

TERAPIA ANTI-AGGREGANTE ED ANTI-COAGULANTE NEL PAZIENTE CON PIEDE DIABETICO

1° CORSO NAZIONALE DI AGGIORNAMENTO

Associazione Medici Endocrinologi

I PER [CORSI] AME

ROMA
9 _ 11
NOVEMBRE
2012

*Dott. Vincenzo Stoico
Azienda Integrata Ospedaliera-Universitaria di Verona
Divisione di Endocrinologia e Malattie del Metabolismo
Sezione per la cura del Piede Diabetico*



- Pz affetti da diabete sono circa il 6% della popolazione, ma utilizzano **circa il 15%** della risorsa sanitaria globale.
- Fino al **15%** dei diabetici nell'arco della loro vita sviluppa complicanze al piede.
- Il **40-70%** di tutte le amputazioni delle estremità inferiori è correlata al diabete.
- L' **85%** delle amputazioni legate al diabete è conseguenza di ulcere al piede.

Documento di Consenso Internazionale sul Piede Diabetico

Traduzione Italiana

di "International Consensus on the Diabetic Foot & Practical Guidelines
on the management and prevention of the diabetic foot" (2007)
by the International Working Group on the Diabetic Foot

Gruppo di Studio Intersocietario Piede Diabetico SID-AMD



Terza Edizione Italiana - 2010

PIEDE DIABETICO

Sindrome clinica caratteristica del diabete la cui gravità è stabilita da un grading che va da alterazioni morfostrutturali all'ulcerazione o alla necrosi senza o con infezione e/o distruzione dei tessuti profondi, associate ad anomalie neurologiche e a vari stadi di vasculopatia periferica degli arti inferiori

Documento di Consenso Internazionale sul Piede Diabetico

Traduzione Italiana

di "International Consensus on the Diabetic Foot & Practical Guidelines
on the management and prevention of the diabetic foot" (2007)
by the International Working Group on the Diabetic Foot

