



# Università degli Studi di Ferrara

DOTTORATO DI RICERCA IN  
"Scienze Biomediche"

CICLO XXIII

COORDINATORE Prof. Silvano Capitani

Compressione pneumatica intermittente negli stadi avanzati di arteriopatia periferica: studio delle modificazioni emodinamiche e della perfusione distale indotte da un dispositivo originale e confronto con uno strumento disponibile sul mercato

Settore Scientifico Disciplinare MED/11

**Dottorando**

Dott. Felisatti Michele

**Tutore**

Prof. Manfredini Fabio

Anni 2007/2010

# INDICE

INTRODUZIONE	pag. 3
INTRODUZIONE TECNICA	pag. 16
STUDIO A	pag. 19
STUDIO B	pag. 23
CONCLUSIONI	pag. 29
APPENDICE	pag. 33
BIBLIOGRAFIA	pag. 36
TABELLE	pag. 47
FIGURE	pag. 56

# INTRODUZIONE

## **L'arteriopatia obliterante periferica**

L'arteriopatia obliterante periferica (AOP) è una condizione patologica secondaria ad una serie di alterazioni in grado di provocare danni irreversibili a carico della parete di arterie di diverso calibro, in particolare a livello degli arti inferiori, con conseguente apporto vascolare insufficiente nei distretti distali all'alterazione stessa.

La AOP colpisce il 3-10% della popolazione e circa l'8% della popolazione tra 55-74 anni, con un'ulteriore quota del 17% che risulta asintomatica. La prevalenza dell'AOP tende ad essere due volte maggiore nei maschi rispetto alle donne tra 50-70 anni, con tendenza ad equilibrarsi dopo i 70 anni <sup>(1-5)</sup>. Questa patologia, la cui incidenza appare in aumento sia negli USA, che in Europa, già ad uno stadio clinico intermedio è in grado di incidere fortemente sulle attività lavorative e ricreative del paziente, divenendo così anche un importante problema socio-economico <sup>(6,7)</sup>.

L'AOP è principalmente provocata da processi aterosclerotici che vedono come distretti maggiormente colpiti il segmento aorto-iliaco ed il segmento femoro-popliteo. Nel paziente diabetico, anche se l'aterosclerosi risulta ubiquitaria, la localizzazione più frequente e più grave è a carico dei vasi femoro-popliteo-tibiale.

L'AOP può presentarsi in modi diversi, dall'insufficienza arteriosa asintomatica, al dolore in seguito a deambulazione (claudicatio intermittens) e a riposo.

Il sintomo caratteristico precoce e più frequente tipico nello stadio intermedio dell'AOP, è la claudicatio intermittens, rappresentata da dolore crampiforme ai muscoli delle gambe nei distretti a valle della lesione durante la deambulazione. Tale sintomo è evocato precocemente in salita e, a differenza di dolori di altra natura, recede completamente e in pochi minuti con il riposo.

La sindrome aterosclerotica aorto-iliaca, meno frequente, può provocare dolore indotto da esercizio fisico ai quadranti inferiori della schiena, alle natiche o alle cosce, oltre a impotenza sessuale (sindrome di Leriche) mentre la lesione dell'arteria femorale superficiale è la più frequente e comporta sintomatologia a carico del polpaccio.

Se la claudicatio progredisce in gravità, il dolore può manifestarsi anche a riposo, in particolare durante la notte. Una minoranza di pazienti presenta una progressione dell'AOP verso un quadro di ischemia severa degli arti, con formazione di ulcere e gangrena. Tale condizione può richiedere, nelle forme più gravi, la rivascolarizzazione chirurgica o l'amputazione dell'arto colpito. L'intensità della sofferenza, così come l'evoluzione del quadro clinico, dipende dal grado di ostruzione delle arterie interessate e dall'integrità ed efficienza dei circoli collaterali.

L'AOP è infatti spia di un quadro di aterosclerosi generalizzata e rappresenta un fattore di rischio indipendente di mortalità cardiovascolare accompagnandosi ad un rischio di mortalità di almeno il 30% entro 5 anni e di quasi il 50% entro 10 anni, soprattutto per infarto del miocardio (60%) o ictus (12%)<sup>(8)</sup>. Il rischio è più che raddoppiato in caso di AOP grave, ma anche pazienti asintomatici presentano un rischio aumentato da due a cinque volte di eventi cardiovascolari fatali e non fatali. In uno studio su pazienti con claudicatio seguiti per 5 anni, è emerso che il 75% circa rimane stabile o migliora sul piano sintomatico presumibilmente in seguito a sviluppi di circoli collaterali, il 20% sviluppa un aggravamento della claudicatio e il 5% presenta ischemia critica degli arti inferiori<sup>(9)</sup>.

Se dunque il rischio di amputazione risulta inferiore a quello della comparsa di eventi cardiovascolari fatali e non, rimane comunque un possibile drammatico evento sfavorevole per il paziente con AOP. La situazione sembra peraltro migliorata nel corso degli anni. Se uno studio datato 1961<sup>(10)</sup> evidenziava in pazienti con claudicatio un'incidenza di amputazioni maggiori nel 7% dopo 5 anni e nel 12% dopo 10 anni, dati più recenti riportano un rischio di amputazione del 2% a 5 anni<sup>(11)</sup>. Il rischio di amputazione diviene nettamente più elevato una volta che i sintomi del dolore a riposo o le ulcerazioni tissutali diventano manifesti: in uno studio prospettico nazionale, il rischio di amputazioni maggiori è risultato del 12,2% dopo solo 3 mesi in caso di dolore a riposo o di ulcerazione ischemica; il rischio aumenta ulteriormente se il paziente continua a fumare o in presenza di diabete<sup>(11)</sup>.

L'ischemia critica (IC) degli arti inferiori rappresenta dunque lo stadio evolutivo della malattia che può mettere a rischio il destino dell'arto malato. Tale quadro è caratterizzato da dolore ischemico a riposo, di persistente ricorrenza, che richiede trattamento analgesico adeguato e continuativo per oltre due settimane, con valori di pressione sistolica alla caviglia <50mmHg e/o alle dita del piede <30mmHg.

Sono tuttavia carenti i dati di incidenza di tale quadro, che in un ampio studio è stato valutato in 220 nuovi casi/milione all'anno<sup>(12)</sup>. Considerando i dati di progressione di malattia e di amputazioni maggiori si stima indirettamente una incidenza effettiva di 500-1000 casi di IC milione/anno in Europa e Nord America<sup>(11)</sup>. Vari fattori di rischio sono associati a maggior possibilità di sviluppare IC (figura 1-3), tra questi fumo, diabete, dislipidemia, età maggiore di 65 anni e maggior severità di malattia, con basso valore di indice caviglia braccio. Il dolore è l'aspetto significativo del quadro, e, in molti casi, la sintomatologia al piede dovuta a ischemia del tessuto, ulcere trofiche e neuropatia ischemica, risulta intollerabile. Il dolore oltre a impedire spesso il cammino, può risultare continuo o presentarsi di notte, richiedendo al paziente di mettere le gambe a penzoloni fuori dal letto o di alzarsi, impedendo il riposo. Oltre al dolore ischemico possono poi presentarsi ulcere ischemiche o gangrena, principalmente al piede.

Una condizione che espone ad elevato rischio di ulcere è il diabete. Si calcola che il 15% dei pazienti diabetici svilupperà nella'arco della vita un'ulcera al piede e che una buona percentuale di questi casi richiederà amputazione <sup>(11)</sup>.

Il destino del paziente con IC a un anno dal trattamento è rappresentato da risoluzione del quadro (25%), da persistenza del quadro stesso (20%), da amputazione (30%) o morte (25%) <sup>(11)</sup>. Un quadro ancora più drammatico è rappresentato dalla ischemia acuta dell'arto inferiore, caratterizzato da rapido sviluppo del deficit di perfusione in grado di provocare o aggravare segni e sintomi a carico dell'arto inferiore con il rischio di seria compromissione <sup>(11)</sup>.

### **La valutazione del paziente con arteriopatia periferica.**

In genere la diagnosi di arteriopatia periferica occlusiva viene posta sulla base dell'anamnesi e dell'esame obiettivo, ma per una valutazione più accurata è opportuno ricorrere a metodiche di vario genere a disposizione.

#### *Valutazioni emodinamiche*

L'indice caviglia-braccio (ICB) o ankle-brachial index (ABI) o Indice di Winsor rappresenta il rapporto tra la pressione arteriosa registrata a livello dell'arteria tibiale posteriore o dell'arteria pedidia e quella rilevata a carico dell'arteria omerale. La misura si esegue utilizzando una sonda ultrasonica a effetto doppler (anche del tipo pocket) e un normale sfigmomanometro. Per maggior precisione, si rilevano i valori ai quattro arti. Il calcolo si effettua dividendo il massimo valore misurato alle caviglie per il massimo valore registrato alle braccia. Dal rapporto dei due dati si ottiene una valutazione oggettiva del flusso periferico e conseguentemente del grado di vaso severità della malattia <sup>(13)</sup>. I valori normali sono compresi tra 1,2 e 0,95; tra 0,9 e 0,65 ricade la gran parte dei pazienti II° stadio di Fontaine affetti da claudicatio. Pazienti al III°-IV° stadio presentano valori inferiori a 0,5 per la severità del processo stenotico-ostruttivo. Un indice inferiore a 0,3 è considerato un segnale prognosticamente sfavorevole anche se a valori così bassi l'indice diventa meno affidabile, e si preferisce valutare il paziente sulla base del valore assoluto della pressione sistolica alla caviglia. Se il valore della pressione alla caviglia supera di 20-25 mmHg quello omerale va considerato inattendibile, e deve essere sospettata la presenza di calcificazioni arteriose riscontrabili spesso nel paziente diabetico. In questi casi la pressione arteriosa dovrà essere misurata all'alluce, con metodo pletismografico<sup>(14)</sup>. Su questo stesso principio procedurale si basa la misurazione delle pressioni di occlusione segmentarie dell'arto. In condizioni normali non vengono rilevati gradienti pressori maggiori di 20 mmHg tra segmenti contigui; se tale gradiente risulta essere superiore, questo incremento sarà indicativo per una lesione emodinamicamente significativa.

La flussimetria Doppler sfrutta il principio che ogni onda sfigmica realizza uno spostamento di volumi inviando un segnale che risulta essere trifasico a livello delle arterie irroranti distretti muscolari, o difasico nei rami più distali. In caso di lesioni stenosanti il segnale viene demodulato, fino a che il segnale diviene sempre più arrotondato e monofasico. Nelle ostruzioni il profilo dell'onda velocimetrica è monofasico, distribuito non solo durante la sistole ma anche nella diastole con una costante sopraelevazione rispetto alla linea zero, a causa dell'aumento della circolazione collaterale. Se l'ostruzione è significativa il segnale può non essere rilevabile in periferia

L'esame Eco-Doppler, oltre all'analisi del flusso ematico con il descritto metodo Doppler, consente di valutare direttamente la struttura dei vasi. La sua evoluzione, (Eco-Color-Doppler), permette poi di visualizzare in modo colorimetrico caratteristiche e direzioni del flusso.

