

UP TO DATE ÎN MANAGEMENTUL BOLII ARTERIALE PERIFERICE. DE LA GHIDURI LA PRACTICĂ.

Up to date in the management of peripheral arterial disease. From guides to practice.

Alexandr Ceasovschih^{1,2}, Victorița Șorodoc^{1,2}, Ovidiu Petriș^{1,2}, Cătălina Lionte^{1,2}, Oana Sîrbu^{1,2},
Alexandra Stoica^{1,2}, Marinela Borgovan², Mihai Constantin^{1,2}, Laurențiu Șorodoc^{1,2}

¹Universitatea de Medicină și Farmacie „Grigore T. Popa“, Iași

²Spitalul Clinic Județean de Urgențe „Sfântul Spiridon“, Iași

REZUMAT

Stilul de viață și creșterea speranței de viață din societățile dezvoltate a determinat în ultimele decenii o adevărată „epidemie“ aterosclerotică. Arteriopatia obliterantă a membrilor inferioare (AOMI) este o afecțiune invalidantă, cu prevalență în creștere, dar și un indicator indirect al stării arteriale coronare sau cerebrale. Obiectivul principal pentru un prognostic favorabil a AOMI este elaborarea unui algoritm de diagnostic precoce, identificarea factorilor determinanți ai evoluției și orientarea conduitei farmacologice optime, inclusiv în stadiile subclinice.

Cuvinte cheie: arteriopatie obliterantă a membrilor inferioare, claudicație intermitentă, ateroscleroză, biomarkeri, vasodilatatoare

ABSTRACT

In recent decades, lifestyle and increase of life duration in developed countries predetermined the appearance of atherosclerotic “epidemy”. Peripheral artery disease (PAD) is a disease with high incidence, as well as an indirect status indicator of coronary and cerebral arteries. PAD outcome, including the subclinical stage, can be improved by developing an algorithm of early diagnosis, identification of the factors that determine the evolution of the disease and achieving of optimal pharmacological effect.

Keywords: peripheral artery disease, intermittent claudication, atherosclerosis, biomarkers, vasodilators

ACTUALITATE

Bolile cardiovasculare reprezintă cauza principală de deces și dizabilitate în Europa și Asia, cu un impact important, medical, social și economic. Stilul de viață și creșterea speranței de viață din societățile dezvoltate a determinat în ultimele decenii o adevărată „epidemie“ aterosclerotică. Ateroscleroza este o boală sistemică ce poate afecta, simultan sau independent, toate paturile vasculare, ceea ce obligă medicul practician la o atitudine de atență verificare a tuturor teritoriilor arteriale cu impact vital sau major, cu directe implicații asupra conduitei farmacologice și/sau de revascularizație instrumental/chirurgicală. Ateroscleroza arterelor periferice este o condiție cronică, cu evoluție lentă, care conduce în timp la îngustarea arterelor. Simptome-

le pot lipsi sau se pot manifesta într-o plajă largă de variație, influențate de gradul stenozelor pe arterele mari/medii, dar și în funcție de dezvoltarea preexistentă a circulației colaterale. Uneori, pot apărea complicații acute, asociate de obicei cu ocluzia unei artere majore, prin tromboză și/sau embolie (1,2).

EPIDEMIOLOGIE

Arteriopatia obliterantă a membrilor inferioare (AOMI) cuprinde ateroscleroza aortei și a arterelor extremităților inferioare. Mulți pacienți cu AOMI sunt asimptomatici, în timp ce alții prezintă claudicație intermitentă (CI) sau ischemie critică a membrilor inferioare (ICMI) (3). AOMI este o afecțiune invalidantă, cu prevalență în creștere, dar și un in-

Adresa de corespondență:

Șef. Lucr. Dr. Șorodoc Victorița, Clinica Medicină Internă II, Bd. Independenței, nr. 1, Iași

E-mail: vivisorodoc@yahoo.com

dicator indirect al stării arteriale coronare sau cerebrale. AOMI afectează anual de la 8 până la 10 milioane de oameni din SUA și mai mult de 200 de milioane de oameni din întreaga lume (3,4). Pacienții cu AOMI au de la 3 până la de 6 ori mai mare riscul de deces în urma unui eveniment cardiovascular în termen de 10 de ani, comparativ cu pacienții fără AOMI (5). Epidemiologia AOMI a fost investigată în mai multe țări, inclusiv în Europa.