Gruppo di Studio Intersocietario Piede Diabetico SID-AMD



Terza Edizione Italiana - 2010

Piede Diabetico Ulcerato e Mortalità

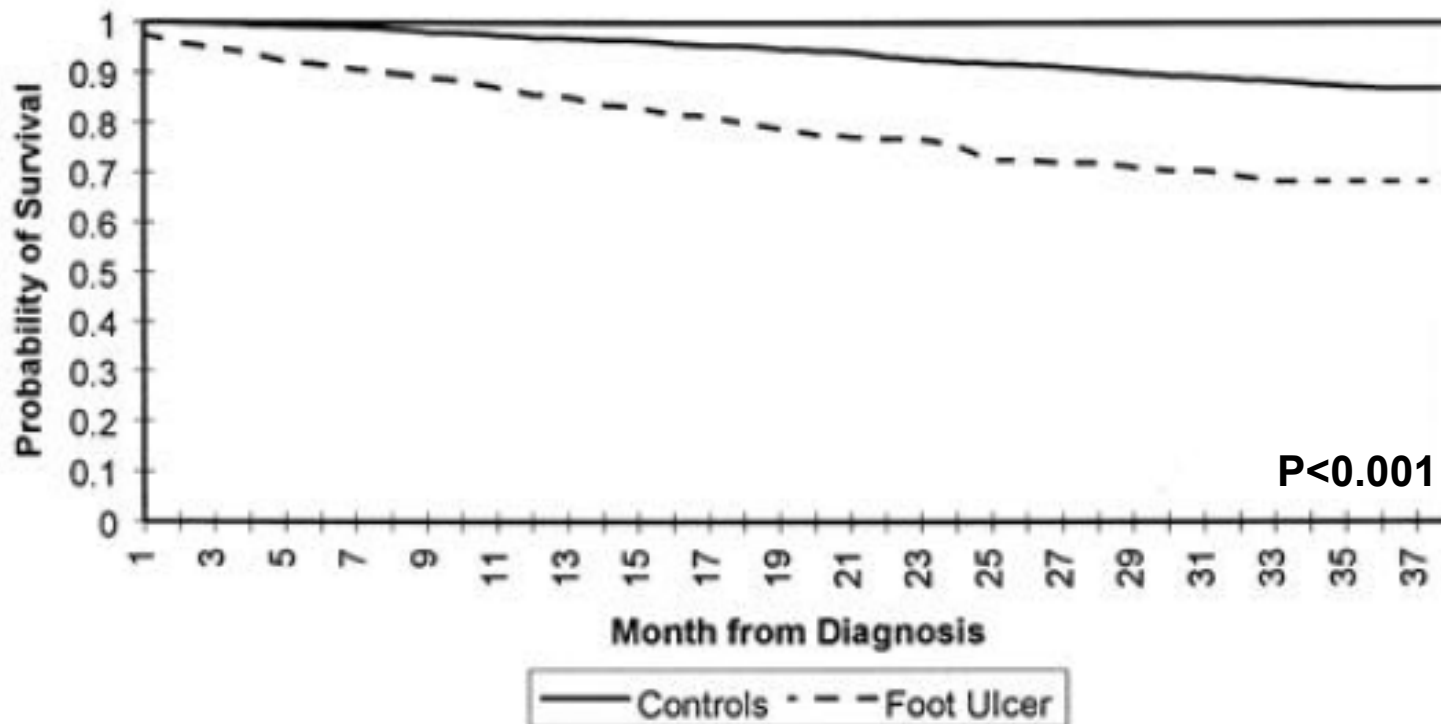
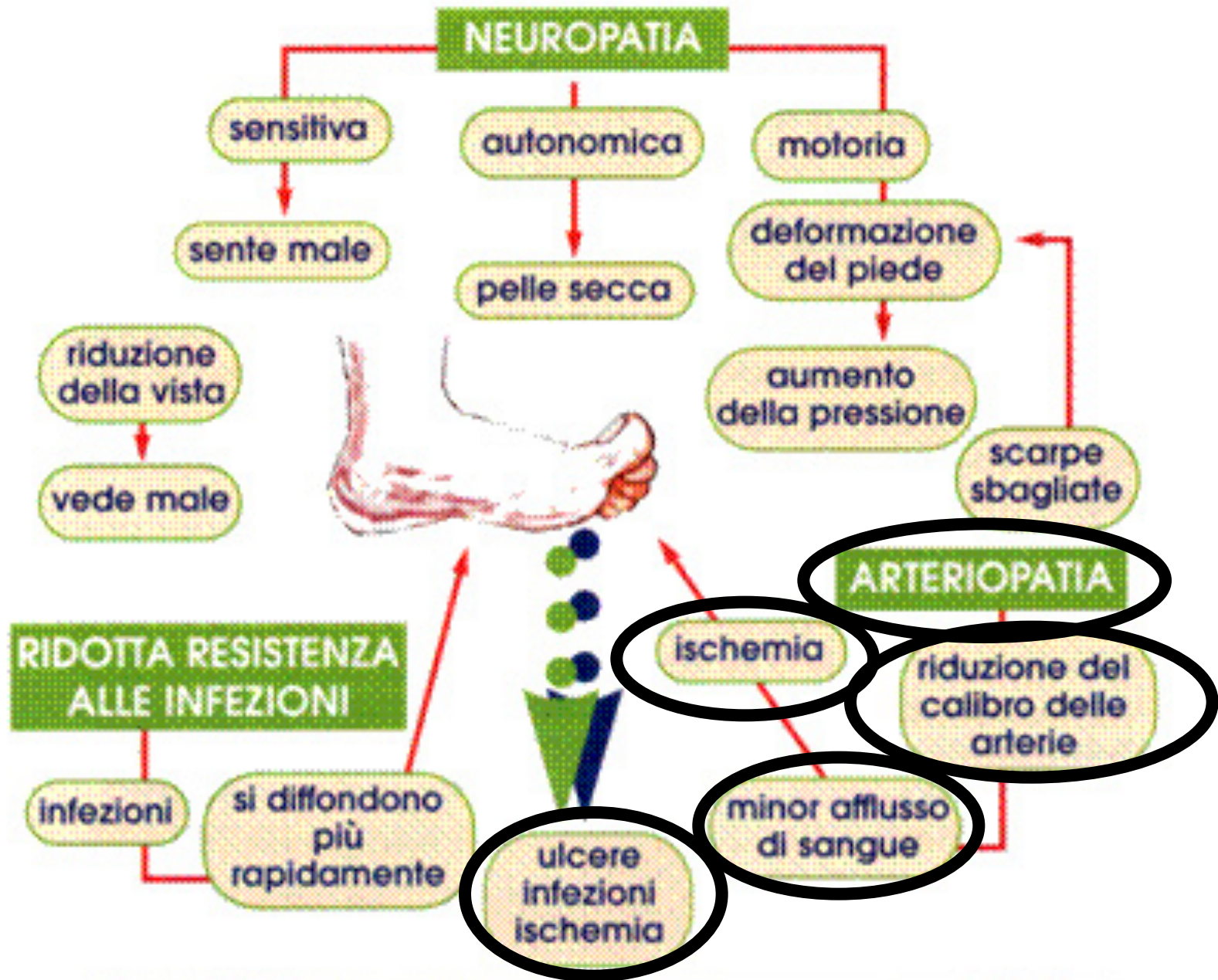