Un ruolo diagnostico secondario è invece a carico della Pletismografia, il cui principale campo di applicazione rimane quello dello studio del flusso e delle pressioni d'occlusione digitali, e dunque del riconoscimento delle lesioni estremamente periferiche. Dal momento che in un soggetto normale la pressione sistolica all'alluce è pari a circa l'80% della pressione brachiale, valori di indici alluce/braccio inferiori a 0,6 sono già indicativi di arteriopatia, mentre valori inferiori a 0,2 si associano generalmente a lesioni trofiche.

Per quanto concerne lo studio del microcircolo periferico sono disponibili una serie di metodiche di minor utilizzo routinario, quali la capillaroscopia, il laser-Doppler e la tensione transcutanea d'ossigeno (TcO<sub>2</sub>). L'esame Angiografico, viene invece effettuato quando a causa della gravità dell'ostruzione si ritiene possibile dover intervenire con l'intervento chirurgico vascolare. Ha quindi spesso funzione preoperatoria, soprattutto quando sono interessati i tratti aorto-iliaco e femoro-popliteo. Consiste nella somministrazione di un mezzo di contrasto nelle arterie mediante iniezione diretta (aortografia, arteriografia) o posizionamento di cateteri per via transfemorale (tecnica di Seldinger) e nello scatto successivo di numerose radiografie in breve tempo. E' così possibile ottenere una visualizzazione diretta dell'albero arterioso, localizzare selettivamente il distretto interessato dall'ostruzione e valutare la conformazione anatomica dei vasi. L'angiografia con risonanza magnetica (Angio-RM) è una metodica non invasiva di grande utilità nella pratica clinica per la visualizzazione delle arterie degli arti inferiori.

Recentemente sono apparsi lavori che utilizzano la Spettroscopia a Raggi Infrarossi (Near Infrared Spectroscopy, NIRS), per la valutazione del paziente con AOP. Rimane ancora da valutare l'importanza di questo strumento a scopo clinico e diagnostico oltre che sperimentale <sup>(15,16)</sup>. In *appendice* sono forniti i dettagli relativi a tale metodica, utilizzata anche nel presente studio.

## **Il trattamento dell'arteriopatia periferica**

La terapia dell'arteriopatia periferica varia in funzione dello stadio clinico di malattia e si fonda sul ricorso a misure generali di supporto, alla somministrazione di farmaci adeguati, a interventi non di tipo chirurgico e ad approcci chirurgici veri e propri.

All'interno delle misure generali di supporto riveste particolare importanza l'igiene scrupolosa dei piedi, l'uso di creme emollienti per evitare di far seccare l'epidermide e l'utilizzo di scarpe comode e appositamente rinforzate, per evitare traumatismi vari.

I pazienti al I° stadio della classificazione di Fontaine non necessitano né di terapia farmacologica (se si esclude la terapia antiaggregante) né chirurgica. In tali pazienti è invece fondamentale intervenire sui fattori di rischio.

Nel II° stadio l'arteriopatia presenta, nella maggior parte dei casi, un'evoluzione abbastanza favorevole con la sola terapia medica associata ad intervento sui fattori di rischio. In una percentuale compresa tra il 25%-35% dei casi la sintomatologia può peggiorare al punto da richiedere l'intervento chirurgico. Il 5% dei pazienti, soprattutto in presenza di diabete, va incontro ad amputazione. Grande attenzione va posta sulla eliminazione o, per lo meno, riduzione dei fattori di rischio, soprattutto fumo e ipercolesterolemia, in grado di favorire il processo aterosclerotico, unitamente al controllo della pressione arteriosa.

### *Terapia farmacologica*

La terapia farmacologica si è purtroppo rivelata meno efficace in questa patologia rispetto ai risultati ottenuti nelle coronaropatie. Gli antiaggreganti piastrinici (in particolare l'aspirina) sono i farmaci in grado di provocare un rallentamento nella progressione dei processi aterosclerotici, anche se non è ancora chiaro se incidano sulla tolleranza allo sforzo.

L'eparina ed il warfarin non risultano efficaci in soggetti con AOP mentre rivestono maggiore utilità in presenza di ostruzioni arteriose acute secondarie a trombosi o embolie sistemiche. Allo stesso modo non risulta di particolare efficacia la trombolisi con farmaci come la streptochinasi, l'urochinasi o tPA che invece trovano spazio nelle occlusioni arteriose acute.

Di scarsa utilità si sono dimostrati particolarmente i vasodilatatori: durante lo sforzo infatti, nelle aree distali all'ostruzione si verifica una vasodilatazione a cui segue una riduzione della pressione di perfusione a livelli talora inferiori a quelli presenti nei tessuti interstiziali durante il lavoro muscolare. Solo in presenza di un aumento della perfusione nei circoli collaterali, i farmaci vasodilatatori riuscirebbero perciò a garantire un aumento di perfusione a vantaggio dei gruppi muscolari impegnati nello sforzo.

Gli alfa-bloccanti, i calcio-antagonisti, la papaverina e altri vasodilatatori non si sono dimostrati sufficientemente efficaci in pazienti con arteriopatie occlusive. La pentossifillina, un derivato della xantina, sembra sia invece in grado di ridurre la viscosità ematica aumentando la flessibilità degli eritrociti e, quindi, la perfusione a livello del microcircolo con il risultato di garantire un maggiore apporto di ossigeno ai tessuti. Tale farmaco in prove preliminari eseguite al treadmill, non è sembrato in grado di migliorare la tolleranza allo sforzo in pazienti con claudicatio <sup>(13)</sup>.

Altri agenti quali Vitamina E, omega-3 fatty acids, ginkgo-biloba e farmaci utili a ridurre i livelli di omocisteina non si sono mostrati certamente efficaci. Maggiore efficacia sulla funzione si è evidenziata con uso in particolare di cilostazol <sup>(13)</sup> ma anche di carnitina (tabella 1) <sup>(13)</sup>.

La somministrazione di prostaglandine somministrate per via endovenosa <sup>(17)</sup> e di agenti mitogeni angiogenetici quali Vascular endothelial growth factor (VEGF) e basic fibroblast growth factor (bFGF) anch'essi per via endovenosa in pazienti con claudicatio ha fatto registrare un miglioramento della performance <sup>(18)</sup>.

### *Sport-terapia*

La proposta di introdurre l'esercizio fisico, ed in particolare il camminare, come metodo terapeutico per la claudicatio intermittens risale al 1898 <sup>(19)</sup>. Da allora numerosi studi hanno evidenziato che l'esercizio fisico è un importante ed efficace metodo terapeutico per l'arteriopatia cronica ostruttiva allo stadio II° di Fontaine, con una bassissima morbilità e mortalità. In tutti gli studi randomizzati o controllati, dopo un periodo d'allenamento, si è rilevato un incremento nella prestazione al tapis roulant ed una diminuzione del dolore durante l'esercizio, con allungamento del tempo di marcia senza la comparsa del dolore variabile tra il 44% ed il 300%, e del tempo di marcia massimale dal 25% al 442%. Valori non così significativi, ma altrettanto importanti sono stati messi in risalto da Gardner e Pouehlman in una meta-analisi nel 1995 <sup>(20)</sup>, in cui l'incremento del tempo di marcia senza la comparsa del dolore si aggirava attorno al 180% in persone che avevano seguito un programma d'allenamento, contro il 40% dei gruppi di controllo; mentre il tempo di marcia massimale era migliorato del 130%, contro il 30% dei gruppi di controllo. La terapia basata sull'esercizio fisico richiedeva di marciare quotidianamente ad un'intensità d'esercizio inferiore alla soglia della comparsa del dolore, con l'indicazione di interrompere l'esercizio fisico ai primi sintomi (parestesie o dolore). Per la riabilitazione dei pazienti arteriopatici il metodo più utilizzato rimane comunque la marcia sul tapis roulant.

Di dieci studi randomizzati condotti per valutare la reale efficacia della riabilitazione mediante l'esercizio fisico, sette presentavano un gruppo di controllo non sottoposto ad allenamento, mentre i restanti tre miravano a comparare i risultati dell'allenamento con quelli derivanti dall'applicazione

della terapia farmacologica o chirurgica. In due di questi studi inoltre, erano stati utilizzati dei questionari per valutare le modificazioni funzionali derivanti dall'esercizio fisico <sup>(21)</sup>.

In un successivo lavoro <sup>(22)</sup> condotto su 29 soggetti, è stato valutato anche l'esercizio di forza come potenziale metodo di allenamento alternativo nei pazienti affetti da AOP, considerando i muscoli la cui funzione e istologia era risultata maggiormente compromessa in un precedente studio <sup>(23)</sup>. I soggetti furono randomizzati in tre gruppi, un gruppo fungeva da controllo, mentre gli altri due venivano sottoposti a due differenti programmi di esercizio. Lo studio, della durata complessiva di 24 settimane, prevedeva che un primo gruppo attivo effettuasse un programma in supervisione di 12 settimane marcia al treadmill, mentre l'altro un allenamento di forza (3 ore alla settimana con pesi) per le prime 12 settimane seguito, per le successive 12, da esercizio al treadmill come il primo gruppo. I risultati di questo studio evidenziarono che il gruppo che per tutte le 24 settimane aveva continuato ad allenarsi al treadmill mostrava un incremento nel tempo di marcia massimale del  $74 \pm 58\%$ , un miglioramento nella durata del tempo di marcia senza la comparsa di dolore e un incremento del consumo massimale di ossigeno. Il gruppo di pazienti che aveva svolto nelle prime 12 settimane esercizi di forza, e che nelle seconde 12 settimane aveva svolto il programma al treadmill evidenziò che dopo gli esercizi di forza soltanto i valori del tempo di marcia massimale erano migliorati mentre gli altri parametri erano rimasti invariati, mentre i risultati successivi all'allenamento al treadmill rivelavano un netto miglioramento della prestazione massimale. Il gruppo di controllo che dopo 12 settimane di inattività non aveva evidenziato alcuna modificazione, fu avviato per le successive 12 ad attività combinata di marcia al treadmill ed esercizi di forza. Il risultato finale fu un incremento in picco di  $VO_2$  simile a quello osservato dopo 12 settimane di solo esercizio al treadmill. Lo studio non fece quindi che confermare come nei pazienti arteriopatici l'esercizio di marcia al treadmill migliori la prestazione fisica, e che gli esercizi di forza da soli non sono in grado di incidere fortemente sul miglioramento della performance.