Într-un studiu recent, efectuat în Suedia pe o populație cu vârste între 60-90 ani, prevalența AOMI a fost 18%, iar a CI de 7%. În mod clasic, doar o treime din populația cu AOMI este simptomatică. Prevalența ICMI este mult mai mică – 0,4% la subiecții peste 60 ani în studiul suedez. Incidența anuală estimată a ICMI variază între 500-1.000 de cazuri noi/1 milion de indivizi, cu o incidență mai mare la pacienții diabetici (2). Frecvența AOMI este strâns legată de vârsta subiecților: este neobișnuită înainte de 50 de ani și crește rapid la vârstele avansate.

Într-un studiu recent din Germania, prevalența AOMI simptomatică și asimptomatică a fost de 3% la bărbații cu vârsta 45-49 ani, dar a crescut până la 18,2% la pacienții cu vârsta 70-75 ani, în timp ce la femeile prevalența a fost de 2,7%, respectiv de 10,8%. În Germania, aproximativ 1,8 milioane de cetățeni suferă de AOMI simptomatică și anual între 50.000 și 80.000 de pacienți dezvoltă CI. Ratele prevalențelor la femeile și la bărbați sunt variate. Există totuși unele date care sugerează că ratele prevalenței s-ar echilibra între sexe, odată cu înaintarea în vârstă (2,6,7). ICMI determină un prognostic nefavorabil: la 6 luni, aproximativ 40% dintre pacienții vor fi supuși amputației membrului afectat și aproximativ 20% vor deceda în termen de 1 an de la prezentare. Pacienți cu AOMI sunt subdiagnosticați și subtratați (3).

FACTORII DE RISC

Factorii de risc pentru AOMI sunt specifici pentru etiologia bolilor cu etiologie aterosclerotică și includ factorii de risc tradiționali: fumatul, dislipidemia, diabetul zaharat și hipertensiunea arterială. Fumatul și diabetul zaharat sunt cei mai puternici predictorii de progresie a AOMI. La pacienții fumători sunt afectate predominant arterele proximale, în special aorta și arterele iliace, iar diabetul cauzează afectarea predominant distală, inclusiv a arterelor gambelor și a picioarelor. Aproximativ 50-92% dintre pacienții cu AOMI suferă de hipertensiune arterială, iar prevalența dislipidemiei la acești bolnavi ajunge la 77%. Cu toate acestea, există

unele determinări arteriale periferice, unde nu există o corelație clară între acești factori de risc și dezvoltarea bolii. În plus, anumiți factori de risc specifici pot fi mai importanți pentru dezvoltarea bolii cu anumite localizări, dar sunt necesare mai multe studii comparative. Asocierea AOMI cu alți factori de risc implicați în apariția BCR, cum ar fi obezitatea și consumul de alcool a fost insuficient stabilită (2,3,8-12).

S-a demonstrat că anemia este o afecțiune frecventă la pacienții cu boli cardiovasculare, în special la pacienții cu ICMI, care suferă de inflamații cronice cauzate de ulceratii și gangrenă. „Al 5-lea factor de risc cardiovascular” – anemia, care poate fi carentială, aplastică, și, în special, anemia acută, au fost predictorii semnificative de amputații la pacienții cu AOMI și mortalitate pe termen scurt și lung (13). Studii recente au arătat că persoanele cu boală cronică de rinichi (BCR) sunt la un risc mai mare de a dezvolta AOMI comparativ cu indivizii din populația generală care au funcție renală normală. Există o asociere semnificativă și importantă a BCR cu mortalitatea intraspitalicească și pe termen lung, morbiditate, rata de amputare și complicații la pacienții cu AOMI (14,15).