Figure 1—Actuarial survival from the time of diagnosis for foot ulcer patients and matched control patients from the cohort of patients with diabetes.

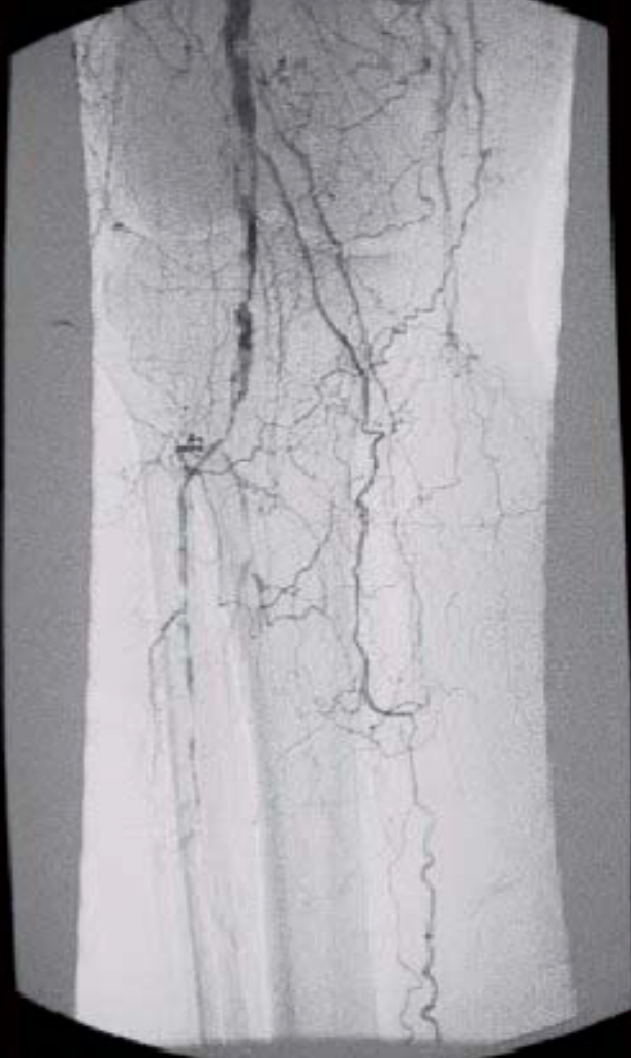


LE CAUSE DEL PIEDE DIABETICO

A) Malattia aterosclerotica	Arteriopatia obliterante Arteriopatia diabetica Embolia arteriosa
B) Malattie non aterosclerotiche	
Forme infettive	Arteriti infettive
Forme infiammatorie	
Dei grandi vasi	Horton Takayasu
Dei medi vasi	Panarterite nodosa Tromboangioite obliterante
Dei piccoli vasi	Wegener Churg-Strauss Poliangioite microscopica Vasculite leucocitoclastica crioglobulinemica Schönlein-Henoch
Forme vasomotorie	
Da alterata vasomotricità	Raynaud Livedo reticularis Acrocianosi Ergotismo Eritromelalgia
Da freddo	Assideramento Eritema pernio
Forme di incerta classificazione	Sclerosi della media

PIEDE ISCHEMICO

ARTERIOPATIA DIABETICA

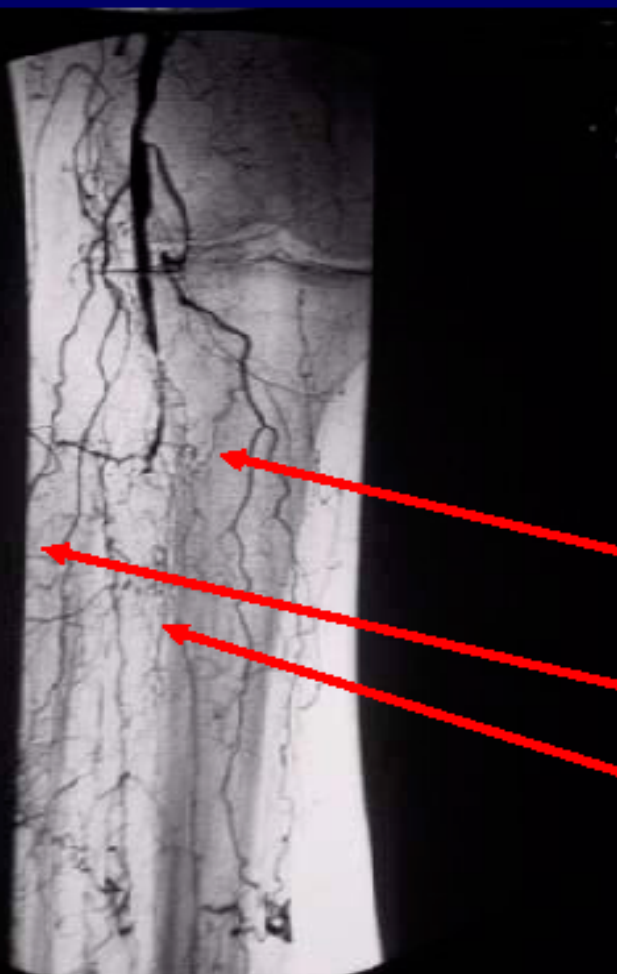


PREVALGONO
LE **OCCLUSIONI**
RISPETTO
ALLE **STENOSI**

Kansal NK, Handman A in
Veves A, Giurini JM, LoGerfo FW:
The diabetic foot,
HUMANA PRESS, New Jersey, 2002

PIEDE ISCHEMICO

PIEDE ISCHEMICO: OSTRUZIONI



**COINVOLGONO
PREFERENZIALMENTE
LE ARTERIE
SOTTOPOPLITEE:
TIBIALE ANTERIORE
E POSTERIORE,
INTEROSSEA**

PIEDE ISCHEMICO

**SONO
DI SOLITO
MULTISEGMENTALI
CALCIFICHE**



© L
© CAU
© LAO
R 4/19
FPA 17/18
NASCH 2
TIME 10.36s

MICROCIRCOLO

Il microcircolo è un sistema funzionale nell' albero arterioso nutritivo dell' arto inferiore che comprende i capillari con le arteriole precapillari, le venule postcapillari e gli shunts arterovenosi

Il microcircolo del diabetico non è occluso.

