

Indicazioni
pratiche per
una gestione
integrata
del paziente
con **malattia
venosa
cronica**



*ama
le tue
gambe*
La sostenibile leggerezza
del benessere

Con il patrocinio di



Con validazione
e supporto
scientifico di





Copyright © 2019 by EDRA S.p.A.
EDRA S.p.A.
Via G. Spadolini 7
20141 Milano, Italia
Tel. 02 88184.1
Fax 02 88184.302

I diritti di traduzione, di memorizzazione elettronica, di riproduzione e di adattamento totale o parziale con qualsiasi mezzo, compresi i microfilm e le copie fotostatiche, sono riservati per tutti i Paesi.

Chief Business & Content Officer: Ludovico Baldessin

Responsabile Editoriale: Susanna Garofalo

Supporto redazionale: Luigia Atorino

Stampa: Arti Grafiche Litoprint

Pubblicazione realizzata con il contributo non condizionante di Servier

Edizione riservata per i Sigg. Medici

Fuori commercio

La medicina è una scienza in perenne divenire. Nelle nozioni esposte in questo volume si riflette lo "stato dell'arte", come poteva essere delineato al momento della stesura in base ai dati desumibili dalla letteratura internazionale più autorevole. È soprattutto in materia di terapia che si determinano i mutamenti più rapidi: sia per l'avvento di farmaci e di procedimenti nuovi, sia per il modificarsi, in rapporto alle esperienze maturate, degli orientamenti sulle circostanze e sulle modalità d'impiego di quelli già in uso da tempo. Gli Autori, l'Editore e quanti altri hanno avuto una qualche parte nella stesura o nella pubblicazione del volume non possono essere ritenuti in ogni caso responsabili degli errori concettuali dipendenti dall'evolversi del pensiero clinico; e neppure di quelli materiali di stampa in cui possano essere incorsi, nonostante tutto l'impegno dedicato a evitarli. Il lettore che si appresti ad applicare qualcuna delle nozioni terapeutiche riportate deve dunque verificarne sempre l'attualità e l'esattezza, ricorrendo a fonti competenti e controllando direttamente sul riassunto delle caratteristiche del prodotto allegato ai singoli farmaci tutte le informazioni relative alle indicazioni cliniche, alle controindicazioni, agli effetti collaterali e specialmente alla posologia.

Finito di stampare nel mese di luglio 2019

Indicazioni pratiche per una gestione integrata del paziente con **malattia venosa cronica**



Con il patrocinio di



Con validazione
e supporto
scientifico di



Board scientifico

Prof. Leonardo ALUIGI

Presidente SIDV

Prof. Pier Luigi ANTIGNANI

Presidente della Fondazione Italiana Vascolare (FIV)

e Presidente Onorario della Società Italiana

di Diagnostica Vascolare (SIDV)

Dott. Ovidio BRIGNOLI

Vice Presidente della Società Italiana

di Medicina Generale (SIMG)

Dott. Daniele DANI

Consigliere Federfarma

Dott. Elia DIACO

Responsabile Regionale SIDV

Master II livello in Angiologia e Medicina Vascolare

Hanno contribuito

MEDICI

Dott. Giovanni ADAMO

Iscritto alla Società Italiana di Medicina Generale (SIMG)

Dott. Bruno ARTUSO

Specialista in Chirurgia presso l'ASP di Messina, esperto in ferite difficili e socio della Società Italiana di Diagnostica Vascolare (SIDV)

Dott.ssa Ilaria AZZONI

*Chirurgo vascolare presso l'Istituto clinico Sant'Anna, Brescia
la Casa di cura S. Clemente, Mantova
le Ancelle della carità, Cremona
e la Fondazione Aragona San Giovanni in Croce, Cremona*

Dott.ssa Tiziana Anna BARONCELLI

*Istituto per lo Studio, la Prevenzione
e la Rete Oncologica (I.S.P.R.O.), Firenze*

Dott. Fabio BUSATO

*Specialista in Geriatria, Master in medicina vascolare
UOC Angiologia Ospedale Castelfranco Veneto (TV)*

Dott. Fausto CAMPANA

*Specialista in Chirurgia d'Urgenza, Servizio Vascolare
Ospedali Privati, Forlì*

Dott. Mauro D'AMBROSI

Ecomed, Genzano (RM)

Dott. Paolo DE CAMPORA

UOC Cardiologia presso l'Ospedale Fatebenefratelli, Napoli

Dott.ssa Grazia DIPAOLA

*Responsabile Centro di Flebolinfologia,
San Filippo del Mela (ME)*

Dott. Antonino FERLITO

Angiologo libero professionista

Dott.ssa Maria Antonietta GIAU

*Specialista Angiologia Medica, Angiologia-Ecocolor
doppler arterioso e venoso, Scleroterapia, Cagliari*

Dott. Gianfranco LESSIANI

*Ambulatorio di Medicina Vascolare Medicina Interna,
Città Sant'Angelo (PE)*

Dott. Andrea MONTI

*Dirigente medico 1° livello S.C. Chirurgia Vascolare
presso il Presidio ospedaliero ASL di Asti e socio
della Società Italiana di Diagnostica Vascolare (SIDV)*

Dott. Gianfranco NERO

*Angiochirurgo-flebologo presso lo studio
di Patologia Vascolare e Flebologia a Villa Benedetta,
Roma e Angiologo presso ASL ROMA 1, Roma*

Dott.ssa Maria Rosa PIGLIONICA

*Specialista in Chirurgia Vascolare e libero
professionista presso l'Istituto Auxologico di Milano*

Dott.ssa Elena POGGI

*UO di Chirurgia Generale
presso l'Ospedale Civile di Arco (TN)*

Dott. Alessandro RICCI

*Specialista in Angiologia Medica e Presidente
della Società Italiana di Angiologia e Patologia
Vascolare (SIAPAV) della Regione Lazio*

Dott.ssa Anna Maria RIGONI

*Riabilitazione Vascolare presso l'Azienda
Ospedaliera di Verona*

Dott. Cesare ROSSI

*Specialista Chirurgia Generale
Angiologia-Ecocolor doppler
Dirigente Medico 1° livello ASL di Rimini
Delegato regionale Marche SIFL
(Società Italiana di Flebolinfologia)
Studio San Pellegrino, Pesaro (PU)
Studio Centro Medico Talamello,
Novafeltria (RN)*

Dott. Vincenzo SICA

*Specialista Chirurgo Vascolare presso la ASL di Bari
e Responsabile ambulatorio DSS 11 e DSS 12*