Sono stati inoltre condotti alcuni studi importanti finalizzati a confrontare le capacità di miglioramento delle prestazioni fisiche in associazione sia alla terapia farmacologica che a quella chirurgica. Uno di questi <sup>(24)</sup> valutò tre diversi gruppi: uno fu sottoposto ad un programma d'esercizio, ad un altro fu somministrata una terapia con antiaggreganti (dipiridamolo ed aspirina) in combinazione con esercizio fisico, all'ultimo gruppo fu prescritta soltanto una terapia con antiaggreganti. Il programma d'allenamento prevedeva il marciare quotidianamente, con incrementi prestabiliti sia in distanza che in tempo ogni settimana, unitamente ad un programma di esercizi dinamici per le gambe da svolgere due volte alla settimana. Dopo 6 mesi di trattamento si osservò che nel gruppo che aveva assunto semplicemente la terapia farmacologica, la durata massimale di marcia e il tempo di marcia in assenza di dolore erano incrementati rispettivamente del 38% e del

35%, contro i rispettivi 86% e 90% del gruppo che aveva svolto solo il programma d'esercizio fisico. Un dato leggermente migliore risultò in questo studio nel secondo gruppo, dove la combinazione di esercizio fisico e terapia fu associata a miglioramenti rispettivamente del 105% e del 120%.

Ernst et al. effettuarono uno studio randomizzato <sup>(25)</sup> per valutare se la pentossifillina associata all'esercizio fisico fosse in grado di prolungare la distanza di marcia più del solo esercizio fisico. I pazienti furono divisi in due gruppi: ad un gruppo fu somministrata la pentossifillina associata ad un programma d'esercizio fisico, al secondo gruppo fu invece somministrato un placebo associato al programma d'esercizio. I pazienti furono valutati dopo 1, 8 e 12 settimane : fino all'8° settimana il gruppo a cui era stata somministrata la pentossifillina mostrava dei miglioramenti più importanti rispetto al secondo gruppo, ma alla 12° settimana tali miglioramenti erano sovrapponibili in entrambi i gruppi di lavoro.

Un altro studio con un gruppo di controllo <sup>(26)</sup> valutò invece gli effetti derivanti dall'effettuazione del solo bypass periferico chirurgico, dall'associazione del bypass con esercizi dinamici per le gambe per 6 mesi, e dall'esecuzione di sei mesi di solo esercizio fisico. Anche in questo caso si osservò che i miglioramenti più consistenti erano evidenziati dal gruppo di pazienti che all'intervento chirurgico aveva fatto seguire un programma di esercizi dinamici per gli arti inferiori. Creasy et al <sup>(27)</sup> invece confrontarono i miglioramenti ottenuti con l'angioplastica transluminale percutanea con quelli ottenuti dopo un programma basato sull'esercizio fisico per gli arti inferiori. Questi due gruppi furono valutati mediante un test di marcia al treadmill al 3°, 6°, 9° e 12° mese per verificare le modificazioni della distanza massima di marcia ed il tempo di marcia senza la comparsa del dolore rispetto ai test d'entrata. Gli autori osservarono che il trattamento chirurgico permetteva un significativo miglioramento entro il 3° mese, mentre successivamente il quadro si stabilizzava. Questo invece non succedeva nel gruppo che aveva svolto il programma d'allenamento dove si osservava un progressivo miglioramento anche nei mesi successivi.

L'analisi degli studi riportati in letteratura evidenzia quindi in maniera univoca che la riabilitazione mediante l'esercizio fisico è in grado di migliorare significativamente le capacità di marcia dei pazienti affetti da AOP.

E dunque, specie nei casi in cui l'intervento chirurgico risulti di difficile attuazione o di ridotto beneficio, è indubbio che la ricerca di efficaci protocolli di valutazione e di riabilitazione sia fondamentale. Al contrario però delle altre modalità terapeutiche dell'arteriopatia cronica ostruttiva periferica, l'esercizio fisico è altamente dipendente dalla volontà di partecipazione del soggetto al programma.

Il problema della riabilitazione è che i pazienti, per ottenere risultati, devono impiegare parte del loro tempo a domicilio o presso centri idonei per partecipare al programma riabilitativo.

Le modalità di proposizione del programma sono perciò assai importanti. Gli attuali protocolli in uso prevedono che i pazienti svolgano l'attività fisica presso centri specializzati camminando al punto di dolore quasi massimale per più di 30 minuti per sessione, almeno tre volte alla settimana per almeno sei mesi. Tali programmi, svolti in supervisione, si sono dimostrati maggiormente efficaci sul miglioramento dell'autonomia di cammino, rispetto a programmi home-based <sup>(28, 29)</sup>. Di contro i programmi home-based, basati su semplici istruzioni riguardo l'esercizio da effettuare (es. camminare alla massima tolleranza del dolore), hanno dimostrato una elevata e prolungata aderenza all'esercizio, con bassi costi per il sistema sanitario <sup>(29)</sup>.

L'alternativa sviluppata e validata recentemente dal Centro Malattie Vascolari dell'Università di Ferrara, attraverso il Programma di Riabilitazione Vascolare, prevede un modello alternativo non in supervisione, basato sulla valutazione funzionale seriata in ospedale e sulla successiva prescrizione personalizzata di un esercizio da eseguire a domicilio alla massima velocità libera da dolore (MAS) <sup>(30, 31)</sup>. Tale approccio riabilitativo innovativo creato per il paziente con AOP, il programma test in-train out (Ti-To), ha lo scopo di combinare i vantaggi di un tradizionale programma home-based (compliance a lungo termine e bassi costi) con quelli di un normale programma in supervisione (precise intensità di lavoro). Il programma Ti-To utilizza la MAS ovvero, l'intensità di cammino 20-30% al di sotto della velocità di soglia del dolore (PTS), tale da produrre un allenamento in assenza di dolore ed apportare adattamenti funzionali, emodinamici, cardiovascolari e metabolici tipici dell'allenamento aerobico e superiori a quelli di un programma domiciliare tradizionale <sup>(30,32-37)</sup>.

#### *Approccio invasivo negli stadi intermedi di malattia*

In questo stadio, soprattutto in caso di marcata riduzione della funzionalità e nei pazienti relativamente giovani, risulta giustificato il ricorso all'intervento chirurgico o alle tecniche di radiologia interventistica (PTA, Laser-angioplastica, atereclomina). Anche la sede delle lesioni ostruttive è importante nell'indicazione al trattamento chirurgico.

## **La terapia negli stadi avanzati di arteriopatia periferica**

### *Terapia farmacologica*

Le prostaglandine sono risultate discretamente efficaci nell'ischemia critica anche in presenza di ulcere mentre gli Angiogenic growth factors potrebbero rappresentare una opzione futura importante, anche se i primi risultati sono insoddisfacenti <sup>(11)</sup>.

### *Tecniche Invasive*

Al III° e IV° stadio Leriche-Fontaine, i pazienti con dolore a riposo, ulcere ischemiche e gangrene sono considerati a rischio di amputazione. Oltre alle terapie antalgiche più avanzate quali l'analgesia peridurale, la stimolazione epidurale continua o il blocco dei gangli simpatici lombari con anestetici locali, può divenire una scelta pressoché obbligata il ricorso all'intervento chirurgico. L'aspetto rilevante è dato dal rapporto tra rischio dell'intervento e grado e durata del beneficio attesi. Vanno considerate un appropriato inflow e outflow per mantenere funzionante il segmento rivascolarizzato e la tipologia di lesione deve essere considerata secondo la classificazione TASC, al fine di optare per la rivascolarizzazione endovascolare o chirurgica <sup>(11)</sup>. Sono inoltre da considerare la eventuale concomitanza di altre patologie e la polidistrettualità aterosclerotica, fattori in grado di aumentare il rischio operatorio.

In caso di necessità, dovendo eseguire un intervento di rivascolarizzazione nelle arteriopatie obliteranti croniche degli arti inferiori, varie sono le possibilità di scelta tra diverse tecniche (Tromboendarterectomia o TEA, Bypass, procedure angiologiche).

In alcuni casi, in pazienti con comorbidità o con ridotta chance di successo di rivascolarizzazione, l'amputazione primaria può essere il trattamento appropriato <sup>(11)</sup>. L'incidenza di amputazioni maggiori varia da 120 a 500/milione/anno <sup>(11)</sup>.

### *Altri trattamenti*

L'ossigenoterapia iperbarica secondo la Cochrane review <sup>(38)</sup>, riduce in maniera significativa il rischio di amputazione maggiore in pazienti con ulcere diabetiche, anche se i dati vanno presi con cautela, oltre a valutare i costi relativi.

La Spinal Cord Stimulation ha ridotta evidenza di outcome favorevole in pazienti con ischemia critica <sup>(11)</sup>.

Dispositivi utili a tale condizione morbosa possono rivelarsi gli strumenti di compressione pneumatica intermittente.

## **La compressione pneumatica intermittente nelle patologie vascolari**

La compressione pneumatica intermittente (CPI) è una tecnica basata sull'applicazione di una pressione a livello di varie sedi dell'arto inferiore, finalizzata a provocare modificazioni emodinamiche a partire dalla zona di trattamento. La definizione MeSH 2007 considera gli strumenti di CPI in grado di generare forze intermittenti, uniformi o graduate, che facilitano lo svuotamento delle vene.

### *Utilizzo della compressione pneumatica intermittente nelle diverse patologie venose e linfatiche*

Le patologie tromboemboliche sono la maggior causa di morte tra pazienti ospedalizzati. I trattamenti efficaci di prevenzione per questi pazienti prevedono l'uso di strumenti di compressione pneumatica intermittente. Questi strumenti vengono utilizzati per ridurre l'edema e prevenire il tromboembolismo venoso, quale la trombosi venosa profonda degli arti inferiori. Per questo tipo di patologia si utilizza una pressione da 35 fino a 65 mmHg. Numerose evidenze scientifiche validano la metodica soprattutto in combinazione con la profilassi eparinica; altra metodica simile, più moderna, è la Foot Pump, una sorta di scarpa con suola gonfiabile in grado di aumentare la velocità del sangue venoso. La compressione pneumatica plantare agisce sulla pianta del piede con pressioni fra 100-160 mmHg ma con durata di 0,4-2 secondi <sup>(70)</sup>.

Oltre alla prevenzione della trombosi venosa profonda gli strumenti di CPI sono utilizzate, sempre in ambito venoso, per il trattamento delle ulcere da stasi.

Nelle Linee Guida relative alla gestione delle ulcere venose proposto dalla Government and Regulatory Task Force della Association for the Advancement of Wound Care, una delle otto modalità riguardanti l'uso specifico di compressione con livello A di evidenza, è la compressione pneumatica intermittente <sup>(71)</sup>.