Il ruolo del microcircolo nell' ischemia critica è ben consolidato, quando la pressione di perfusione scende sotto 30 mmHg, il microcircolo si vasodilata e non è più in grado di rispondere alle diverse sollecitazioni (la stessa alterazione si verifica in presenza di neuropatia autonoma).

Arteriopatia steno-ostruttiva clinica

Classificazione di Fontaine	Manifestazione clinica
Stadio I	asintomatico
Stadio II a	Claudicatio
Stadio II b	Claudicatio <200metri
Stadio III (ischemia critica)	<u>dolore a riposo</u>  A photograph of a human foot showing signs of rest pain, including discoloration and swelling.
Stadio IV (ischemia critica)	<u>lesione trofica</u>  A photograph of a human foot showing a trophic lesion, characterized by a large, dark, necrotic ulcer on the heel.

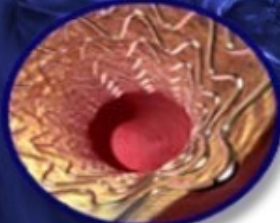


ISCHEMIA CRITICA CRONICA



Ischemia critica cronica

L'ischemia critica indica un rischio di amputazione di una parte maggiore dell'arto, se non si procede ad una rivascolarizzazione. La definizione e le linee guida per il trattamento dell'ischemia acuta sono al di fuori del campo di applicazione del presente documento. L'ischemia critica cronica è attualmente definita da uno dei due seguenti criteri: persistente dolore ischemico a riposo che necessita di terapia analgesica regolare per più di due settimane; ulcerazione o gangrena del piede o delle dita, entrambe associate ad una pressione sistolica alla caviglia <50 mmHg o a un dito del piede <30-50 mmHg. Tali criteri sono basati sul presupposto che non vi siano differenze tra le persone con o senza diabete, sofferenti di ischemia critica. Tuttavia, studi su pazienti diabetici con ulcere al piede suggeriscono che questi cut-off di pressione sono troppo bassi o inesatti, come descritto di seguito.



Farmacoterapia dell'ischemia critica degli arti inferiori (CLI)

European Heart Journal Advance Access published August 26, 2011



European Heart Journal
doi:10.1093/eurheartj/ehr211

ESC GUIDELINES

ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases

Trans Atlantic Inter-Society Consensus (TASC) 2007



CHIRURGIA TRADIZIONALE



ANGIOPLASTICA



TERAPIA MEDICA nei pazienti non rivascularizzabili

ASA o Ticlopidina

effetto benefico sulla pervietà del bypass periferico

Dorffler-Melly, Prins MH. Antiplatelet agents for preventing thrombosis after peripheral arterial bypass surgery. Cochrane Database Syst Rev 2003; (3)