BIOMARKERI NOI

În ultimii ani, un interes deosebit s-a acordat unor noi biomarkeri (Fig. 1) hemostatici, reologici și inflamatori, cum ar fi BNP, NT-proBNP, fibrinogenul plasmatic, D-dimeri, proteina C reactivă, TNF- α , IL-6,8,10,18, pentraxina 3, homocisteină, P-, E-selectine, neopterin, galectina-3, ect., iar câteva studii au demonstrat asocierea lor independentă, atât cu prevalența, cât și cu incidența AOMI, însă nu este încă bine stabilit dacă această asociere reprezintă în primul rând o cauză sau este efectul bolii. Familia pentraxinei, care include proteina C reactivă de înaltă sensibilitate (hs-CRP), amiloidul seric P și Pentraxina 3 (PTX3), are un rol-cheie în reacțiile inflamatorii, cum ar fi ateroscleroza și bolile cardiovasculare. Nivelul PTX3 este asociat cu severitatea AOMI și poate reflecta statusul inflamator al vascularizației mai direct decât hs-CRP. IGB este un parametru de încredere pentru a estima severitatea AOMI, dar în unele cazuri, cu calcificare medie, valorile IGB nu sunt fiabile și în aceste situații PTX3 ajută în detectarea severității AOMI (6,16,17). Sensibilitatea ridicată a hs-CRP a fost asociată cu severitatea AOMI și corelată cu prognostic nefavorabil pe termen lung, predominant legată de evenimente cardiovasculare (18). Neopterinul este un biomarker de activare a macrofagelor,