Dott. Renato TORRE

*Specialista in Chirurgia Generale,
Master di Flebologia presso l'Università di Perugia
e socio della Società Italiana Flebologia (S.I.F.)*

» segue

FARMACISTI

Dott.ssa Costanza BRUGNETTINI
Farmacista

Dott.ssa Chiara CIANCARELLI
Farmacista

Dott. Luigi DANTI
*Farmacista, Vicepresidente Ordine prov. di Firenze
e Vicepresidente urbano Federfarma Firenze*

Dott. Salvatore INFANTINO
Titolare della Farmacia Infantino, Gerano (RM)

Dott. Stefano LAMELZA
Farmacista presso Farmacia La Salute, Colleferro (RM)

Dott.ssa Maria Claudia MATTIOLI OVIGLIO
*Titolare della Farmacia di Calderara, Calderara di Reno
(BO) e consigliera Federfarma Bologna*

Dott.ssa Susanna MAZZARELLA
Titolare della Farmacia dello Stadio, Catanzaro

Dott. Luigi NAVA
Farmacista

Dott.ssa Barbara SEMPRONI
Farmacia Cavalieri, Ostia Lido (RM)

Dott. Stefano SIMEONI
Farmacia Armetta, Monte Porzio Catone (RM)

Dott. Matteo SONNINO
Farmacista

Indice

Inquadramento generale della malattia venosa cronica	8
Evidenze da un'indagine sul territorio	10
<i>Lo scenario attuale della MVC</i>	10
Il ruolo del medico vascolare	11
<i>Riconoscimento e diagnosi della malattia</i>	11
<i>Interventi mirati per modificare lo stile di vita</i>	13
<i>Strategie terapeutiche</i>	13
Trattamento chirurgico ed endovascolare	15
Il ruolo del medico di medicina generale	16
Il ruolo del farmacista	16
Conclusioni	17
Bibliografia	18

Inquadramento generale della malattia venosa cronica

La malattia venosa cronica (MVC) è una condizione cronica e progressiva molto diffusa in tutto l'Occidente che, tuttavia, è spesso sottovalutata o ridotta a una semplice problematica estetica. Sebbene, in Italia, la MVC colpisca circa 19 milioni di persone e rappresenti la terza patologia più diffusa, dopo allergie e ipertensione, soltanto una persona su tre è consapevole di essere malata e segue una corretta terapia.

La malattia compare precocemente: l'età media dell'insorgenza delle manifestazioni è 35-40 anni. Nella popolazione generale, la prevalenza della MVC varia dal 5% al 30% e cresce con l'aumentare dell'età, e nel complesso è maggiore nel genere femminile, ma in modo meno evidente rispetto al passato.¹ Se in precedenza il rapporto tra donna e uomo era di 3 a 1, nel tempo la differenza si è ridotta, e il rapporto oggi è stimato intorno a 1,5/2 a 1, probabilmente per una maggiore attenzione del genere maschile anche alle problematiche estetiche oltre a quelle clinico-funzionali.

La terminologia non uniforme a livello mondiale sui disturbi venosi cronici ha rappresentato per molti anni un ostacolo alla diffusione delle relative conoscenze e informazioni, fino alla pubblicazione nel 2009 del documento *The VEIN-TERM transatlantic interdisciplinary consensus document*, che ha stabilito che per MVC si intende "ogni anomalia morfologica e funzionale che riguarda il sistema venoso, di lunga durata ed espressa da sintomi e segni che indicano la necessità di indagini o di cure".² La MVC è stata quindi distinta dall'insufficienza venosa cronica, che si riferisce alle alterazioni emodinamiche del sistema venoso e quindi alle fasi più avanzate di malattia (edemi persistenti, alterazioni cutanee, ulcere nei casi più avanzati).

La classificazione CEAP (*Clinical, Etiologic, Anatomic and Pathophysiologic*) identifica i diversi stadi della MVC. A partire dal livello C3 si può parlare di insufficienza venosa cronica, in quanto intervengono le alterazioni emodinamiche (**Tabella 1**).³⁻⁶ Lo stadio C0 è la prima manifestazione della MVC, a cui è possibile affiancare uno stadio C0s in cui, pur non essendo ancora presenti i segni, cominciano a manifestarsi i sintomi della MVC. In questi casi, soprattutto le persone con familiarità devono essere consapevoli di essere esposte al rischio di sviluppare i segni della malattia e un possibile aggravamento dei sintomi.

La MVC si sviluppa in seguito all'aumento della pressione sulla parete dei vasi venosi (ipertensione venosa), non adeguatamente contrastato da fattori fisiologici compensatori, favorendone la dilatazione. L'ipertensione venosa è causata prevalentemente dal reflusso attraverso valvole funzionalmente o anatomicamente incompetenti. Pertanto, la patologia può essere distinta in MVC funzionale, che esprime un "iper-lavoro" delle vene che, seppure normali, sono sottoposte a sovraccarico (ad es., per insufficienza delle pompe muscolari da alterazioni posturali e della dinamica deambulatoria o per patologie croniche di piede, ginocchia, anche, schiena), e in MVC organica, causata da vere e proprie alterazioni anatomico-strutturali delle vene (ad es., varici, esiti di trombosi venosa).^{7,8}

La disfunzione valvolare favorisce l'infiammazione delle pareti delle vene.⁹ L'infiammazione a sua volta danneggia ulteriormente le vene, realizzando un reflusso cronico e un ulteriore sovraccarico emodinamico responsabile della sintomatologia (senso di pesantezza, dolore, edema, prurito). Inoltre, compaiono alterazioni di piccoli vasi venosi superficiali e, progressivamente, alterazioni cutanee e nei casi più gravi anche ulcere.¹⁰

La MVC, per le modifiche emodinamiche degli stadi più avanzati, è considerata una patologia evolutiva e meritevole di attenzione fin dai primi stadi, sia per il genere femminile sia per il genere maschile, soprattutto quando è presente familiarità; se opportunamente interpretata e trattata può essere rallentata nella sua evoluzione evitando le problematiche più tipiche delle sue fasi più avanzate, che possono rappresentare fonte di invalidità spesso permanente. La tendenza delle ulcere venose a guarire lentamente e a recidivare comporta infatti una sensibile riduzione della qualità di vita. Numerosi fattori, oltre alla predisposizione familiare, comportano un rischio più elevato d'insorgenza o di peggioramento di questa patologia.¹¹ Devono essere considerati:

- ▶ **fattori occupazionali:** lavori che richiedono una prolungata stazione seduta o eretta oppure in ambienti caldo-umidi e l'attività sportiva agonistica ad alta intensità;
- ▶ **fattori ambientali:** esposizione al sole o comunque a temperature ambientali molto elevate;
- ▶ **fattori comportamentali:** scarsa attività fisica, sedentarietà, abiti aderenti e scarpe con tacchi molto alti;
- ▶ **fattori alimentari:** è noto da tempo che l'eccesso ponderale rappresenta un fattore di rischio per l'insorgenza o l'aggravamento della MVC. Il sovrappeso è una componente presente in molti pazienti affetti da malattie vascolari, nei quali il distretto degli arti inferiori è sede di ritenzione idrica e di complicanze flebolinfologiche molto più di quanto si osservi nei soggetti magri o normopeso;¹²
- ▶ **fattori ormonali:** pubertà, menopausa, uso di contraccettivi orali e transdermici, gravidanza (quest'ultima può peggiorare uno stato preesistente e favorire l'insorgenza di complicanze, quali le trombosi venose).