22%

Nella ischemia critica, riocclusione dei graft periferici

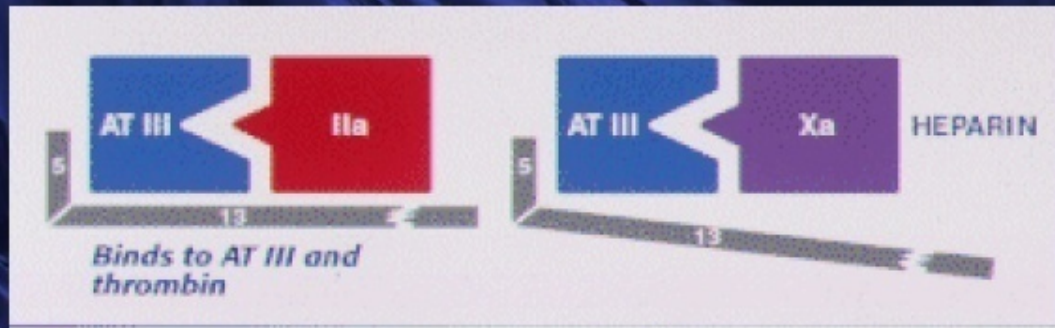
METANALISI ANTITHROMBOTIC TRIALISTS' COLLABORATION - 2002

TAO

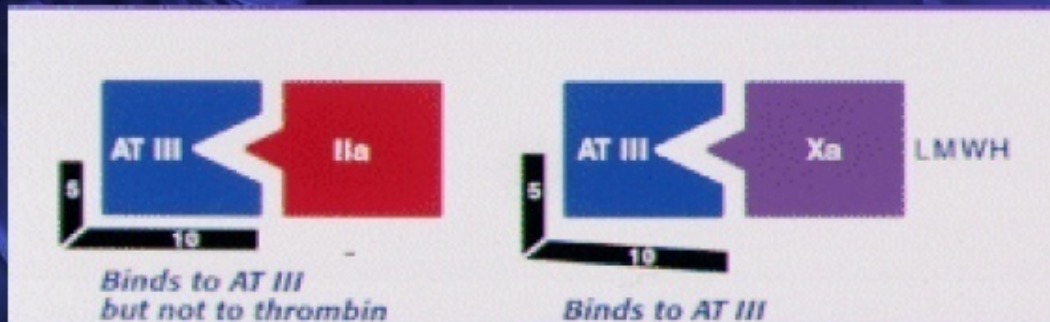
- Nell'embolectomia al fine di prevenire ulteriori recidive
- Dopo bypass periferici in associazione alla terapia antiaggregante in caso di alto rischio di trombosi protesica o di perdita d'arto

Linee Guida American College of Chest Physicians Consensus 2004

UF Heparin - LMWH



Assenti trial dimostranti efficacia dell'eparina non frazionata



Riduzione del dolore a riposo e miglioramento delle ulcere trofiche resistenti ad altri trattamenti convenzionali

Jorneskog G, Brismar K, Fagrell B. Low molecular weight heparin seems to improve local capillary circulation and healing of chronic foot ulcers in diabetic patients. Vasa 1993; 22: 137-42.

Kretschmer G, Herbst F, Prager M, et al. A decade of oral anticoagulant treatment to maintain autologous vein grafts for femoropopliteal atherosclerosis. Arch Surg 1992; 127: 1112-5.

Terapia medica critical limb ischemia

- Trial precedenti con prostanoidi hanno suggerito un miglioramento della guarigione delle ulcere ischemiche e una riduzione delle amputazioni
- Recenti trial non sostengono il beneficio dei prostanoidi nel promuovere la sopravvivenza libera da amputazione
- Nella pratica clinica sembra essere di beneficio in circa il 40% dei pazienti non rivascolarizzabili

RACCOMANDAZIONE GRADO A
Linee Guida TASC II 2007

Non ci sono altre farmacoterapie raccomandate per il trattamento dell'ischemia critica

RACCOMANDAZIONE GRADO B
Linee Guida TASC II 2007



ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases

The management of patients with CLI is summarized in *Figure 4*.

Recommendations for the management of critical limb ischaemia

Recommendations	Class ^a	Level ^b	Ref ^c
For limb salvage, revascularization is indicated whenever technically feasible.	I	A	302, 331, 336
When technically feasible, endovascular therapy may be considered as the first-line option.	IIb	B	302, 331
If revascularization is impossible, prostanoids may be considered.	IIb	B	338, 339


^aClass of recommendation.



^bLevel of evidence.

^cReferences.

