremities. Clinical study, *Minerva Cardioangiol* 43(6), 247-256, 1995
26. **Stiegler H.** – Placebo controlled, double-blind study of the effectiveness of i.v. prostaglandin E1 in diabetic patients with stage IV arterial occlusive disease, *Vasa Suppl* 35, 164-166, 1992
27. **Davidovic L.B.** – Intraarterial perfusion of prostaglandin E1 after lumbar sympathectomy or reconstruction on femoropopliteal segment, *Int Angiol* 10(3), 178-181, 1991
28. **Amendt K.** – PGE1 and other prostaglandins in the treatment of intermittent claudication: a meta-analysis., *Angiology* 56(4), 409-415, 2005
29. **Cesarone M.R.** – Treatment of severe intermittent claudication: ORACLE-PGE1 short term study. A randomized 40-week study. Evaluation of efficacy and costs, *Minerva Cardioangiol* 50(6), 683-690, 2002
30. **Cachovan M., Rogatti W.** – Improvement of peripheral and cardiopulmonary performance after a short-term exercise program with additive prostaglandin E1., *Angiology* 52(6), 381-391.