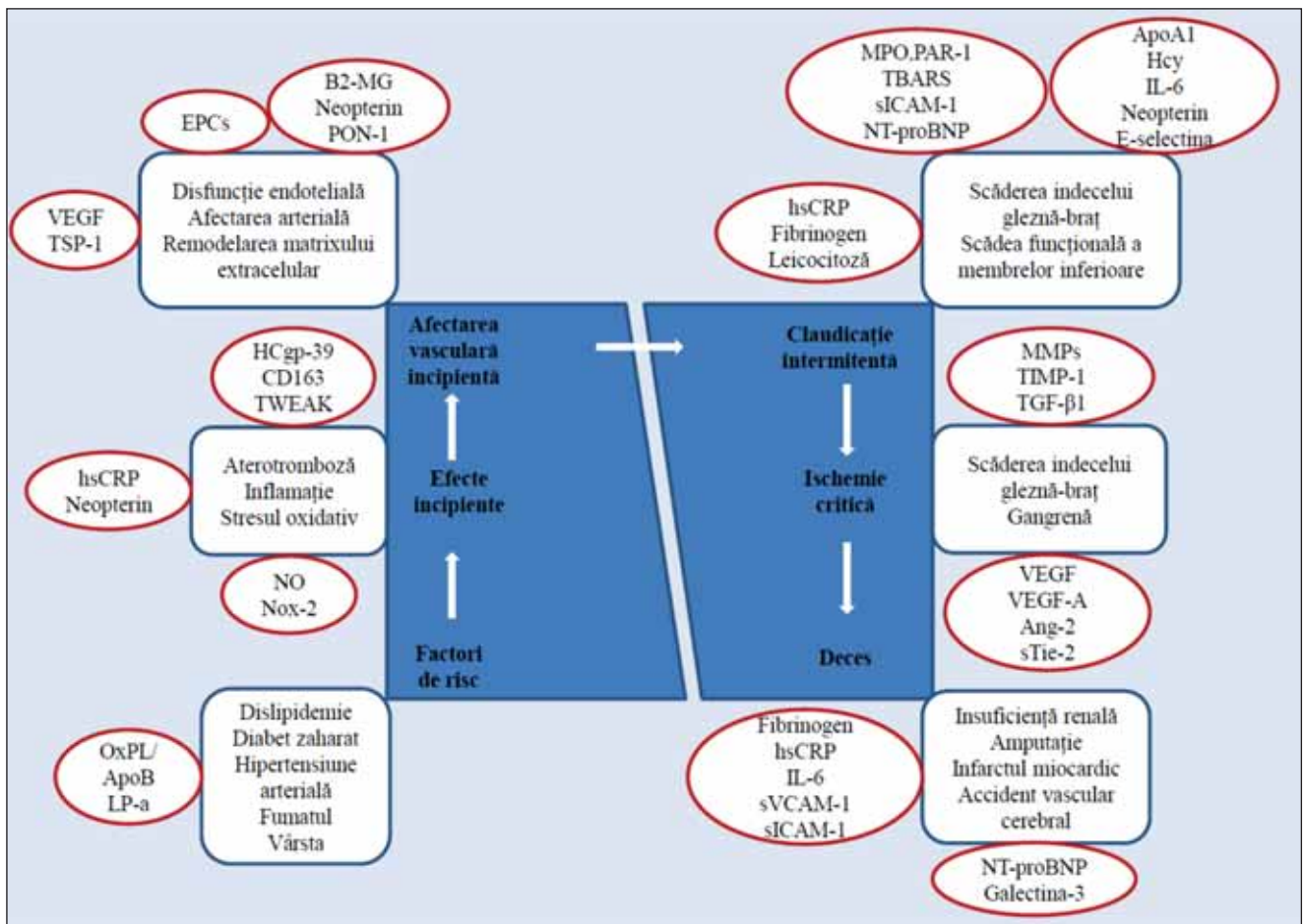


FIGURA 1. Biomarkeri în AOMI – adaptat după Krishna S., et. al, 2015 (6).

Ang-2, Angiopoetina-2; ApoA1, Apolipoproteina A1; B2M, β -2-microglobulina; CEP, celule endoteliale progenitoare; HCgp, Glicoproteina; Hcn, Homocisteina; hsCRP, proteina C-reaktivă de înaltă sensibilitate; IL, Interleukine; Lp-a, Lipoproteina-1; MMP, Matrix-metaloproteinaza; MPO, Myeloperoxidaza; NO, Oxid nitric; NOX, NADPH Oxidaza; NT-pro-BNP, Peptid natriuretic de tip B N-terminal; OxPL/ApoB, Fosfolipide oxidative/Lipoproteine care conțin ApoB100; RAP, Receptor de activare a proteazelor; PON, Paraoxonaza; sICAM-1, Molecula solubilă de adeziune intracelulară-1; sTie-2, Tirozin-kinaza solubilă-2; sVCAM-1, Molecula solubilă de adeziune vasculară celulară; TBARS, Substanțe reactive cu acid tiobarbituric; TGF, factorului de creștere transformant; TWEAK, Factor de necroză tumorală care induce apoptoza; TSP, Trombospondina; TIMP, inhibitor tisular al metaloproteinazei matriciale; VEGF, Factor endotelial de creștere vasculară.

care a prezentat niveluri plasmatice ridicate în bolile aterosclerotice incluzând boala coronariană și AOMI.

Nivelul plasmatic crescut al Neopterinului poate fi considerat un predictor de risc independent pentru prognosticul nefavorabil și deces în decurs de 1 an la pacienții cu ICMI (19,20). P-selectina este considerată un marker al activării plachetare și E-selectina este utilizată ca marker al disfuncției endoteliale. Nivelurile serice crescute ale selectinelor sunt mai mari și mai semnificative la pacienții cu AOMI decât în grupurile de control în cadrul studiilor comunicate. Pacienții cu PAD asimptomatici au un profil definit de markeri proinflamatorii cu niveluri semnificativ mai mari de E-selectin, interleukina-6 și metaloproteinaze matriciale-2 și 9. In-

terleukine 1, 6, 10, 18 și factorul de necroză tumorală α (TNF- α) sunt markeri de activare imunologică a leucocitelor și macrofagelor și valorile lor serice crescute sunt asociate cu severitatea AOMI (6,19). Galectina-3 este o proteină solubilă – lectina, legată de β -galactozidă, care este implicată în ateroscleroză, tromboza reprezentând și un biomarker pentru insuficiența cardiacă.