Relativamente alle patologie linfatiche, e in particolare per quanto riguarda invece il Drenaggio Linfatico Meccanico, le più comuni apparecchiature sfruttano sistemi pneumatici alternati che, incrementando la pressione sulla cute in modo sequenziale sui vari distretti in senso caudo-craniale, potenziano la spinta centripeta della linfa degli arti linfedematosi verso le strutture linfatiche maggiori del tronco. L'azione principale di questa metodica è mirata al drenaggio della componente liquida dell'edema, influenzando, quindi, solo indirettamente la componente fibrotica e proteica dell'edema linfatico. Si ricorda, a questo proposito, che nonostante un ottimo impatto sui volumi ottenibile con questa metodica, se non adeguatamente combinata con altre terapie come, ad esempio, il linfodrenaggio manuale e il ricorso a tutori elastici, si potrebbe cagionare un peggioramento della fibrotizzazione dei tessuti ed un conseguente aggravamento del quadro clinico e dell'edema solo apparentemente inspiegabile. Il linfodrenaggio meccanico rappresenta, a

differenza di altri presidi terapeutici, una indubbia praticità di utilizzo rendendolo, in alcuni casi selezionati, gestibile anche a livello domiciliare <sup>(72)</sup>. Ci sono molte altre applicazioni di compressione pneumatica per la riduzione di edema o per il mantenimento del flusso ematico normale. I sistemi utilizzati per questi sono semplicemente quelli attualmente impiegati per linfedema, prevenzione della trombosi venosa profonda e disordini arteriosi. Ci sono poche applicazioni di compressione che fanno uso di altre proprietà di compressione. Fra queste si segnalano macchine per il miglioramento nella deformità fissa di flessione dell'intero arto, in quanto tendono a raddrizzare l'arto in compressione. Mentre recenti studi di compressione intermittente hanno evidenziato un miglioramento di flusso sanguigno attraverso le ossa contando su lunghi periodi di compressione. Altre applicazioni si stanno sperimentando nella riabilitazione degli emodializzati <sup>(73)</sup>.

#### *Utilizzo della compressione pneumatica intermittente nei vari stadi dell'arteriopatia periferica*

I primi studi sulla CPI arteriosa furono eseguiti a metà degli anni '60 da Henry et al <sup>(40)</sup>, il quale osservò l'aumento del flusso arterioso utilizzando un tipo di dispositivo di compressione pneumatica intermittente per TVP con la pressione aumentata a 100 mmHg. Henry misurò il flusso utilizzando una tecnica di purificazione del tessuto di un tracciante I131 attraverso iniezione nel piede. Dimostrò che gli arti a cui si applicava la CPI evidenziavano una più rapida pulitura dell'iniettato di quanto facessero gli arti di controllo.

Dillon <sup>(40)</sup> sviluppò un dispositivo cardiosincrono di compressione applicato con alta pressione e con una rapida compressione a partire dal inguine o polpaccio fino alle dita del piede. Negli arteriopatici in stadi avanzati osservò un aumento dell'impulso volumetrico al polpaccio, un aumento delle pressioni di ossigeno per via sottocutanea e un aumento del segnale Doppler nell'arteria pedidia. Banga et al <sup>(40)</sup> applicò una compressione simultanea rapida ad alta pressione al piede e al polpaccio in pazienti con stadio Fontaine III-IV notando attraverso la pletismografia un aumento di flusso sanguigno e un miglioramento del tempo di recupero della pressione d'ossigeno transcutanea.

Una recensione di Labropoulos <sup>(40)</sup> ha esaminato 26 studi effettuati utilizzando la CPI su arteriopatici. Egli ha concluso che gli studi dimostrano benefici fisiologici da CPI che possono essere utilizzati in pazienti con grave malattia arteriosa periferica che non possono essere candidati per la chirurgia o angioplastica percutanea.

Le modificazioni emodinamiche prodotte da dispositivi di compressione pneumatica intermittente sono varie e complesse. A livello del distretto circolatorio si ritiene che la compressione pneumatica intermittente provochi una distensione delle cellule epiteliali delle arterie e di un aumento dello shear stress. A questo seguirebbe una maggiore produzione di ossido nitrico e un aumento di

prostaciline circolanti, con l'inibizione dell'aggregazione piastrinica e la contrazione della muscolatura liscia. Il risultato finale sarebbe un aumento della vasodilatazione e perfusione. A livello del muscolo scheletrico si ritiene che l'aumento suscitato in fase di contrazione sia responsabile di un aumento del gradiente artero-venoso e del flusso arterioso e di una diminuzione della pressione venosa e della stasi periferica. L'aumento della pressione interstiziale a livello sottocutaneo potrebbe favorire un re-ingresso in circolazione dei liquidi interstiziali <sup>(39)</sup>.

La base fisiologica per la compressione e l'impatto della terapia sulla funzione di compressione venosa, arteriosa e la linfatica e sui processi infiammatori, come l'intrappolamento dei globuli bianchi associate a ulcerazione è stato ben descritto <sup>(69)</sup>. Effetti della CPI sulla rigenerazione dei tessuti e sovraregolazione di fattori angiogenici nei muscoli scheletrici sono stati inoltre documentati nel ratto <sup>(74,75)</sup>.

Diversi autori hanno documentato l'efficacia del trattamento con CPI in pazienti affetti da arteriopatia periferica, in cui un miglior ritorno venoso e l'abbassamento della pressione venosa indotti dalla CPI permetterebbero di ottenere un aumento del gradiente pressorio artero-venoso con incremento di sangue arterioso alle estremità degli arti inferiori <sup>(39)</sup>.

Il trattamento con CPI con manicotti posizionati in una o più sedi, si è inoltre rivelata utile nell'accelerare i processi di guarigione delle ulcere arteriose e nei quadri post operatori per la prevenzione di chiusure di bypass infrainguinali, con aumento dell'inflow a livello dei vasi del polpaccio e una diminuzione delle resistenze periferiche <sup>(49,68)</sup>.

Nella tabella 2 <sup>(41-51)</sup> e 3 <sup>(52-67)</sup> si trova una selezione di lavori basati rispettivamente su esposizione acuta e cronica di CPI per problematiche arteriose con somministrazioni in varie sedi, con differenti cicli e pressioni di utilizzo.

# INTRODUZIONE TECNICA

## **Caratteristiche e limiti degli strumenti per la Compressione Pneumatica Intermittente in commercio**

Dal punto di vista tecnico gli strumenti per CPI sono costituiti da una pompa pneumatica e meccanica composta da un generatore di impulso pneumatico e da un blocco gonfiabile di plastica che circonda la zona di trattamento (coscia, polpaccio o piede) <sup>(76)</sup>.

Un elenco delle strumentazioni in commercio reperite è presentata in Tabella 4, dove vengono illustrati il nome dell'apparecchiatura, della ditta produttrice, alcune caratteristiche descritte dal costruttore e qualche specifica tecnica.

Negli ultimi anni è andato progressivamente crescendo l'interesse per tali dispositivi (figura 4), pur permanendo vari elementi critici per l'uso nella pratica clinica.

Gli strumenti di CPI differiscono tra loro per sede e caratteristiche della compressione. L'efficacia dei diversi dispositivi è comunemente dimostrata attraverso la dimostrazione della loro capacità di modificare la velocità venosa o il flusso anziché su effetti clinici determinati attraverso studi randomizzati controllati. Mancano quindi dati clinici che possano indirizzare il medico nella scelta del dispositivo idoneo per il trattamento di una specifica condizione patologica e ci si basa semplicemente sui dati tecnici disponibili.

In particolare per le patologie arteriose, oltre alla scarsa disponibilità di strumenti specifici per tali condizioni e in particolare per l'ischemia critica, pochi studi sono effettivamente disponibili. Il tempo di trattamento continuo raccomandato per questi dispositivi è tra 2 e 4 ore con limiti di compliance da parte del paziente. Ultima considerazione, per altro di grande rilievo, è che mancano dati significativi relativi ad un incremento di ossigenazione a livello del piede ischemico dopo trattamento con CPI o addirittura esistono dati che indicano un mancato benefici<sup>(77)</sup>.

## **La ricerca di un nuovo dispositivo di compressione pneumatica intermittente per il paziente con ischemia critica**

L'idea di base sviluppata presso il Centro Malattie Vascolari dell'Università di Ferrara era quella di mettere a punto, sulla base di un concetto emodinamico nuovo, uno strumento in grado di evocare marcate modificazioni emodinamiche capace di sviluppare una significativa modificazione di perfusione a livello del piede ischemico e di ottenere tali effetti attraverso tempi di somministrazione quanto possibile ridotti per favorire l'adesione del paziente alla terapia cronica.

Mirava infine a fornire regimi pressori personalizzati, a differenza dei dispositivi tradizionali, e a mettere a punto un ciclo terapeutico ottimale per i pazienti.

### *L'esperienza personale*

Il percorso di ricerca dello scrivente è iniziato con una borsa di studio nell'ambito del Bando di Innovazione Organizzativa e Manageriale nelle micro e piccole medie imprese-PMI, erogata con la coordinazione di ASTER nell'ambito della Misura D.1 Azione 5 del POR FSE Regione Emilia-Romagna. Ciò ha consentito, da una parte di approfondire la ricerca bibliografica e la raccolta di documentazione dei dispositivi già in commercio ma soprattutto di effettuare uno stage in una azienda produttrice di strumenti a compressione pneumatica per patologie venose e linfatiche svolgendo attività di raccordo tra la struttura Universitaria Centro Malattie Vascolari, dove si stava sviluppando l'idea innovativa, e l'azienda che doveva costruire il prototipo da testare.

Nel successivo periodo lo scrivente ha iniziato il Dottorato di Ricerca in Scienze Biomediche, curriculum specifico Esercizio Fisico e Malattie Vascolari durante il quale ha partecipato allo studio di modalità di analisi della perfusione distale attraverso Spettroscopia a Raggi Infrarossi e successivamente allo studio preliminare del dispositivo su sani e malati.

Scopo di questa fase era mettere a punto il prototipo definitivo, definire la pressione da erogare da parte del dispositivo, i tempi ottimali di somministrazione arrivando a delineare il ciclo terapeutico da sperimentare.

L'uso combinato del dispositivo originale in associazione con medicazioni avanzate è stato inoltre studiato in pazienti con lesioni trofiche.

Lo strumento finale, chiamato "Gradient Pump" ha poi seguito un percorso di brevettazione internazionale (figura 5).

### **Caratteristiche del dispositivo originale**

Il Gradient Pump è costituito da un unico manicotto gonfiabile collegato ad un compressore in grado di esercitare pressioni variabili e periodiche. A differenza degli strumenti in commercio, che prevedono dispositivi attuatori per piede e/o polpaccio, la sede di compressione prevista è unicamente la coscia. Lo strumento mira infatti ad ottenere significativi effetti emodinamici attraverso l'applicazione di compressioni periodiche a livello dei vasi venosi di coscia, in particolare della vena femorale.

Il manicotto da applicare alla coscia è stato progettato in forma rettangolare, di altezza adeguata per meglio adattarsi alla conformazione dell'arto e fornito di un parziale supporto rigido per permettere una adeguata e mirata compressione della vena femorale. Ulteriori aspetti innovativi sono la presenza di un regolatore manuale della pressione erogabile dal compressore per personalizzare il trattamento e la presenza di un di un temporizzatore elettromeccanico in grado di modificare i tempi

di lavoro/pausa dello strumento. Sulla base dei presupposti emodinamici il ciclo del dispositivo attuatore è stato impostato a 20 sec di compressione e 40 sec di decompressione.

### **Scopo dello studio**

Lo studio di efficacia del prototipo, oggetto di questa dissertazione, è stato suddiviso in due fasi consecutive miranti a:

*Studio A:* valutare le variazioni emodinamiche venose e la perfusione distale con dispositivo "Gradient Pump" per studiare modificazioni in corso di ciclo operativo, in corso di ciclo terapeutico e la eventuale relazione tra modificazioni indotte a livello venoso e incremento di perfusione a livello del piede.