Prostaglandina (PGE1) e Prostaciclina (PGI2)

Meccanismo d'azione

 azione vasodilatatoria

  aggregazione piastrinica

  attivazione dei leucociti neutrofili e monociti

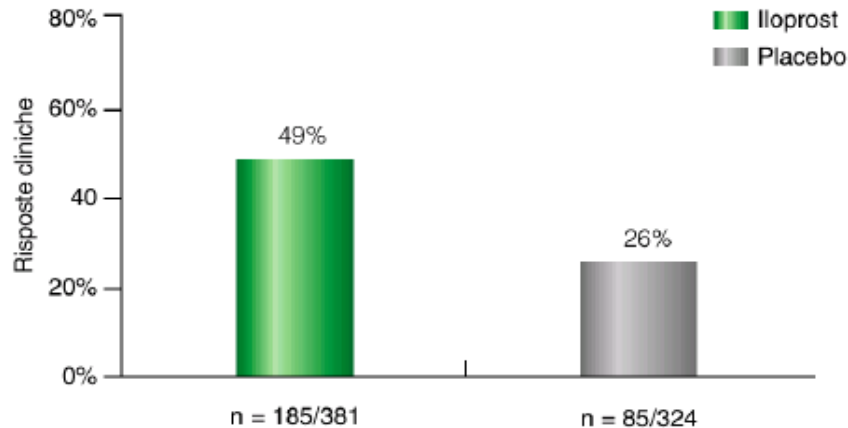
 blocca il rilascio di enzimi litici e radicali liberi

 azione anti-infiammatoria, antagonista della bradichinina

 stimola la crescita delle cellule epidermiali

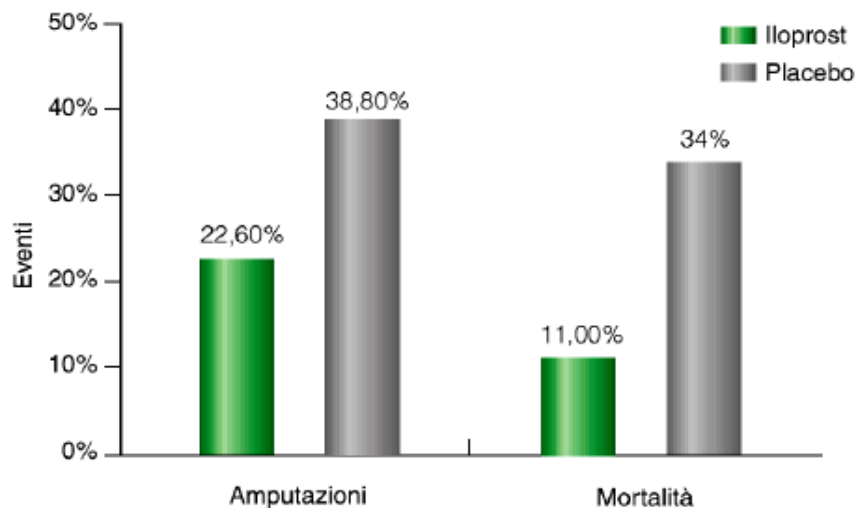
 incremento di T_cPO_2

Metanalisi risultati studi prospettici randomizzati iloprost vs placebo



705
pazienti con ischemia critica
(stadio III – IV Fontaine)

Iloprost 0,5- 2 ng/Kg/m²x 6h/die
per un periodo variabile da 2 – 4
settimane



Loosemore T, Chalmers T, Dormandy J.
A meta-analysis of randomized placebo
control trials in Fontaine stages III and
IV peripheral occlusive arterial disease.
Int Angiol 1994;13:133–142.

**EFFETTI ILOPROST (6 weeks) SULLA PROGNOSI DEL TRATTAMENTO
CHIRURGICO LOCALE E SULLA tcPO2 IN LESIONI ISCHEMICHE**
prospective, open, controlled, randomized study

Iloprost ev for 6 h/die (mean dose: 1.7 ng/kg/min)

↑
tcPO2

8.1 mmHg \pm 11.2; $p < 0.05$ nel gruppo iloprost
Nel gruppo di maggiore guarigione delle lesioni

Dopo tre settimane di infusione un incremento di
10mmHg di tcPO2 predittivo di guarigione

Vasa. 1995;24(1):62-71. [Prostacyclin (iloprost) as an adjuvant in local surgical therapy of stage IV arterial occlusive disease--is quantification of the therapeutic effect possible with tcPO2 measurements? [Breuer C](#), [Abri O](#).