La lotta alla MVC parte da una corretta attività di prevenzione primaria. Infatti, alcune misure profilattiche almeno in parte possono ostacolare l'insorgenza di una malattia che impatta negativamente sulla qualità di vita dei pazienti e che rappresenta un enorme onere per i Sistemi sanitari.¹³

Tabella 1. *Classificazione CEAP.*

	Clinica		Eziologia		Anatomia		Fisiopatologia (CEAP)
C0	Nessun segno visibile o palpabile di malattia venosa	Ec	Congenita	As	Vene superficiali	Pr	Reflusso
C1	Teleangectasie o vene reticolari	Es	Secondaria (post-trombotica)	Ad	Vene profonde	Pr,o	Reflusso e ostruzione
C2	Vene varicose	En	Nessuna causa venosa identificata	An	Nessun sito venoso identificato	Pn	Nessuna fisiopatologia venosa identificata
C3	Edema						
C4a	Pigmentazione e/o eczema						
C4b	Lipodermatosclerosi e/o atrofia bianca						
C5	Ulcera venosa guarita						
C6	Ulcera venosa attiva						
S	Sintomi (dolore, costrizione, irritazione cutanea, pesantezza, crampi) e altri indici di disfunzione venosa						
A	Assenza di sintomi						

Evidenze da un'indagine sul territorio

Lo scenario attuale della MVC

Un recente sondaggio, rivolto a medici di medicina generale (MMG), farmacisti e medici specialisti, ha raccolto informazioni relative alle attuali strategie di gestione della MVC, in Italia, al fine di ottimizzare la gestione del paziente affetto da MVC, attraverso l'adozione di modalità diagnostico-terapeutiche adeguate e uniformi. Attualmente, infatti, esistono notevoli differenze nell'approccio alla malattia tra i diversi professionisti sanitari, probabilmente legate al fatto che la MVC è ancora piuttosto sottovalutata, se non addirittura conosciuta in maniera non adeguata.

Innanzitutto, è piuttosto diffuso l'atteggiamento dei MMG di considerare la MVC una problematica estetica e del sesso femminile, piuttosto che una patologia che può colpire anche gli uomini e avere importanti ripercussioni sulla qualità di vita. Tutti i professionisti che hanno partecipato all'indagine ritengono opportunamente che familiarità, sovrappeso, vita sedentaria e ortostatismo prolungato rappresentino i fattori di rischio più importanti per lo sviluppo della MVC. I farmacisti attribuiscono una certa importanza anche al fumo, fattore non implicato nella genesi della MVC. Pesantezza e gonfiore delle gambe sono stati riconosciuti da tutti come i sintomi più frequenti della MVC. Il prurito, che insieme al gonfiore costituisce un sintomo di patologia più avanzata, è stato citato soltanto dai medici specialisti.

Dai dati raccolti è risultata una maggiore attenzione da parte dei MMG, rispetto agli specialisti (42% vs 17%), ai sintomi iniziali che sono stati ritenuti impattanti sulla qualità di vita. Inoltre è emersa una notevole variabilità tra le categorie di professionisti relativamente all'indicazione di assumere il farmaco venotropo anche durante l'inverno, più spesso prescritto dai MMG rispetto agli specialisti che, tra l'altro, attribuiscono maggiore importanza al contenimento del peso, rispetto ai MMG. Il sondaggio ha evidenziato che l'impiego del farmaco venotropo è poco frequente per la fase iniziale della MVC, probabilmente perché i pazienti richiedono un trattamento farmacologico soltanto in presenza di maggiore evidenza clinica. In questa direzione vanno anche i risultati sul ricorso alla compressione, che è considerata un presidio solo per fasi avanzate della malattia. La chirurgia è impiegata soprattutto nei pazienti con varici, che vengono spesso indirizzati all'intervento chirurgico come prevenzione della comparsa di trombosi venose.

Secondo il parere di tutti i professionisti coinvolti nel sondaggio le cause più frequentemente indicate di mancata aderenza alle terapie farmacologiche da parte dei pazienti con MVC sono:

- 】 attribuzione di scarsa importanza alla MVC;
- 】 percezione di scarsa efficacia terapeutica, in particolare per gli specialisti;
- 】 mancata compliance terapeutica, soprattutto per farmacisti e MMG.

Il ruolo del medico vascolare

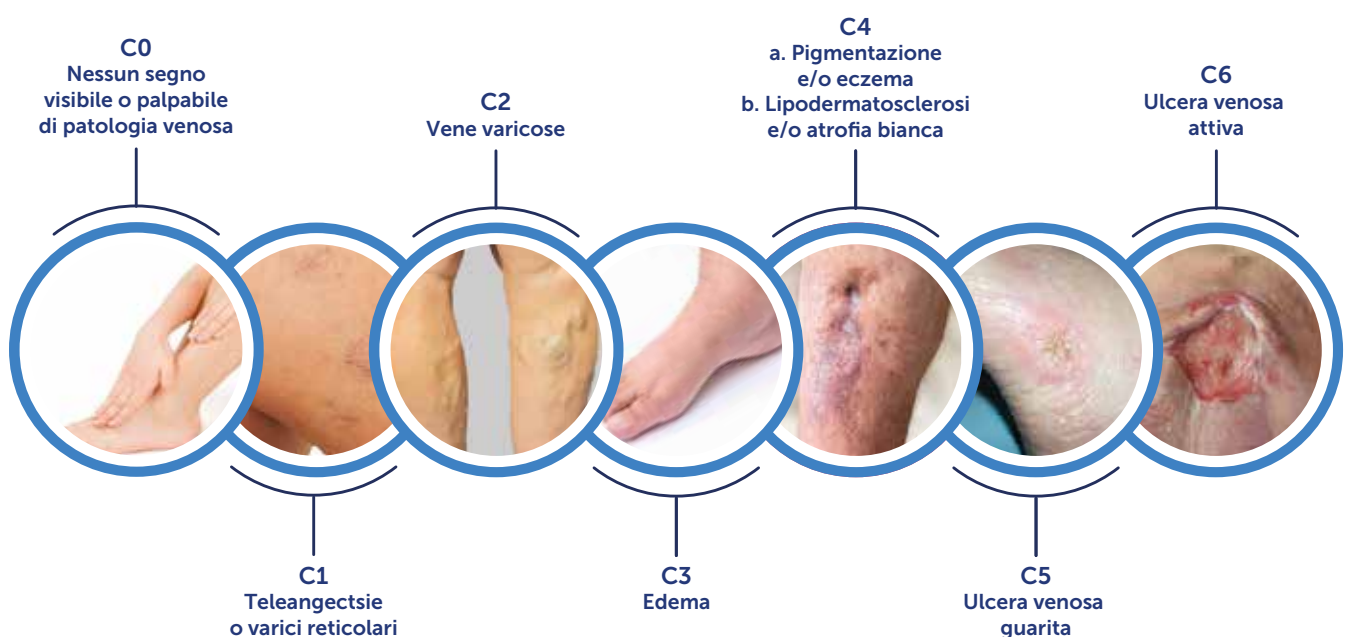
Riconoscimento e diagnosi della malattia