*Studio B:* confrontare modificazioni emodinamiche, di perfusione al piede e compliance dei pazienti con "Gradient Pump" vs. un dispositivo tradizionale, utilizzando a tale scopo quello più rappresentato dalla letteratura internazionale.

# STUDIO A

**"Valutazione delle variazioni emodinamiche e della perfusione al piede con dispositivo "Gradient Pump".**

## **Scopo dello studio**

Scopo dello studio è stato studiare gli effetti di una nuova apparecchiatura a CPI per le patologie arteriose. L'ipotesi era che lo strumento favorisse il deflusso di sangue dai distretti periferici congesti ed ipossici nel paziente con ischemia critica, facilitando l'inflow arterioso e incrementando la perfusione del piede e dell'unità microcircolatoria.

## **Soggetti**

Sono stati reclutati 7 pazienti con AOP in stadio II B-III-IV Leriche-Fontaine per un totale di 12 arti affetti. I pazienti erano stati precedentemente valutati presso il Dipartimento di Chirurgia Vascolare o gli ambulatori di Diagnostica Non Invasiva mediante esame clinico e/o strumentale (Eco-Color-Doppler e/o Angio-TAC o Agio-RMN). Le caratteristiche dei soggetti sono riportate in Tabella 5. Sono stati esclusi dallo studio i pazienti con insufficienza venosa cronica (classe CEAP 2-6), recente trombosi venosa profonda (< 12 mesi), ulcere trofiche con infezione in atto, presenza di importante edema agli arti inferiori, grave insufficienza cardiaca congestizia (classe NYHA 3 o superiore).

Tutti i partecipanti hanno fornito consenso informato scritto e il protocollo dello studio è stato approvato dal Comitato Etico Locale.

## **Metodi**

### *Il dispositivo*

Il Gradient Pump è costituito da un bracciale di compressione da posizionare alla coscia con supporto rigido interno per fornire adeguata e mirata compressione della vena femorale. Il manicotto è collegato ad un compressore in grado di erogare pressioni variabili. Il ciclo operativo è costituito da un gonfiaggio progressivo, con una fase di compressione della durata di 20 secondi e una successiva fase di decompressione della durata di 40 secondi (tempo di ciclo al minuto).

Le caratteristiche tecniche dello strumento sono riassunte in tabella 6.

### *Trattamento*

Gli arti malati dei soggetti in studio sono stati sottoposti ad un ciclo terapeutico della durata complessiva di 25 minuti (3 periodi di lavoro di 5 minuti alternati a 3 periodi di pausa della stessa durata). Il dispositivo è stato applicato dopo aver fatto riposare il soggetto in clinostatismo per almeno 10 minuti. La posizione clinostatica è stata mantenuta per l'intera durata del trattamento. Per tutti i pazienti la pressione di erogazione è risultata pari a “pressione sistolica del paziente - 20 mmHg” con valore massimo a 120 mmHg.

### **Misurazioni**

#### *Misurazioni emodinamiche*

Le misure emodinamiche sono state effettuate con il soggetto in clinostatismo a livello della vena femorale reperita in sede inguinale utilizzando uno Eco-Color Doppler e sonda da 7,5 MH (Technos MP, Esaote Biomedics Genova, Italy).

I parametri valutati sono stati Time Average Velocity (TAV) e Blood Flow (BF).

Le misurazioni sono state effettuate in condizione basale prima dell'avvio del trattamento e durante il trattamento. In particolare sono state studiate le seguenti fasi:

- il singolo ciclo operativo che comprende le diverse fasi di gonfiaggio e sgonfiaggio del manicotto (figura 6);
- il ciclo terapeutico che comprende 3 periodi di lavoro (ognuno costituito da 5 cicli operativi) della durata di 5 minuti ognuno intervallati da 3 periodi di riposo di pari durata in cui il dispositivo è in stand by (figura 7).

#### *Studio delle modificazioni emodinamiche durante un singolo ciclo operativo:*

Le misurazioni sono state effettuate nelle diverse fasi del ciclo operativo del dispositivo attuatore: nella condizione di compressione iniziale (fase In1), in condizione di compressione totale (fase In) e di decompressione totale (fase Out) (figura 6). Le misurazioni sono state effettuate nel secondo periodo di lavoro del ciclo terapeutico.

#### *Studio delle modificazioni emodinamiche durante ciclo terapeutico:*

Allo scopo di determinare le modificazioni emodinamiche in corso di trattamento sono stati misurati gli stessi parametri nella fase “Out” dell'ultimo ciclo operativo del secondo e del terzo periodo di lavoro.

### *Perfusione tissutale al piede*

E' stato utilizzato uno strumento Oxymon MK III, Artinis Medical System (Paesi Bassi). La metodica NIRS è una tecnica diagnostica non invasiva ed in tempo reale, in grado di misurare la perfusione tissutale mediante la valutazione delle variazioni dell'emoglobina ossigenata (HBO<sub>2</sub>), e deossigenata (HHBO<sub>2</sub>). Maggiori dettagli sono forniti in appendice.

Lo strumento è dotato di due sensori distanziati 4 cm l'uno dall'altro che sono stati posizionati sul dorso del piede, nel primo spazio intermetatarsale a livello dell'arteria pedidia (figura 8).

Sono state registrate le variazioni nel tempo della traccia relativa a HBO<sub>2</sub>, HHBO<sub>2</sub> e totale (tHB corrispondente alla somma di HBO<sub>2</sub> e HHBO<sub>2</sub>) al livello basale prima dell'accensione del dispositivo per un periodo di 5 minuti e durante l'intero ciclo terapeutico.

Al termine del ciclo terapeutico i dati semiquantitativi ottenuti in funzione del tempo attraverso il software Oxysoft 47 messo a punto dall'azienda produttrice (Artinis Medical System, Netherland) sono stati estratti e trasferiti in un foglio elettronico (Excel). Dopo normalizzazione allo zero i dati sono stati analizzati con un software statistico (Medcalc 8.0, Medcalc Software, Mariakerke, Belgium) per la determinazione dell'area sottostante la curva. In tal modo è stato possibile quantificare le variazioni individuali di HBO<sub>2</sub>, HHBO<sub>2</sub> e tHB attraverso la creazione delle aree di perfusione, estrazione e di volume totale di sangue a confronto con i valori delle aree calcolate a livello basale (figura 9).

### **Analisi statistica**

Le variabili continue sono espresse come Media  $\pm$  Deviazione Standard. La distribuzione normale dei dati è stata verificata mediante il test di Kolmogorov-Smirnov. I parametri emodinamici e di perfusione del piede raccolte al basale, e nelle diverse fasi considerate sono stati confrontati utilizzando il test di Wilcoxon. E' stato considerato statisticamente significativo un valore di p di 0,05 o meno. I dati sono stati analizzati utilizzando il programma (Medcalc 10.0 (Medcalc Software, Mariakerke, Belgium).

### **Risultati**

La terapia proposta in modalità intervallata è risultata ben tollerata. Nessuno dei soggetti testati (n=7) ha richiesto l'interruzione del trattamento né ha riferito sensazioni negative.

### *Modificazioni emodinamiche durante singolo ciclo operativo*

I parametri determinati con metodica Eco-Color-Doppler hanno evidenziato una variazione di TAV e BF a livello della vena femorale nelle diverse fasi considerate rispetto al valore basale, con

significativo incremento di BF nella fase “In1” ( $P= 0.043$ ) e decremento nella fase “In” ( $P= 0.0024$ ) (Figura 10). I valori sono riportati in tabella 7.

#### *Modificazioni emodinamiche durante ciclo terapeutico*

Durante il ciclo terapeutico il valore di BF misurato nella fase “out” aumenta dalla fase iniziale a quella finale di trattamento mentre la TAV anche’ssa misurata nella fase “out” evidenzia un incremento costante durante tutto il ciclo di lavoro; per entrambi i valori non si è raggiunta significatività statistica (figura 11).

#### *Perfusione tissutale al piede*

Rispetto ai valori di base si è osservato un incremento significativo della perfusione tissutale misurata mediante metodica NIRS, in tutte i periodi di lavoro del ciclo terapeutico, con variazione positiva sia del volume di sangue totale (tHB) che di  $HBO_2$  e di  $HHBO_2$  della zona su cui sono posizionati i sensori (figura 12).

Inoltre la perfusione insufficiente a livello basale si positivizza e continua a mantenersi alta nonostante la maggior estrazione a testimoniare un continuo apporto di  $HBO_2$  almeno per i primi due periodi di lavoro come evidenziato dal parametro tHB (figura 13). I valori sono riportati in tabella 8.

#### *Relazione tra variazioni emodinamiche alla vena femorale e perfusione al piede*

Le variazioni di BF e di TAV rispetto il valore basale determinato a livello della vena femorale e la fase “Out” del ciclo operativo al termine del ciclo terapeutico del Gradient Pump, sono risultate correlate alla variazione di perfusione distale al piede (figura 14).

### **Conclusioni**

I dati preliminari raccolti evidenziano che lo strumento a CPI ideato sulla base di un originale approccio emodinamico e utilizzato con modalità intervallata, ha creato variazioni delle condizioni emodinamiche con favorevole modificazione della perfusione delle zone ischemiche e incremento della capacità estrattiva dei distretti muscolari locali.

Le relazioni osservate tra la perfusione a livello distale e i valori emodinamici di flusso permette di ipotizzare che il gradiente creato dal manicotto favorisca un deflusso venoso dal microcircolo con possibile afflusso arterioso nel distretto ischemico distale.

## STUDIO B

**“Confronto fra le modificazioni emodinamiche, di perfusione al piede e compliance dei pazienti con “Gradient Pump” vs. un dispositivo a CPI tradizionale”**

### **Scopo Dello Studio**

Scopo di questo studio è stato quello di confrontare gli effetti emodinamici, la perfusione tissutale e la compliance dei pazienti, ottenuti in seguito alla somministrazione di compressione pneumatica intermittente da due diversi dispositivi: lo strumento gold standard (Art Assist ACI Medical, LLC San Marcos, CA) il dispositivo più rappresentato negli studi scientifici relativi al trattamento dei pazienti con arteriopatía periferica rispetto ad un nuovo dispositivo CPI (Gradient Pump).

### **Soggetti**

Sono stati misurati 12 soggetti affetti da arteriopatía periferica con un grado di malattia IIb-III-IV della classificazione Fontaine - per un totale di 21 arti-malati. Dodici gambe delle 21 erano in condizione di ischemia critica (ABI <0,4 e /o lesioni trofiche).

Criteri di esclusione come studio A. Tutti i partecipanti hanno fornito consenso informato scritto, e il protocollo dello studio è stato approvato dal Comitato Etico Locale. Le caratteristiche dei partecipanti sono riportati nella tabella 9.