ALPROSTADIL: indicazioni

Ischemia critica quando non è indicato intervento chirurgico o angioplastica

Morbo di Burger (tromboangiite obliterante) in stadio avanzato quando non è indicato intervento chirurgico o angioplastica

ALPROSTADIL: modalità di somministrazione

➔ 40mcg in infusione ev di 2 ore per 28gg

ILOPROST: indicazioni

Ischemia critica quando non è indicato intervento chirurgico o angioplastica

**Fenomeno di Raynaud
da sclerodermia**

Morbo di Burger (tromboangioite obliterante) in stadio avanzato quando non è indicato intervento chirurgico o angioplastica

ILOPROST: modalità di somministrazione

Ischemia critica

- ➔ **Infusione con pompa peristaltica:**
0,5- 2 ng/Kg/m' x 6h/die per 28gg
0,5- 2 ng/Kg/m' x 12h/die per 12-14gg
- ➔ **Somministrazione con deflussore low dose e short-term**
1,5 ng/Kg/m' x 16h/die per 7gg
- ➔ **Infusione con pompa siringa**

Fenomeno di Raynaud da sclerodermia

- ➔ 0,5- 2 ng/Kg/m' x 6h/die per 3-5gg
- ➔ 0,5- 2 ng/Kg/m' x 8h/die per 5gg
+ 1 fl ogni 4-6 settimane
- ➔ 0,5- 2 ng/Kg/m' x 6h/die per 5gg ogni
3 mesi

ILOPROST: Effetti collaterali

- ➔ Flushing, cefalea, nausea e vomito
- ➔ Ipotensione, dolori addominali crampiformi, diarrea, sudorazione, astenia, sensazione di calore
- ➔ Dolori crampiformi ai polpacci, artralgie, parestesie, senso di stanchezza, ipertermie, febbre, senso di freddo, stato confusionale, agitazione, apatia, ipertensione arteriosa, tachicardia, aritmia

Adverse effects occurred in 19.4% (PGE1) and 30.6% (Iloprost) of patients

Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. 2004 Jun;70(6):503-9. *Microcirculation and tolerability following i.v. infusion of PGE1 and iloprost: a randomized cross-over study in patients with critical limb ischemia.* [Schellong S](#), [Altmann E](#), [Rogatti W](#).

ILOPROST: Controindicazioni

- **Scompenso cardiaco congestizio acuto o cronico**
- **Infarto miocardico negli ultimi sei mesi**
- **Ipotensione severa**
- **Ipertensione arteriosa grave**
- **BPCO grave**
- **Emorragie in atto o condizioni di aumentato rischio emorragico (Ulcera gastrica, traumi)**
- **Epatopatie acute o croniche scompensate**
- **Particolare precauzione in pazienti con insufficienza renale (creatinina >1.5ml/dl)**

PROSPETTIVE FUTURE PER IL TRATTAMENTO DELLA CLI

- I fattori di crescita angiogenetici

Fattore di crescita endoteliale vascolare (VEGF)

Fattore di crescita dei fibroblasti basale (BFGF)

Trial preliminari di trasferimento genico

intramuscolare hanno utilizzato plasmidi di DNA

codificante per il phVEGF165 hanno dato risultati

contrastanti

Arteriopatia steno-ostruttiva clinica

Classificazione di Fontaine	Manifestazione clinica
Stadio I	asintomatico
Stadio II a	Claudicatio
Stadio II b	Claudicatio <200metri
Stadio III (ischemia critica)	dolore a riposo 
Stadio IV (ischemia critica)	lesione trofica 