Il corretto inquadramento e la precocità della diagnosi della MVC sono fondamentali e necessari per l'adozione di un preciso percorso che preveda la programmazione di una strategia terapeutica appropriata del paziente affetto da tale condizione. Riconoscimento e diagnosi della malattia devono essere basati sulla classificazione CEAP, che offre la possibilità di un'interpretazione comune di questa patologia. Purtroppo, tale classificazione non è molto diffusa, soprattutto tra i MMG.

Per arrivare a una diagnosi certa, il MMG dovrebbe eseguire un adeguato esame clinico che preveda una valutazione dei fattori di rischio della MVC e della sintomatologia prima di indirizzare il paziente ad una visita specialistica per perfezionare il sospetto clinico attraverso la valutazione dei segni caratteristici (Figura 1). Lo specialista, avvalendosi di indagini strumentali di secondo livello (eco-color-Doppler) potrà rilevare le alterazioni morfostrutturali ed emodinamiche del sistema venoso (diametro delle vene, incontinenza valvolare, reflusso ecc.).¹⁴⁻¹⁶ È dunque fondamentale l'appropriatezza delle valutazioni e degli esami diagnostici.

Nella pratica clinica la diagnosi precoce è molto importante, anche senza segni visibili della malattia (lo stadio C0s), che andrebbero attivamente cercati attraverso un'anamnesi familiare per MVC al fine di non ricorrere tardivamente allo specialista. Uno studio¹⁷ ha rilevato che circa il 20% di tutti i pazienti che consultano il loro MMG per qualsiasi motivo potrebbe avere una MVC in stadio C0s. Si tratta di soggetti tipicamente sottovalutati e spesso non curati.

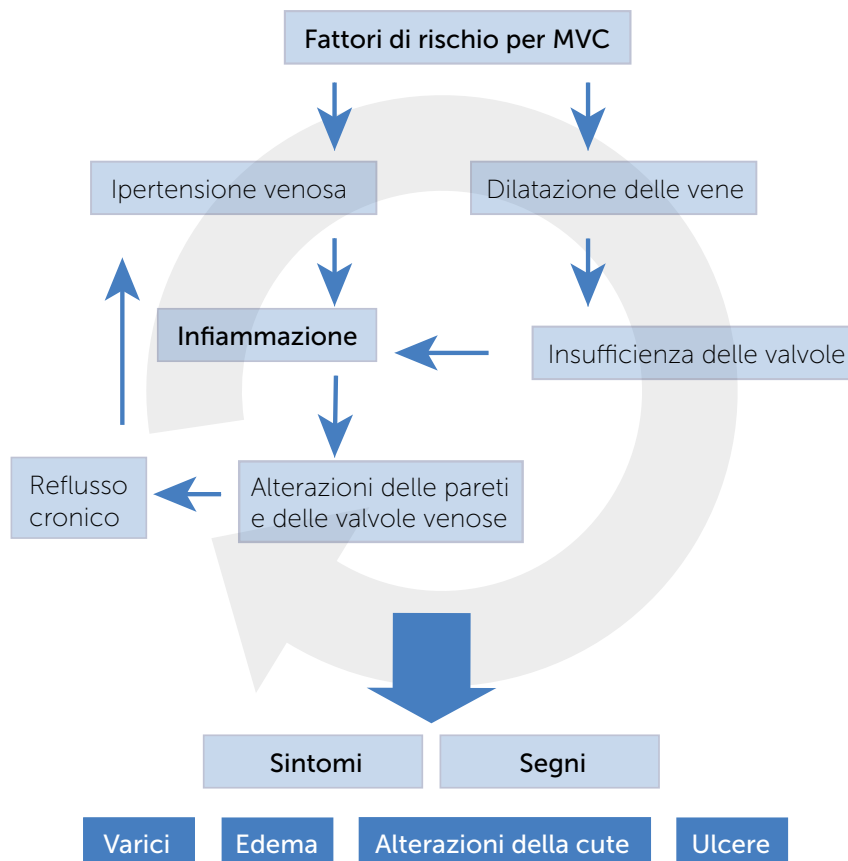
Figura 1. Segni caratteristici della MVC.



Stanchezza e pesantezza di giorno e dolore notturno alle gambe devono essere valutati in maniera adeguata in quanto possono essere i primi campanelli d'allarme della MVC. Altri sintomi che possono essere presenti, anche se meno specifici della MVC, sono formicolio, sensazioni pulsanti, prurito e bruciore. In generale, i sintomi della MVC peggiorano alla fine della giornata, specie dopo periodi di prolungata stazione eretta o seduta, e impattano certamente sulla qualità di vita dei pazienti. Nei pazienti in stadio C1 è evidente la presenza di teleangectasie, sebbene anche questi pazienti siano frequentemente sottovalutati.^{18,19} A tale riguardo, è importante distinguere tra teleangectasie e vene reticolari. Le teleangectasie sono vene intradermiche di diametro <1 mm, che appaiono come ragnatele di piccole vene rosse o violacee. Le vene reticolari sono piccole vene sottocutanee dilatate, bluastre, di diametro compreso tra 1 e 3 mm, generalmente tortuose. Dai sintomi e segni iniziali la MVC può progredire fino alla comparsa di vene varicose e ulcerazioni cutanee. Le vene varicose sono sottocutanee e permanentemente dilatate, con diametro >3 mm in posizione eretta. Le vene varicose sono solitamente tortuose, ma anche le vene rettilinee con reflusso possono essere classificate come varicose. Tra i segni più evidenti ci sono gli edemi declivi, che si manifestano durante il giorno a livello di piedi e caviglie, e a volte alle gambe, che tendono a scomparire o ridursi notevolmente durante il riposo notturno, quando ci si sdraia.