### **Metodi**

#### *I dispositivi*

Art Assist (AA), il dispositivo disponibile sul mercato e più rappresentato in letteratura, è costituito da un manicotto di compressione che abbraccia piede e polpaccio in grado di generare una pressione sequenziale di 120 mmHg prima al piede e dopo 3 secondi al polpaccio seguiti da 17 secondi di decompressione per un totale di tre cicli (compressione/decompressione) al minuto. Dalla valutazione degli studi presenti in letteratura è stato calcolato che il tempo di applicazione medio del dispositivo è stato di  $2,6 \pm 1,9$  ore.

Gradient Pump (GP), un nuovo dispositivo a CPI, è costituito da un bracciale di compressione da posizionare alla coscia con supporto rigido interno per fornire adeguata e mirata compressione della vena femorale. Il manicotto è collegato ad un compressore in grado di erogare pressioni variabili. Il ciclo operativo è costituito da un gonfiaggio progressivo, con una fase di compressione della durata di 20 secondi e una successiva fase di decompressione della durata di 40 secondi (tempo di ciclo al

minuto). E' stato proposto un trattamento intermittente per GP, sulla base di 5 minuti di lavoro (dispositivo acceso), seguita da 5 minuti di riposo (dispositivo spento) per un totale di 20 minuti di lavoro e 35' di trattamento totale. La pressione di mandata può essere regolata. Nel presente studio è stata somministrata una pressione pari a 120 mmHg o di 20 mmHg sotto la pressione arteriosa sistolica per i pazienti ipotensivi.

### **Trattamento**

Sono stati misurati nelle medesime condizioni gli effetti degli strumenti di AA e dispositivo GP, in due giorni diversi dopo  $48 \pm 2$  ore (2 osservazioni) l'uno dall'altro, con ordine casuale. AA è stato applicato per 2 ore consecutive, GP per un totale di 35 minuti (compresi i 15 minuti di riposo tra i 4 periodi di lavoro di 5 minuti ciascuno). Tutti i partecipanti erano in cieco per il dispositivo utilizzato nei trattamenti. Gli operatori non erano in cieco rispetto ai trattamenti.

### **Misurazioni**

Le misurazioni per tutti e due i dispositivi sono state effettuate in posizione clinostatica e in diversi periodi durante il trattamento

#### **Ankle Brachial Index (ABI)**

Per tutti i soggetti è stato misurato l'indice caviglia-braccio (ABI) in accordo con gli standard riconosciuti <sup>(81)</sup>, dallo stesso operatore, a riposo prima del trattamento e al termine del trattamento (figura 15).

#### **Misurazioni Eco-Color-Doppler**

Le misure Eco-Color Doppler sono state eseguite a livello basale, dopo 30 minuti di trattamento nella fase di decompressione di un periodo di lavoro e alla fine del trattamento (figura 15).

E' stato utilizzato uno strumento LOGIQ S6 (General Electrics) con una sonda 7,5 MH. Sono state considerati i seguenti parametri: time average velocity (TAV) e il blood flow (BF) reperiti nella vena femorale a livello inguinale e nella arteria poplitea (o collaterali).

#### **Misurazioni di perfusione tissutale al piede**

E' stato utilizzato uno strumento Oxymon MK III, Artinis Medical System (Paesi Bassi). La metodica NIRS è una tecnica diagnostica non invasiva ed in tempo reale, in grado di misurare la perfusione tissutale mediante la valutazione delle variazioni dell'emoglobina ossigenata ( $\text{HbO}_2$ ), e deossigenata ( $\text{HHbO}_2$ ). Maggiori dettagli sono forniti in appendice.

Lo strumento è dotato di due sensori distanziati 4 cm l'uno dall'altro che sono stati posizionati sul dorso del piede, nel primo spazio intermetatarsale a livello dell'arteria pedidia (figura 8).

Sono state registrate le variazioni nel tempo della traccia relativa a HBO<sub>2</sub>, HHBO<sub>2</sub> e totale (tHB corrispondente alla somma di HBO<sub>2</sub> e HHBO<sub>2</sub>) al livello basale prima dell'accensione del dispositivo per un periodo di 5 minuti e durante l'intero ciclo terapeutico.

Al termine del ciclo terapeutico i dati semiquantitativi ottenuti in funzione del tempo attraverso il software Oxysoft 47 messo a punto dall'azienda produttrice (Artinis Medical System, Netherland) sono stati estratti e trasferiti in un foglio elettronico (Excel). Dopo normalizzazione allo zero i dati sono stati analizzati con un software statistico (Medcalc 8.0, Medcalc Software, Mariakerke, Belgium) per la determinazione dell'area sottostante la curva. In tal modo è stato possibile quantificare le variazioni individuali di HBO<sub>2</sub>, HHBO<sub>2</sub> e tHB attraverso la creazione delle aree di perfusione, estrazione e di volume totale di sangue a confronto con i valori delle aree calcolate a livello basale (figura 9).

Sia per GP che per AA è stata calcolata l'area sotto la curva basale e tra il 30' e il 35' minuto del ciclo terapeutico per tutti i parametri (figura 17). Inoltre per AA è stata calcolata l'area sotto la curva tra 115' e 120' minuto di ciclo terapeutico (figura 17).

### **Compliance**

E' stato somministrato ai pazienti un questionario appositamente sviluppato (19 domande, 2 sezioni) prima, durante e dopo ogni periodo di trattamento al fine di valutare i dispositivi in termini di sollievo dei sintomi, effetti collaterali, soddisfazione e facilità di utilizzo. E' stato applicato un punteggio da zero a dieci per domande che richiedono una graduazione, dove zero rappresenta la situazione migliore (nessun dolore) e dieci la situazione peggiore (dolore massimo). Per le domande che richiedevano risposta affermativa o negativa è stato applicato un punteggio pari a zero per la risposta positiva e un punteggio pari a uno per la risposta negativa.

### **Analisi statistica**

Le variabili continue sono espresse come Media  $\pm$  Deviazione Standard. La distribuzione normale dei dati è stata verificata mediante il test di Kolmogorov-Smirnov.

I parametri emodinamici e perfusione del piede raccolte al basale, durante e alla fine del trattamento sono stati confrontati utilizzando il test di Wilcoxon. Le differenze tra i punteggi al questionario sono stati valutati mediante il test di Mann Whitney. E' stato considerato statisticamente significativo un valore di p di 0,05 o meno. I dati sono stati analizzati utilizzando il programma (Medcalc 10.0 (Medcalc Software, Mariakerke, Belgium).

## **Risultati**

Tre pazienti hanno interrotto il trattamento con AA a causa del dolore provocato dal bracciale di compressione. Tutti i pazienti hanno completato il periodo di trattamento con GP.

### **Ankle Brachial Index (ABI)**

A tutti i pazienti è stata effettuata la misurazione.

Trattamento con AA: non sono stati evidenziate significative modifiche tra i livelli basali e quelli di fine trattamento considerando sia tutte le gambe in studio (n = 21) che le sole gambe con IC (n = 12) (tabella 10).

Trattamento con GP: i valori di fine trattamento sono risultati significativamente maggiori rispetto ai basali sia considerando tutte le gambe in studio che le sole affette da IC. (tabella 10).

### **Misurazioni Eco-color-Doppler**

I valori di TAV e BF relativi a tutte le gambe in studio (n=21) e alle sole gambe affette da IC (n=12) per entrambi i dispositivi sono riportati nelle Tabelle 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18.

#### **Tutte le gambe:**

Trattamento con AA: Nessuno dei parametri misurati sia a livello della vene femorale che dell'arteria poplitea in fase di decompressione a 30' e al termine del trattamento ha mostrato variazioni significative rispetto al basale.

Trattamento con GP: entrambi i parametri misurati a livello della vena femorale sia in fase di decompressione a 30' e al termine del trattamento hanno evidenziato un significativo aumento rispetto al basale. All'arteria poplitea è stato osservato un significativo miglioramento di BF misurato alla fine del trattamento.

#### **Gambe con IC:**

Trattamento con AA: Nessuno dei parametri misurati sia a livello della vene femorale che dell'arteria poplitea in fase di decompressione a 30' e al termine del trattamento ha mostrato variazioni significative rispetto al basale.

Trattamento con GP: I valori di BF misurati alla vena femorale al termine del trattamento sono risultati significativamente più alti rispetto ai valori basali. Per quanto riguarda l'arteria poplitea è stato osservato un aumento significativo di BF in fase di decompressione a 30 minuti. Una rappresentazione grafica dei valori di TAV e BF per tutte le gambe e per le gambe con IC sono rappresentate in figura 18, 19, 20, 21.

## **Misurazione della perfusione al piede**

Tutti i parametri rilevati con metodologia NIRS sono stati raccolti con entrambi i dispositivi in tutte le gambe malate e nelle gambe con IC. I valori sono riportati nella tabella 19 e 20.

### **Tutte le gambe:**

Trattamento con AA. Dopo 30 minuti di trattamento nella fase di decompressione di un ciclo di lavoro è stata osservata una significativa diminuzione rispetto ai valori basali di emoglobina totale ( $p = 0,0012$ ), con concomitante calo di  $HbO_2$  ( $p = 0,0095$ ) e  $HhbO_2$  ( $p = 0,0024$ ) (tabella 19).

Trattamento con GP. Dopo 30 minuti di trattamento nella fase di decompressione di un ciclo di lavoro è stato osservato un significativo aumento della emoglobina totale ( $p < 0,0001$ ) con un miglioramento di  $HbO_2$  ( $p = 0,0012$ ) e  $HHbO_2$  rispetto ai valori basali (tabella 19).

### **IC gambe:**

Trattamento con AA. Dopo 30 minuti di trattamento nella fase di decompressione di un ciclo operativo, è stata confermata una significativa diminuzione dei valori di emoglobina totale ( $p = 0,0371$ ) rispetto ai valori basali (tabella 20).

Trattamento con GP. La stessa situazione sopra descritta è per il trattamento GP (tabella 20).

## **Compliance**

Il 33% dei partecipanti, ha riferito sensazione negativa o solo dolore durante e dopo l'applicazione del manicotto AA.

A seguito del trattamento con AA, tre pazienti hanno riportato un peggioramento dei sintomi, rispetto al basale, mentre dopo il ciclo operativo con GP, quattro pazienti hanno riportato un miglioramento dei sintomi rispetto al livello basale.

Tutti i pazienti hanno compilato il questionario.

Il trattamento con GP è stato meglio tollerato per il sollievo dei sintomi, effetti collaterali, soddisfazione e facilità di utilizzo ( $p = 0,0262$ ). Considerando la sezione che descrive l'uso del dispositivo (tipo di manicotto, facilità d'uso, ecc) il livello più alto di soddisfazione è stato osservato per GP rispetto AA ( $p < 0,0001$ ).

I risultati sono riportati in tabella 21 e 22.

## **Conclusioni**

Modificazioni emodinamiche perfusione distale e compliance osservate con GP risultano superiori a quelle registrate con uno strumento per AOP presente sul mercato.

Il trattamento con GP è risultato inoltre meglio tollerato per riduzione dei sintomi, effetti indesiderati e facilità di impiego, con maggior livello di soddisfazione.