Un studiu de cinci ani de urmărire a pacienților cu AOMI a raportat că Galectina-3 a fost asociată semnificativ și în mod independent cu un risc crescut de mortalitate cardiovasculară și poate fi utilizată ca un marker de prognostic (21). În prezent, factorii genetici cât și alți biomarkeri noi, sunt în curs de evaluare (2,6,17,18,19,22,23).

TRATAMENT

Tratamentul conservator la pacienții cu AOMI are ca scop ameliorarea simptomelor, creșterea distanței de mers și confortul pacienților. În prezent, se utilizează 2 strategii neinvazive complementare pentru creșterea distanței de mers: terapia prin exercițiu fizic și farmacoterapia (1,2).

La pacienții cu AOMI, terapia prin antrenament fizic s-a dovedit eficientă pentru creșterea toleranței la efort. Activitatea fizică adecvată la pacienții cu AOMI a arătat rezultate bune care au indicat scăderea semnificativă statistic a colesterolului, trigliceridelor și a glicemiei, la fel și a numărului de intervenții chirurgicale. Programele de exerciții fizice la domiciliu s-au dovedit a fi eficiente în îmbunătățirea rezultatelor obținute în timpul testelor pe bandă rulantă (treadmill test) și teste de mers timp de 6 minute, iar aderarea la exercițiu a fost bună la programe, desfășurate pe parcursul a variate perioade de timp de la 3 luni la 2 ani (1,2,3,24-26).

Există câteva metode de tratament farmacologic, demonstrate că favorizează creșterea distanței de mers la pacienții cu CI. Cu toate acestea, nu există dovezi clare care să susțină acest efect benefic sau dovezile sunt insuficiente. În ceea ce privește ameliorarea distanței de mers parcursă, beneficiile, dacă există, sunt în general ușoare spre moderate, cu un interval larg de confidență. În plus, mecanismele de acțiune ale acestor terapii sunt variate și deseori, neclare. Medicamentele cu cele mai bune dovezi de eficiență sunt prezentate în Tabelul 1. Pe lângă dovezile care atestă că statinele ameliorează prognosticul cardiovascular al pacienților cu AOMI, câteva studii au raportat efecte preliminare pozitive ale tratamentului cu statine pe CI (2,3,8,27). Deși nu se cunoaște dacă medicația antihipertensivă limitează progresia AOMI, în plus existând temeri legate de riscul de scădere a presiunii de perfuzie la nivelul unor artere periferice deja stenozate, totuși controlul tensiunii arteriale este important pentru reducerea riscului cardiovascular global. Utilizarea de beta-blocante la

pacienții cu AOMI rămâne controversată, deoarece acești agenți scad debitul cardiac și regularizează efectele alfa-adrenergice, precum și consecințele hemodinamice periferice presupuse a conduce la agravarea simptomelor de CI (1,2,28). Un studiu prospectiv efectuat pe 903 pacienți pledează pentru efectul benefic suplimentar al asocierii la terapia medicamentoasă „clasică“ a tratamentului cu prostaglandine intravenos (29).

EVOLUȚIE ȘI PROGNOSTIC

Studiile recente arată că pacienții cu AOMI au evoluție staționară în până la 70% dintre cazuri, corelată cu schimbarea stilului de viață, renunțarea la fumat și monitorizarea factorilor de risc cardiovasculari (diabetul zaharat, sedentarism, etc.). Restul de 30% au un prognostic nefavorabil manifestat prin agravarea simptomatologiei, 1-2% progresând către ischemie critică a membrilor inferioare în 5 ani. Pacienții cunoscuți cu AOMI au mortalitatea la 10 ani de până la 5 ori mai mare comparativ cu bolnavii fără arteriopatie (1,2,7,10,12,24,25,27).