Attualmente, è opinione diffusa tra gli esperti che la MVC sia una condizione complessa, che tende all'auto-mantenimento attraverso la creazione di un circolo vizioso (Figura 2): quindi è fondamentale cercare di interrompere tale circolo vizioso intervenendo su tutti i fattori che tendono ad alimentarlo.

Figura 2. Progressione della MVC.



Interventi mirati per modificare lo stile di vita

La MVC è una patologia ingravescente nel tempo. La progressione è più rapida quando compaiono le complicanze tipiche, ovvero trombosi venose superficiali e profonde. La riduzione o l'eliminazione dei fattori di rischio può aiutare a ristabilire un equilibrio funzionale. Poiché età e genere sono fattori di rischio imm modificabili, occorre intervenire su quelli modificabili (ad es., sovrappeso, sedentarietà, ortostatismo prolungato ecc.).

Già alla comparsa dei primi sintomi è necessario pertanto consigliare al paziente l'adozione di uno stile di vita corretto. Il peso corporeo adeguato deve essere mantenuto attraverso un'alimentazione corretta e la pratica regolare di attività fisica. Poiché la vita sedentaria è uno dei fattori di rischio per lo sviluppo della MVC, praticare due o tre volte a settimana un'attività sportiva può avere effetti benefici sulla circolazione delle gambe, riattivando la pompa muscolare. Sono da privilegiare gli sport che non comportano movimenti bruschi (ad es., nuoto o bicicletta), ma anche una semplice passeggiata di almeno mezz'ora al giorno può aiutare a contrastare la sedentarietà. L'indicazione di evitare di rimanere in piedi per lunghi periodi dovrebbe essere accompagnata dalla consapevolezza del ruolo controproducente della posizione seduta, che molta parte delle persone mantiene per tutta la giornata lavorativa. Per lo sviluppo di MVC, rimanere seduti per molto tempo può essere anche peggio rispetto a stare in piedi. Inoltre è necessario evitare gli ambienti eccessivamente caldi (ad es., esposizione prolungata al sole, sauna, trattamenti estetici con cera calda ecc.). Le scarpe con tacco troppo alto provocano una postura scorretta, che non facilita il ritorno venoso e, pertanto, non dovrebbero essere indossate tutti i giorni. Tuttavia, anche le scarpe completamente piatte non favoriscono la circolazione delle gambe: un tacco di altezza compreso tra i 3 e i 4 cm è l'ideale per aiutare la normale curvatura del piede e favorire una buona spinta del sangue verso l'alto.

Strategie terapeutiche

Per un'adeguata gestione della MVC, sintomi e segni della malattia non devono essere trascurati ma trattati tempestivamente e con la corretta terapia. Il ricorso al contenimento elastico è in grado di fornire una compressione esterna alla gamba e di ridurre il reflusso venoso. L'impiego di calze elastiche a compressione graduata, soprattutto quando si sta a lungo seduti o in piedi, può indurre un significativo miglioramento dei sintomi e prevenire il gonfiore ed è dunque fondamentale per un adeguato controllo della malattia.

Sembra ragionevole ipotizzare che un trattamento compressivo terapeutico, e non preventivo, possa ridurre il rischio di progressione della MVC se utilizzato quando compaiono i primi sintomi.²⁰ Il trattamento con calza elastica a compressione da 23 a 35 mmHg può determinare un significativo miglioramento di dolore, gonfiore, pigmentazione della pelle (stadi più avanzati della MVC) e qualità di vita, a patto che l'aderenza terapeutica sia del 70-80%.²¹ Esistono evidenze dalla real life secondo cui l'impiego di calze a compressione riduce il dolore alle gambe e aumenta la qualità di vita delle donne in gravidanza.²²

La terapia farmacologica prevede il ricorso a farmaci venotropi, un gruppo eterogeneo di farmaci di origine vegetale o sintetica, tra cui hanno un particolare rilievo i flavonoidi (gamma-benzopironi), pigmenti ubiquitari reperibili in numerose specie vegetali, accomunati da una struttura chimica di tipo lattonico. I farmaci venotropi vantano diverse proprietà farmacologiche: migliorano il tono della parete venosa, agiscono sul tono della parete vascolare e sul microcircolo capillare e linfatico ed esercitano effetti antinfiammatori. In particolare, i flavonoidi hanno anche importanti proprietà antiossidanti, quali la riduzione dello stress ossidativo, rinforzando e integrando le capacità antiossidanti dell'organismo e della cellula e funzionando da *scavenger* dei radicali liberi (**Tabella 2**).²³

Tabella 2. Azioni dei principali farmaci venotropi.

Categoria	Principio attivo	Effetto					
		Tono venoso	Parete e valvola venosa	Fragilità capillare	Drenaggio linfatico	Disturbi emoreologici	Scavenger di radicali liberi
Flavonoidi (gamma-benzopironi)	Frazione flavonoica purificata micronizzata	+	+	+	+	+	+
	Disosmina non micronizzata o sintetica*						
	Rutina e rutosidi, O-(β-idrossietil)-rutosidi (troxerutina, HR)	+		+	+	+	+
	Antociani (<i>Vitis vinifera</i>)						+
	Proantocianidine (<i>Vitis vinifera</i>)			+			+
Alfa-benzopironi	Cumarina			+	+		
Saponine	Estratto di semi di ippocastano; escina	+		+			+
	Estratto di <i>Ruscus</i>	+	+	+	+	+	
Altri estratti di piante	Estratti di <i>Gingko</i> *						
Prodotti sintetici	Calcio dobesilato	+		+	+	+	+
	Benzarone*						
	Naftazone*						

* Nessun dato disponibile

Numerosi studi clinici hanno dimostrato i vantaggi terapeutici dei farmaci venotropi in pazienti affetti da MVC. Una revisione Cochrane del 2005, che ha valutato 44 trial randomizzati e controllati, ha mostrato come alcuni farmaci venotropi siano efficaci sull'edema e sulla sindrome delle gambe senza riposo. In particolare, il calcio dobesilato riduce i crampi e la sindrome delle gambe senza riposo, diosmina ed esperidina sono utili nel trattamento di crampi e gonfiore e i rutosidi riducono l'edema venoso.²⁴ Un'ulteriore revisione Cochrane di 7 trial randomizzati e controllati ha evidenziato che l'estratto di semi di ippocastano (escina) se comparato con placebo è efficace nel diminuire l'edema, il dolore e il prurito alle gambe.²⁵