## CONCLUSIONI

I due studi effettuati forniscono informazioni di rilievo sugli effetti della compressione pneumatica con il dispositivo gradient pump. I risultati possono essere così riassunti: il dispositivo evoca modificazioni emodinamiche che sono progressivamente crescenti nel ciclo terapeutico individuato come utile-efficace, appare in grado di migliorare la perfusione distale nel paziente con arteriopatía periferica e/o IC. Le modificazioni emodinamiche inoltre sono superiori a quelle osservate con il dispositivo maggiormente studiato in letteratura e in commercio e soprattutto, a differenza di questo, favoriscono l'incremento di perfusione nel piede ischemico.

L'avvicinamento alla compressione pneumatica da parte del gruppo di lavoro, primariamente rivolto alla sport-terapia con particolare esperienza nell'arteriopatía periferica, derivava dalla necessità di rispondere a una esigenza di parte della popolazione di pazienti afferenti al servizio. Alcuni di essi infatti in fase di riabilitazione incorrevano in periodi di impossibilità a deambulare per dolori continui al piede ischemico o in fasi di dolore notturno. La gran parte dei pazienti inseriti nel programma riabilitativo sono infatti al II stadio B Leriche-Fontaine e alcuni di essi possono scivolare verso il III stadio. La presenza di pregressi interventi o di gravi comorbidità richiedono però trattamenti non invasivi e conservativi.

L'idea di partenza era creare un dispositivo in grado di fornire una risposta alternativa o complementare a pazienti con arteriopatía avanzata non in grado di deambulare, per evocare i benefici angiogenetici oltre che di funzione già noti. L'ipotesi emodinamica di partenza era basata sul fatto che si potesse ottenere un importante effetto emodinamico non agendo in senso principalmente distale, con manicotti piede-polpaccio come nella gran parte dei dispositivi disponibili <sup>(41-67)</sup> ma lavorando solo prossimalmente (alla coscia) e sfruttando i movimenti di flusso creati per favorire la perfusione distale. Un singolo manicotto alla coscia poteva teoricamente ottenere lo schiacciamento della vena femorale, che a sua volta avrebbe potuto evocare una azione propulsiva a livello del circolo venoso. Attraverso un meccanismo di aspirazione si sarebbe potuto favorire lo svuotamento della unità microcircolatoria distale del piede congesto, consentendo l'inflow arterioso e assicurando uno scambio di ossigeno nel distretto periferico ipossico e stagnante. Ma la fase di progettazione non si esauriva con la identificazione del concetto emodinamico ispiratore. Tale concetto doveva essere trasferito in uno strumento adattabile ed efficace per una popolazione dal particolare equilibrio emodinamico. La sperimentazione progressiva e l'osservazione dei primi effetti del dispositivo ci ha indirizzato allo sviluppo successivo.

Gli strumenti in commercio erogano attraverso i manicotti pressioni standard nella sede di compressione <sup>(41-67)</sup>. Abbiamo pensato che questo fosse un aspetto da superare e migliorare. Come punto di partenza volevamo ottenere una compressione efficace, certa e completa della vena femorale e dunque abbiamo applicato un elemento rigido all'interno del manicotto, in grado di agire selettivamente ed efficacemente sulla vena femorale. Ma quello che volevamo evitare era il rischio di una occlusione arteriosa. Se la pressione massima di compressione andava fissata a 120 mmHg, per poter comprimere la vena in tutti i soggetti, anche ad esempio in presenza di una componente adiposa marcata alla coscia, una pressione di compressione minore andava garantita a soggetti in cui si rischiava di creare una contemporanea occlusione arteriosa con ulteriore riduzione dell'inflow arterioso e aggravamento della condizione ipossica. Abbiamo osservato che in soggetti normo-ipotesi la compressione più spesso utilizzata dai dispositivi (fissa a 120 mmHg) evocava sintomi dolorosi di diversa entità che scomparivano man mano che si provvedeva ad alleggerire la compressione attraverso il sistema di regolazione manuale di pressione appositamente aggiunto. Oltre a raggiungere il picco di pressione gradualmente, la pressione di gonfiaggio dei manicotti e dunque di compressione sul segmento può così essere individualizzato per ottenere una compressione venosa ed evitare una occlusione arteriosa. Tale azione è svolta attraverso una pressione erogata inferiore di 20mmHg alla pressione sistolica del soggetto con un valore massimo di 120 mmHg.

Il secondo aspetto rilevante era la messa a punto di un ciclo terapeutico ottimale, ovvero efficace e possibilmente breve. La spettroscopia a raggi infrarossi ci ha aiutato in tale fase, potendo osservare in continuo gli effetti "scomposti" del dispositivo, ovvero sia l'incremento di flusso determinato dall'incremento di tHb, ovvero della quantità totale di emoglobina e dunque di sangue determinata dai sensori nel territorio di muscolo sottostante al sensore stesso, sia la qualità di tale sangue se cioè con ossigeno (HbO<sub>2</sub>) e senza ossigeno (HHbO<sub>2</sub>). L'obiettivo era ottenere un incremento di flusso ma anche un equilibrio tra ossigeno disponibile e ossigeno estratto.

Considerando che i distretti del piede sono limitati, con ridotta componente muscolare e con possibilmente limitata capacità estrattiva, si voleva evitare l'improvviso eccesso di ossigeno che si documentava in alcuni pazienti, con rischio di insufficiente estrazione e di danno da ischemia-riperfusion dei distretti periferici. Tale osservazione ci ha portati a considerare l'ipotesi di erogare la compressione pneumatica intermittente attraverso un ciclo ripetuto di breve durata con periodo di pausa analogo a quello di lavoro. Tale somministrazione intervallata della pressione alla coscia ha consentito di ottenere risultati finalmente in linea con le attese, con equilibrio tra Hb totale e HbO<sub>2</sub> e dunque con la fase estrattiva. Abbiamo inoltre osservato come nelle fasi di riposo (off) del dispositivo i valori di perfusione al piede continuassero a mantenersi elevati rispetto al basale e in

equilibrio con la fase estrattiva consentendoci di capire che la cinetica locale del piede rimane favorevole per i 40 minuti del ciclo terapeutico, anche se il dispositivo è in funzione per soli 20 minuti.

Il dispositivo di temporizzazione permette comunque di personalizzare la durata dei cicli di lavoro e recupero in pazienti con condizione emodinamiche particolari.

Lo studio A ha dunque tirato le somme di idee e test preliminari utili ad affinare conoscenze e ottimizzare il dispositivo. Il risultato è l'osservazione che il dispositivo nel corso del ciclo operativo perturba il flusso venoso alla vena femorale, che modificazioni crescenti a tale livello si evidenziano in corso di trattamento cronico intervallato, che allo stesso tempo si osservano incrementi di perfusione al piede rispetto al livello basale e che infine l'entità di tali modificazioni è correlato alle differenze di flusso venoso evocate durante trattamento con il dispositivo. Tali risultati confermano quindi le ipotesi di partenza

Abbiamo quindi fatto seguire altri studi, non qui riportati, su effetti del dispositivo su performance del cammino in claudicanti dopo somministrazione di un ciclo terapeutico, così come, aspetto questo rilevante per gli sviluppi scientifici e verosimilmente commerciali del dispositivo, su pazienti con lesione trofiche agli arti inferiori. L'applicazione di cicli terapeutici associati a medicazioni avanzate è stato accompagnato da eccellenti risultati riparativi totali o parziali in 7 pazienti con lesioni difficili.

Ma la seconda domanda era se tutto questo potesse essere ottenuto da chi già era presente sul mercato con un dispositivo rodato e ampiamente studiato, o se diversi fossero gli effetti finali.

Lo studio B, oltre a confermare le modificazioni emodinamiche evocate dal GP e i vantaggi in termini di perfusione distale, denota una differente risposta tra i due dispositivi basati su concetti emodinamici diversi e diversi cicli operativi.

Nella fase operativa studiata, a differenza di GP, con il dispositivo tradizionale non si sono osservate modificazioni emodinamiche né a livello venoso, a livello della vena femorale, né arterioso a livello della arteria poplitea. A fronte di ciò si è osservata una sfavorevole condizione di perfusione a livello del piede. Quest'ultimo aspetto, di grande rilievo per la patologia a cui si rivolge lo strumento, è un limite di vari dispositivi<sup>(77)</sup> e anche di quello studiato. Un altro studio<sup>(77)</sup> aveva evidenziato un mancato incremento di ossigenazione a livello del piede, verosimilmente a causa della costrizione effettuata dal manicotto stesso a livello del piede. Noi stessi studiando ancora con metodica NIRS un altro dispositivo brevettato con meccanismo sequenziale piede-coscia avevamo osservato anche in questo caso una sofferenza metabolica a livello del piede anziché un beneficio in termini di perfusione. Va anche detto, a rinforzare la bontà della nostra scelta, che dispositivi con manicotti al piede possono evocare dolore per il motivo sopra descritto, non sono

utilizzabili in pazienti con amputazioni parziali o con lesioni e ulcere trofiche nell'avampiede. Questi aspetti sono anche desunti dal questionario relativo alla compliance relativa ai due strumenti. La necessità di interrompere il trattamento per sintomi al piede, l'impossibilità di applicare il manicotto al piede per ulcere ma anche la difficoltà del paziente stesso nell'indossare il doppio manicotto sono stati infatti rilevati dal secondo studio effettuato.

Ulteriore punto da considerare è il ridotto tempo di trattamento, inferiore per il GP rispetto a quello riportato da ogni studio in letteratura <sup>(41-67)</sup>. Tale aspetto potrebbe essere spiegato dal favorevole effetto prolungato in termini di perfusione, che consideriamo il vero elemento di efficacia clinica nel paziente con ischemia critica. Tale aspetto risulta inoltre decisivo per la compliance del paziente e la continuità di trattamento.

I limiti di questo studio preliminare sono vari. Il campione di pazienti è limitato. Altre limitazioni derivano dalla metodica NIRS, tra cui la limitata zona di campionamento possibile con la sonda dello spettroscopio, la variabilità di posizionamento delle sonde stesse, peraltro effettuato da soli due operatori con analoga esperienza, la possibilità che i movimenti del paziente, per quanto accuratamente ridotti e monitorati, potrebbero aver modificato la traccia NIRS e condizionato il calcolo dell'AUC.

Per rendere possibile una comparazione tra strumenti diversi con cicli di funzionamento diversi è stata scelta una precisa fase operativa, in la fase di decompressione e non durante la fase di compressione. I pazienti sono stati parzialmente resi ciechi al trattamento (capivano che i due strumenti differivano tra loro ma non sapevano quale fosse quello originale in studio) cosa che non è stato possibile per i due operatori.

Lo studio, con le due fasi consente di trarre alcune conclusioni. I dati preliminari raccolti in un piccolo gruppo di pazienti evidenziano infatti che lo strumento a CPI ideato sulla base di un originale approccio emodinamico e utilizzato con modalità intervallata, crea variazioni di velocità di scorrimento e di flusso con favorevole modificazione della perfusione delle zone ischemiche del piede. La relazione osservata tra perfusione distale e variazioni dei parametri emodinamici alla vena femorale permette di ipotizzare che il gradiente creato dal manicotto favorisca un deflusso venoso dal microcircolo con possibile afflusso arterioso nel distretto ischemico distale. Da questo punto di vista risulta più efficace e meglio tollerato di un dispositivo presente sul mercato.