CONCLUZII

Prognosticul în AOMI poate fi ameliorat prin elaborarea unui algoritm de diagnostic precoce, identificarea factorilor determinanți ai evoluției și orientarea conduitei farmacologice optime pentru AOMI, aplicată inclusiv în stadiile subclinice. Biomarkerii noi aduc clinicianului un aport în stabilirea diagnosticului precoce al AOMI. Pentru evoluție favorabilă în tratamentul AOMI este nevoie de respectarea celor 3 etape (modificarea stilului de viață, controlul factorilor de risc, tratamentul farmacologic/intervențional) aplicate secvențial sau integrat. Metodele noi de tratament, bazate pe dezvoltarea circulației colaterale întârzie amputarea membrilor afectate și ameliorează prognosticul, necesitând însă confirmări suplimentare.

TABELUL 1. Recomandări generale în tratamentul AOMI.

| Medicamente | Ghidul Societății Europene de Cardiologie 2011 | Ghidul Societății Științifice Rusești al Cardiologilor 2013 | Ghidul Societății Americane de Inimă/Colegiului American al Cardiologilor 2016 |
|---------------------|--|---|--|
| Statine | IC | IB | IA |
| Antiagregante | IC | IA | IA |
| Anticoagulante | III | III | III |
| Cilostazol | - | IA | IA |
| Pentoxifilină | - | IIB | III |
| Sulodexid | - | IIA | - |
| Prostaglandine | - | IIB | - |
| Vitamine grupului B | - | IIB | III |