La frazione flavonoica purificata micronizzata (FFPM, 90% diosmina e 10% esperidina) è uno dei principi attivi utilizzati e del quale esistono ampie evidenze di efficacia e sicurezza in letteratura. Studi randomizzati controllati con placebo e in doppio cieco effettuati su pazienti con MVC ne hanno dimostrato l'efficacia a breve termine (poche ore dopo la somministrazione), a medio termine (alcune settimane) e a lungo termine (6 mesi).²⁶⁻²⁸ Per la molteplicità dei meccanismi d'azione l'utilizzo del farmaco a base di FFPM è possibile dagli stadi precoci fino a quelli avanzati della MVC.²⁹

In una metanalisi del 2012 sull'efficacia dei principali farmaci venoattivi nella riduzione dell'edema alle caviglie, il confronto tra FFPM, estratti del *Ruscus* e idrossietilrutosidi è risultato a favore della FFPM.³⁰ In pazienti con MVC, la FFPM è significativamente efficace nel ridurre numerosi sintomi venosi alle gambe, tra cui dolore, pesantezza, sensazione di gonfiore, crampi, parestesia e sensazione di bruciore, ma anche sintomi secondari di disagio funzionale, determinando conseguentemente anche un miglioramento della qualità di vita.³¹

In base alle linee guida pubblicate nel 2014,²³ la terapia con farmaci venotropi può essere utilizzata per alleviare i sintomi e l'edema correlati alla MVC nei pazienti in qualsiasi stadio della malattia. L'impiego delle calze elastiche e l'assunzione di farmaci di comprovata efficacia, che per quanto evidenziato finora agiscono sui diversi fattori responsabili delle alterazioni delle vene, della comparsa dei sintomi e dell'evoluzione della malattia, devono essere continuativi, per tutto l'anno, indipendentemente dalle oscillazioni della sintomatologia legate alle stagioni o ad altri fattori scatenanti.²¹

La terapia con farmaci venotropi e la compressione elastica sono state raccomandate in diverse revisioni e metanalisi che hanno dimostrato l'efficacia di questa combinazione nell'accelerare la guarigione delle ulcere venose.³²⁻³⁵

Trattamento chirurgico ed endovascolare

Accanto ai trattamenti conservativi, che devono essere utilizzati in tutti gli stadi della malattia, nei casi di patologia avanzata con presenza di teleangectasie o varici esistono oggi molte forme di interventi chirurgici che consentono la correzione del difetto venoso specifico. Lo scopo della chirurgia è la risoluzione del reflusso patologico e/o la bonifica dell'ulcera a scopo sintomatologico, preventivo o terapeutico del quadro clinico in atto e delle possibili complicanze. La chirurgia ablativa comprende gli interventi di safenectomia per stripping, la crossectomia e la flebectomia.

Una revisione Cochrane ha confermato che i trattamenti eco-guidati endovascolari con laser o radiofrequenza o la scleroterapia eco-guidata con schiuma (scleromousse) sono efficaci quanto la chirurgia nel trattamento delle grandi vene varicose safeniche.³⁶ Il meccanismo fisico con cui viene prodotto il danno termico della parete venosa è differente per il laser e la radiofrequenza, ma nelle due procedure sono molti gli elementi in comune. Sono procedure endovascolari e agiscono determinando un danno termico della parete venosa, che innesca il processo di flogosi parietale e quindi di sclerosi della vena trattata. Sono procedure eco-guidate e mini-invasive che possono essere eseguite in anestesia locale, risultando molto adatte a un trattamento realmente ambulatoriale. Il tasso di complicanze maggiori è modesto e i risultati a distanza sono ottimali, con un tasso di occlusione del tronco safenico a 6 anni di follow-up molto alto; il decorso postoperatorio è poco doloroso, pertanto consente un'efficace e rapida ripresa delle attività personali, sociali e lavorative. Infine, determinano un miglioramento sia dei sintomi causati dalle varici sia della qualità di vita.

Nell'80-90% dei casi, la scleroterapia eco-guidata con schiuma può efficacemente sostituire la tradizionale tecnica chirurgica, in assenza di rischio chirurgico e di anestesia. Tale tecnica viene attuata ambulatorialmente ed è praticata da diversi anni in tutta Europa con ottimi risultati. La facilità di esecuzione presso l'ambulatorio medico, l'ottima efficacia del trattamento e la rapidità della procedura consentono di non interrompere la normale attività lavorativa e garantiscono una completa autonomia di gestione. Dopo il trattamento, il medico effettua un bendaggio elastico aderente compressivo che deve essere mantenuto per 48 ore. La compressione elastica riduce la reazione infiammatoria e si rende indispensabile per 48 ore. In generale, non si rileva alcun rischio, non ci sono limiti d'età e nelle persone anziane la scleromousse risolve fastidi e disagi quotidiani. La terapia si può effettuare anche nei pazienti in terapia con anticoagulanti. Sono pochi i soggetti e le circostanze incompatibili con la procedura di scleromousse: donne in gravidanza, soggetti con allergie conosciute ai prodotti sclerosanti ed esposizione ai raggi del sole in un periodo precedente alla terapia con scleromousse.

Il ruolo del medico di medicina generale

Il MMG può svolgere un ruolo importante nella promozione di una gestione corretta della MVC, in quanto rappresenta in genere il primo interlocutore del paziente affetto da questa condizione. Sono soprattutto le donne a rivolgersi al proprio MMG al manifestarsi della MVC. Gli uomini sono più restii a riferire disturbi alle gambe e spesso non prestano la giusta attenzione a sintomi e segni della patologia venosa. I comportamenti chiave del MMG dovrebbero riguardare:

- ▶ *diagnosi tempestiva della malattia*: il MMG non deve sottovalutare i primi sintomi della patologia, come stanchezza e pesantezza di giorno, formicolii o dolore notturno, ma utilizzarli per un inquadramento corretto e tempestivo della MVC;
- ▶ *informazione adeguata del paziente*: il MMG deve promuovere una corretta informazione sui principali fattori di rischio della MVC. È importante che il MMG faccia comprendere al soggetto predisposto, che spesso non se ne rende conto, che la piccola vena antiestetica di oggi si può trasformare in una patologia potenzialmente pericolosa in futuro. Il MMG deve informare le donne giovani sull'uso della pillola anticoncezionale. Infatti, sebbene la terapia estroprogestinica sia cambiata e si siano ridotti gli effetti endocrini sul sottocute, la contracccezione può avere un impatto sul rischio trombotico, soprattutto se sono presenti mutazioni trombofiliche;
- ▶ *invio del paziente grave allo specialista*: è necessario che il MMG conosca e utilizzi la classificazione CEAP, stabilita a livello internazionale. Grazie alla classificazione e a una corretta formazione sulla patologia, il MMG dovrebbe individuare i pazienti da indirizzare alle cure di uno specialista: questo avviene nei casi più gravi, quando ad esempio la persona non risponde alla terapia iniziale;
- ▶ *prescrizione di una terapia adeguata*: è importante utilizzare la terapia più appropriata fin dalle prime fasi della patologia, per evitare che con il passare del tempo insorgano complicanze. Il MMG deve illustrare al paziente con MVC tutte le opzioni terapeutiche attualmente disponibili, tra cui le calze elastiche;
- ▶ *rapporto continuativo con il paziente*: di fondamentale importanza è anche il tema della continuità, ovvero l'istituzione di un rapporto diretto e continuativo tra medico e paziente, attraverso il quale favorire l'aderenza alla terapia. La terapia farmacologica, così come il ricorso alle calze elastiche, devono essere continui, non stagionali.

Il ruolo del farmacista

Nella gestione della MVC vari elementi possono intervenire a supporto del paziente: il farmacista in farmacia è uno di questi, grazie al connubio tra professionalità, capillarità, prossimità e facilità di accesso alla struttura. I comportamenti chiave del farmacista dovrebbero riguardare:

- ▶ *promozione di prevenzione e diagnosi precoci*: il farmacista può svolgere un ruolo importante in fase preventiva, contribuendo a individuare soggetti che sono a rischio di sviluppare la MVC e favorendo di fatto l'emersione, e quindi la diagnosi, di tutte quelle persone che hanno già sviluppato la malattia, ma non ne sono consapevoli. Il farmacista ha infatti l'opportunità di informarsi in merito a storia familiare, età, abitudini e stili di vita e di effettuare un'osservazione su altri parametri, quale il

peso corporeo, intercettando, anche attraverso il racconto di sintomi e segni, i pazienti negli stadi iniziali della patologia;

- ▶ *primo approccio alla MVC*: la farmacia deve rappresentare il luogo ideale nel quale attuare un piano di primo approccio alla MVC. È dal farmacista che il cliente/paziente può acquisire indicazioni e suggerimenti sulla MVC per attivare le prime azioni preventive e per prendere consapevolezza della necessità di affrontare la problematica;
- ▶ *promozione di un'adeguata conoscenza della MVC*: la consapevolezza di uno stato potenzialmente patologico e che potrebbe evolvere nel tempo, insieme a una dettagliata conoscenza delle caratteristiche della MVC, può costituire l'impulso a iniziare un percorso terapeutico guidato oppure a rivolgersi al proprio MMG o a uno specialista per un'indagine più approfondita e mirata. Il farmacista può informare il paziente sui rischi che si nascondono dietro ai primi segni della malattia, che spesso sono ritenuti erroneamente solo inestetismi, ma che, se non affrontati in modo scientifico dai professionisti, possono determinare stati patologici più gravi;
- ▶ *la terapia*: il farmacista può rispondere alle esigenze del paziente che gli descrive i sintomi e può fornire vari tipi di soluzioni. Per un primo approccio alla patologia può consigliare il presidio terapeutico più adatto alla sintomatologia oppure indirizzare verso il MMG o lo specialista per un'indagine più approfondita e mirata. Per un paziente che si è rivolto al proprio medico o allo specialista, il farmacista può rivestire il ruolo di consulente per supportarlo nel suo percorso terapeutico, invogliandolo a proseguire con il trattamento nei modi e nei tempi prescritti, senza errori o interruzioni. Il farmacista è spesso il primo professionista sanitario che può offrire un consiglio qualificato per un'adeguata gestione terapeutica della patologia, evitando il "fai-da-te" o l'utilizzo scorretto di principi attivi o prodotti non adeguati dal punto di vista scientifico;
- ▶ *supporto e monitoraggio dell'aderenza terapeutica*: il farmacista, oltre al MMG, deve aiutare il paziente a seguire le terapie prescritte soprattutto quando queste risultino complesse e persistenti nel tempo, o quando prevedano oltre all'assunzione di farmaci anche l'utilizzo di dispositivi elastocompressivi.

Conclusioni

La fotografia derivata dalla recente indagine sul territorio italiano ha evidenziato la necessità di migliorare e uniformare l'approccio a questa patologia che spesso viene sottovalutata e, conseguentemente, sottodiagnosticata e non curata in maniera corretta. È necessario aumentare la consapevolezza dei pazienti e della classe medica, soprattutto dei MMG, relativamente all'importanza della MVC e della sua potenziale pericolosità se non correttamente individuata e adeguatamente trattata, per ridurre la diffusione e l'incidenza nella popolazione generale. Per sensibilizzare i cittadini e invitarli a controllare lo stato di salute delle proprie gambe, anche il farmacista deve svolgere un ruolo importante per favorire la prevenzione e contenere la diffusione della MVC, che già oggi costituisce un fenomeno di grande impatto sanitario e sociale con ricadute importanti sul piano dei costi per l'individuo e per la collettività.

Informazioni e messaggi sulla patologia devono essere forniti e ripetuti ai pazienti dai diversi professionisti sanitari, che devono rappresentare figure di riferimento su cui poter sempre fare affidamento, e a cui potere accedere facilmente e frequentemente per raccontarsi, esprimere dubbi, acquisire consigli e ottenere spiegazioni.