BIBLIOGRAFIE

1. **Gerhard-Herman M., Gornik H., Barrett C., et al.** 2016 AHA/ACC Guideline on the Management of Patients With Lower Extremity Peripheral Artery Disease: Executive Summary. *Circulation*, 2016. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000470.
2. **Tendera M., Aboyans V., Bartelink M., et al.** ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries. The Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 2011; 32:2851-2906.
3. **Foley T.R., Waldo S.W., Armstrong E.J.** Medical Therapy in Peripheral Artery Disease and Critical Limb Ischemia. *Curr Treat Options Cardio Med*, 2016;18:42.
4. **Chaudru S., Müllenheim P., Faucheur A., et al.** Training to Perform Ankle-Brachial Index: Systematic Review and Perspectives to Improve Teaching and Learning. *Eur J of Vas Endovasc Surg*, 2015, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejvs.2015.09.005>
5. **Pande R., Perlstein T., Beckman J., et al.** Secondary prevention and mortality in peripheral artery disease: National Health and Nutrition Examination Study, 1999 to 2004. *Circulation*, 2011; 124(1):17–23.
6. **Krishna S., Moxon J., Golledge J.** A Review of the Pathophysiology and Potential Biomarkers for Peripheral Artery Disease. *Int J Mol Sci*, 2015, 16, 11294–11322.
7. **Kroger K., Stang A., Kondratieva J., et al.** Prevalence of peripheral arterial disease – results of the Heinz Nixdorf recall study. *Eur J Epidemiol*, 2006; 21:279–285.
8. **Bonaca M., Creager M.** Pharmacological Treatment and Current Management of Peripheral Artery Disease. *Circ Res*, 2015; 116:1579-1598.
9. **Cheung C., Lam K., Cheung B.** Diabetes is associated with increased risks of low lean mass and slow gait speed when peripheral artery disease is present. *Journal of Diabetes and Its Complications* (2015), DOI:10.1016/j.jdiacomp.2015.11.015.
10. **Thiruvoipati T., Kielhorn C., Armstrong E.** Peripheral artery disease in patients with diabetes: Epidemiology, mechanisms, and outcomes. *World J Diabetes*, 2015; 6(7): 961-969.
11. **Chen Q., Shi Y., Wang Y., et al.** Patterns of Disease Distribution of Lower Extremity Peripheral Arterial Disease. *Angiology*, 2015, Vol. 66(3) 211-218.
12. **Joosten M., Pai J., Bertoia M., et al.** Associations between conventional cardiovascular risk factors and risk of peripheral artery disease in men. *JAMA*, 2012; 308(16):1660–7.
13. **Lüders F., Engelbertz C., Meyborg M., et al.** Acute and chronic anemia and short- and long-term outcome of patients with peripheral arterial disease and critical limb ischemia. *Eur J Intern Med*, 2016, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejim.2016.03.002>.
14. **Lüders F., Bunzemeier H., Engelbertz C., et al.** CKD and Acute and Long-Term Outcome of Patients with Peripheral Artery Disease and Critical Limb Ischemia. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2015. DOI: 10.2215/CJN.05600515.
15. **Garimella P., Hirsch A.** Peripheral Artery Disease and Chronic Kidney Disease: Clinical Synergy to Improve Outcomes. *Advances in Chronic Kidney Disease*, 2014: Vol 21, No 6: 460-471.
16. **Igari K., Kudo T., Toyofuku T., et al.** Relationship of Inflammatory Biomarkers with Severity of Peripheral Arterial Disease. *Int J Vasc Med*, 2016; 2016: 6015701. DOI: 10.1155/2016/6015701.
17. **Vrsalović M., Vučur K., Car B., et al.** C-reactive protein, renal function, and cardiovascular outcome in patients with symptomatic peripheral artery disease and preserved left ventricular systolic function. *Croat Med J*, 2015;56:351-6.
18. **Stone P., Yacoub M.** Inflammatory biomarkers in peripheral arterial disease. *Seminars in vascular surgery*, 2014. (27): 148-151.
19. **Signorelli S., Anzaldi M., Libra M., et al.** Plasma Levels of Inflammatory Biomarkers in Peripheral Arterial Disease: Results of a Cohort Study. *Angiology*, 2016. 1-5. DOI: 10.1177/0003319716633339.
20. **Signorelli S., Anzaldi M., Fiore V., et al.** Neopterin: a potential marker in chronic peripheral arterial disease. *Mol Med Rep*, 2013; 7(6):1855-8. DOI: 10.3892/mmr.2013.1407.
21. **Madrigal-Matute J., Lindholt J., Fernandez-Garcia C., et al.** Galectin-3, a biomarker linking oxidative stress and inflammation with the clinical outcomes of patients with atherothrombosis. *J Am Heart Assoc*, 2014, 3(4). DOI: 10.1161/JAHA.114.000785.
22. **Stone P., Thompson S., Williams D., et al.** Biochemical markers in patients with open reconstructions with peripheral arterial disease. *Vascular*, 2015; 0(0) 1–8. DOI: 10.1177/1708538115611302.
23. **Otaki Y., Takahashi H., Watanabe T., et al.** Heart-type fatty acid binding protein and high-sensitivity troponin T are myocardial damage markers that could predict adverse clinical outcomes in patients with peripheral artery disease. *BBA Clinical*, 2015 (4), 35–41.
24. **Lyu X., Li S., Peng S., et al.** Intensive walking exercise for lower extremity peripheral arterial disease: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Diabetes*, 2016; (8) 363–377.
25. **Baltic A., Baljic R., Radjo I., et al.** Health Effects of the Programmed Physical Activities on Lipid Profile in Peripheral Arterial Disease of the Lower Extremities. *Med Arh*, 2015; 69(5): 311-314.
26. **Hiatt W., Rogers K., Brass E.** The Treadmill Is a Better Functional Test Than the 6-Minute Walk Test in Therapeutic Trials of Patients With Peripheral Artery Disease. *Circulation*, 2014;130:69-78.
27. **Suzuki J., Shimamura M., Suda H., et al.** Current therapies and investigational drugs for peripheral arterial disease. *Hypertension Research*, 2015, 1–9. DOI:10.1038/hr.2015.134.
28. **Miyata M.** Reconsideration of Beta-blocker Therapy in Patients with Peripheral Artery Disease. *J Atheroscler Thromb*, 2015; 22 (5): 445-446.
29. **Tesloianu D., Spiridon M., Sorodoc L., et al.** Chronic peripheral arterial disease – a “Cinderella” of Cardiology. *Romanian Medical Journal*, 2013. LX (1): 11-17.