Bibliografia

1. Aloï TL, Camporese G, Izzo M, Kontothanassis D, Santoliquido A. Refining diagnosis and management of chronic venous disease: Outcomes of a modified Delphi consensus process. *Eur J Intern Med* 2019 Mar 18.
2. Eklof B, Perrin M, Delis KT, Rutherford RB, Gloviczki P; American Venous Forum; European Venous Forum; International Union of Phlebology; American College of Phlebology; International Union of Angiology. Updated terminology of chronic venous disorders: the VEIN-TERM transatlantic interdisciplinary consensus document. *J Vasc Surg* 2009;49(2):498-501.
3. Porter IP, Moneta GM, an International Consensus Committee on Chronic Venous Disease. Reporting standards in venous disease: an update. *J Vasc Surg* 1995;21:635-45.
4. Allegra C, Antignani PL, Bergan JJ, et al. The "C" of CEAP: suggested definitions and refinements: an international union of phlebology conference of experts. *J Vasc Surg* 2003;37:129-31.
5. Eklöf B, Rutherford RB, Bergan JJ, et al. For the American Venous Forum's International ad hoc committee for revision of the CEAP classification. Revision of the CEAP classification for chronic venous disorders. A consensus statement. *J Vasc Surg* 2004;40:1248-52.
6. Lee BB, Nicolaides AN, Myers K et al. Venous hemodynamic changes in lower limb venous disease: the UIP consensus according to scientific evidence. *Int Angiol* 2016;35(3):236-52.
7. Lim CS, Davies AH. Pathogenesis of primary varicose veins. *Br J Surg* 2009;96(11):1231-42.
8. Perrin M. European Venous Forum: first hands-on workshop of venous diseases. *Int Angiol* 2011;30(2):192-6.
9. Raffetto JD, Mannello F. Pathophysiology of chronic venous disease. *Int Angiol* 2014;33(3):212-21.
10. Raffetto JD, Khalil RA. Mechanisms of varicose vein formation: valve dysfunction and wall dilation. *Phlebology* 2008;23(2):85-98.
11. Davies AH. The seriousness of chronic venous disease: a review of real-world evidence. *Adv Ther* 2019;36(Suppl 1):5-12.
12. van Rij AM, De Alwis CS, Jiang P, et al. Obesity and impaired venous function. *Eur J Vasc Endovasc Surg*.2008;35(6):739-44.
13. Nicolaides AN, Labropoulos N. Burden and suffering in chronic venous disease. *Adv Ther* 2019;36(Suppl 1):1-4.
14. Baker SR, Burnand KG, Sommerville KM, et al. Comparison of venous reflux assessed by duplex scanning and descending phlebography in chronic venous disease. *Lancet* 1993;341(8842):400-3.
15. Eichlisberger R, Frauchiger B, Jäger K. Assessment of the leg veins using duplex ultrasonography. *Ther Umsch* 1991;48(10):697-707.
16. Galeandro AI, Quistelli G, Scicchitano P, et al. Doppler ultrasound venous mapping of the lower limbs. *Vasc Health Risk Manag* 2012;8:59-64.
17. Rabe E, Guex JJ, Puskas A, et al. Epidemiology of chronic venous disorders in geographically diverse populations: results from the Vein Consult Program. *Int Angiol* 2012;31:105-15.
18. Mansilha A, Sousa J. Pathophysiological mechanisms of chronic venous disease and implications for venoactive drug therapy. *Int J Mol Sci* 2018;19(6).

19. Perrin M, Eklof B, Van Rij A, et al. Venous symptoms: the SYM Vein Consensus statement developed under the auspices of the European Venous Forum. *Int Angiol* 2016;35:374-98.
20. Motykie GD, Caprini JA, Arcelus JI, et al. Evaluation of therapeutic compression stockings in the treatment of chronic venous insufficiency. *Dermatol Surg* 1999;25(2):116-20.
21. Rabe E, Hertel S, Bock E, et al. Therapy with compression stockings in Germany - results from the Bonn vein studies. *J Dtsch Dermatol Ges* 2013;11(3):257-61.
22. Allegra C, Antignani PL, Will K, Allaert F. Acceptance, compliance and effects of compression stockings on venous functional symptoms and quality of life of Italian pregnant women. *Int Angiol* 2014;33(4):357-64.
23. Nicolaides A, Kakkos S, Baekgaard N, et al. Management of chronic venous disorders of the lower limbs. Guidelines According to Scientific Evidence. Part I. *Int Angiol* 2018;37(3):181-254.
24. Martinez MJ, Bonfill X, Moreno RM, et al. Phlebotonics for venous insufficiency. *Cochrane Database Syst Rev* 2005 Jul 20;(3):CD003229. Review. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;4:CD003229.
25. Pittler MH, Ernst E. Horse chestnut seed extract for chronic venous insufficiency. *Cochrane Database Syst Rev* 2006 Jan 25;(1):CD003230. Review. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;11:CD003230.
26. Gilly R, Pillion G, Frileux C. Evaluation of a new venoactive micronized flavonoid fraction (S 5682) in symptomatic disturbances of the venolymphatic circulation of the lower limb: a double-blind, placebocontrolled study. *Phlebology* 1994;9:67-70.
27. Coleridge-Smith P, Lok C, Ramelet AA. Venous leg ulcer: a meta-analysis of adjunctive therapy with micronized purified flavonoid fraction. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2005;30(2):198-208.
28. Jantet G. Chronic venous insufficiency: worldwide results of the RELIEF study. Reflux assessment and quality of life improvement with micronized Flavonoids. *Angiology* 2002;53(3):245-56.
29. Bergan JJ, Pascarella L, Schmid-Schönbein GW. Pathogenesis of primary chronic venous disease: Insights from animal models of venous hypertension. *J Vasc Surg* 2008 ;47(1):183-92.
30. Allaert FA. Meta-analysis of the impact of the principal venoactive drugs agents on malleolar venous edema. *Int Angiol* 2012;31(4):310-5.
31. Kakkos SK, Nicolaides AN. Efficacy of micronized purified flavonoid fraction (Daflon®) on improving individual symptoms, signs and quality of life in patients with chronic venous disease: a systematic review and meta-analysis of randomized double-blind placebo-controlled trials. *Int Angiol* 2018;37(2):143-54.
32. Raffetto JD, Eberhardt RT, Dean SM, Ligi D, Mannello F. Pharmacologic treatment to improve venous leg ulcer healing. *J Vasc Surg Ven and Lym Dis* 2016;4:371-4.
33. Aziz Z, Tang WL, Chong NJ, Tho LY. A systematic review of the efficacy and tolerability of hydroxyethyl- rutosides for improvement of the signs and symptoms of chronic venous insufficiency. *J Clin Pharm Ther* 2015;40:177-85.
34. Jull AB, Arroll B, Parag V, Waters J. Pentoxifylline for treating venous leg ulcers. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;12:CD001733.
35. Wu B, Lu J, Yang M, Xu T. Sulodexide for treating venous leg ulcers. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, issue 6. Art. No :CD010694.
36. Nesbitt C, Bedenis R, Bhattacharya V, Stansby G. Endovenous ablation (radio-frequency and laser) and foam sclerotherapy versus open surgery for great saphenous vein varices. *Cochrane Database Syst Rev* 2014(7):CD005624.

 www.amaletuegambe.it