Studi successivi su larga scala nel paziente con ischemia critica e possibilmente in popolazioni con lesioni trofiche ischemiche consentiranno di valutarne l'efficacia clinica anche sui processi riparativi.

## APPENDICE

### *La valutazione non invasiva del grado di ossigenazione periferica*

La spettroscopia del vicino infrarosso (NIRS, Near Infrared Spectroscopy), è una tecnica diagnostica in grado di misurare l'ossigenazione tissutale in maniera non invasiva ed in tempo reale. Non necessitando di un'infrastruttura speciale ed utilizzando strumentazioni portatili relativamente a basso costo, questa metodica presenta grandi potenzialità.

La NIRS utilizza un mezzo innocuo per studiare i tessuti biologici ovvero, la radiazione ottica e precisamente la banda spettrale nel vicino infrarosso (NIR, 700-950nm).

Il fotone NIR lanciato nel tessuto biologico non lo attraversa secondo un percorso rettilineo tra sorgente e rilevatore, come nel caso fotone X, bensì esegue un percorso maggiore, assimilabile ad una spezzata, più o meno complessa a seconda del numero di “eventi di scattering” a cui va incontro, che si conclude con l'assorbimento totale del fotone da parte del tessuto (evento raro nella banda spettrale NIR) o con la sua fuoriuscita dal tessuto (fotoni “trasmessi” e fotoni “riflessi”). Le sonde NIR più utilizzate hanno la sorgente rivelatrice, cioè una o più fibre ottiche che captano la radiazione luminosa fuoriuscita dal tessuto biologico dopo aver percorso un tragitto di profondità variabile e di forma paragonabile ad una “banana” (“banana shape”), dalla stessa parte della sorgente luminosa (“spettroscopia in riflettanza”, a differenza della “spettroscopia in trasmissione” in cui le sorgenti rivelatrici luminose sono posizionate ai lati opposti del tessuto da studiare).

La distanza massima tra l'estremità della fibra rivelatrice e quella della fibra che emette la radiazione ottica è di solito 3,5-4 cm, permettendo ai fotoni NIR di penetrare nel tessuto biologico sottostante fino ad una profondità massima di 3-3,5 cm.

Il fotone NIR nel tessuto biologico subisce due processi principali: la diffusione (scattering) e l'assorbimento, entrambi lunghezza d'onda-dipendenti.

La diffusione, processo dominante nella banda spettrale NIR, è alla base del tipico percorso a zig-zag del fotone all'interno del tessuto, ed è quantizzata dal coefficiente di scattering ( $\mu_s$ ), misurabile con le recenti metodiche NIRS risolte nel tempo.

L'assorbimento da parte del tessuto biologico, basso nella banda spettrale NIR, è principalmente dovuto all'emoglobina e quantizzato dal coefficiente di assorbimento ( $\mu_a$ ), misurabile indipendentemente da  $\mu_s$  con le recenti metodiche NIRS risolte nel tempo <sup>(78)</sup>.

L'emoglobina ossigenata (HbO<sub>2</sub>) e l'emoglobina deossigenata (HHb) hanno spettri di assorbimento differenti nel NIR. Tale caratteristica permette di misurare separatamente le due forme di Hb e quindi la saturazione in ossigeno dell'Hb (StO<sub>2</sub>) nei tessuti studiati.

La complessità dell'interazione luce NIR - tessuto biologico è alla base del continuo evolvere delle tecnologie NIRS utilizzate in campo sperimentale e clinico.

Gli strumenti NIR presenti sul mercato e maggiormente sperimentati utilizzano tecniche basate sull'emissione di luce "in continua", ad intensità costante, in grado di ottenere misure "relative" dell'ossigenazione tissutale e quindi delle variazioni della  $StO_2$  in un certo tessuto.

La strumentazione per spettroscopia NIR risolta in tempo (dominio del tempo, o dominio delle frequenze), basata sulla emissione di luce ad intensità variabile nel tempo (nel dominio delle frequenze la radiazione ottica viene modulata sinusoidalmente in ampiezza e radiofrequenza), permette di ottenere dati che riproducono il reale stato dell'ossigenazione dei tessuti biologici indagati, mediante il dosaggio "assoluto" dell'  $HbO_2$  e  $Hb$  e quindi della  $StO_2$ <sup>(79)</sup>.

Lo spettroscopio consente la valutazione dello stato di ossigenazione e della emodinamica in corso di esercizio, impossibile con altre metodiche tradizionali. Consente inoltre misurazioni in condizioni ischemiche durante o dopo esercizio statico isometrico o dinamico ai diversi arti.

La tecnica NIRS negli ultimi anni ha consentito lo studio non invasivo del metabolismo muscolare attraverso misure semi quantitative o quantitative dinamiche o statiche.

### ***Valutazioni di perfusione mediante spettroscopia a raggi infrarossi (NIRS)***

Per le misure effettuate con spettroscopio a raggi infrarossi NIRS, è stato utilizzato uno strumento ad onda continua (Oxymon MK III Artinis Medical System, the Netherlands) le cui caratteristiche tecniche sono riportate in tabella 23 (figura 22). Questo sistema, dotato di due canali (un canale sorgente di luce ed uno rilevatore), utilizza una luce ad intensità modulata alla frequenza di 1 MHz ed i diodi laser a tre lunghezze d'onda (905, 850, and 770 nm), corrispondenti alle lunghezze d'onda di assorbimento di ossiemoglobina ( $HbO_2$ ) e deossiemoglobina ( $HHbO_2$ ). La luce dai diodi laser, propagandosi attraverso i tessuti biologici, viene in parte assorbita e in parte dispersa da parte dei tessuti stessi per poi essere catturata dalle fibre rilevatrici. L'intensità della quota di luce raccolta fornisce informazioni dirette riguardo la concentrazione di  $HbO_2$  e  $HHbO_2$  ( $[HbO_2]$ ,  $[HHbO_2]$ ). Altri parametri vengono invece calcolati dai precedenti, quali l'emoglobina totale ( $tHb = HbO_2 + HHbO_2$ ) e l'emoglobina differenziale ( $dHb = HbO_2 - HHbO_2$ ). Tali misure sono state sempre eseguite dagli stessi operatori.

Prima di effettuare la valutazione, è stato stimato lo strato di tessuto adiposo mediante la misura delle pliche, utilizzando un plicometro (Holtain Ltd, UK), in accordo con gli standard internazionali<sup>(80)</sup>. È stata effettuata quindi la lettura in millimetri ed è stata considerata la media di tre misurazioni consecutive.

Successivamente, al soggetto, disteso sul lettino in posizione supina, venivano posizionati ed assicurati con nastro adesivo i sensori a raggi infrarossi NIRS sul dorso del piede in corrispondenza dell'arteria pedidia (figura 8), nello stesso punto in cui sono state misurate le pliche.

Per tutte le misure, la distanza fra gli optodi dei sensori NIRS è stata mantenuta a 4 cm consentendo una profondità massima di penetrazione della luce di circa 20 mm.

Allo scopo di determinare il grado di ossigenazione periferica in fase di trattamento, i dati semiquantitativi registrati con lo spettroscopio a raggi infrarossi in un range di tempo predeterminato sono stati analizzati con l'utilizzo del software Oxysoft 47 e successivamente trasferiti in un foglio di lavoro elettronico (Microsoft Excel 7.0). Dopo normalizzazione allo zero, i dati venivano analizzati con un software statistico (Medcalc 8.0, Medcalc Software, Mariakerke, Belgium) allo scopo di calcolare l'area sotto la curva (AUC) e quantificare le variazioni relative ad ogni parametro NIRS ( $HbO_{2AUC}$ ,  $HHbO_{2AUC}$ ,  $dHb_{AUC}$ ,  $tHb_{AUC}$ ) nel periodo di analisi indicato, secondo la metodica recentemente validata<sup>(35)</sup>(figura 9).

## BIBLIOGRAFIA

1. Leng GC, Fowkes FGR. The epidemiology of peripheral arterial disease. *Vascular Medicine Review* 1993; 4:5-18.
2. Fowkes FGR. Epidemiology of atherosclerotic arterial disease in the lower limbs. *Eur J Vasc Surg* 1988; 2:283-9.
3. Criqui MH, Fronek A, Barrett-Connor E, Klauber MR, Gabriel S, Goodman D. The prevalence of peripheral arterial disease in a defined population. *Circulation* 1985;71: 510-51.
4. Selvin E, Erlinger TP. Prevalence of and risk factors for peripheral arterial disease in the United States: results from the National Health and Nutrition Examination Survey,1999-2000. *Circulation* 2004;110:738-43.
5. Kannel WB, Skinner JJ, Schwartz MJ, et al. Intermittent claudication: incidence in the Framingham study. *Circ J* 41:875-883,1970
6. Montron A, Guignard E, Pelc A, Comte S. Peripheral arterial obliterative disease. Cost of illness in France. *Pharmacoeconomics* 1998; 13(1 Pt 1): 51-9.
7. Migliaccio-Walle K, Caro JJ, Ishak KJ, O'Brien JA. Costs and medical care consequences associated with the diagnosis of peripheral arterial disease. *Pharmacoeconomics* 2005;23:733-42
8. Tierney S et al. ABC of arterial and vascular disease. Secondary prevention of peripheral vascular disease. *BMJ* 2000;320:1262-5.
9. Dormandy J, Heeck L, Vig s. Predicting which patients will develop chronic critical leg ischemia. Review. *Semin Vasc Surg* 1999 Jun;12(2):138-41.
10. Bloor K. Natural history of arteriosclerosis of the lower extremities. *Ann R Coll Surg Engl* 28:36-51, 1961.

11. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MH, Harris KA, Fowkes FGR on behalf of the TASC II Working Group. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007;33: S1-S75.
12. Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, Warlow CP, Barnett HJ. Endarterectomy for symptomatic carotid stenosis in relation to clinical subgroups and timing of surgery. *Lancet* 2004;363(9413):915e924.
13. Hiatt WR. Medical treatment of peripheral arterial disease and claudication. *N Engl J Med* 2001;344:1608-21
14. Andreozzi GM. Diagnostica strumentale delle arteriopatie obliteranti periferiche. Quali esami, quando, perché. In: Allegra C, Andreozzi GM, Cocchieri S, Di Perri T. Management del paziente arteriopatico. *Excerpta Medica* 2000; 67-114.
15. Vardi M, Nini A. Near-infrared spectroscopy for evaluation of peripheral vascular disease. A systematic review of literature. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2008;35:68e74.
16. Boushel R, Langberg H, Olesen J, Gonzales-Alonzo J, Bülow J, Kjaer M. Monitoring tissue oxygen availability with near infrared spectroscopy (NIRS) in health and disease. *Scand J Med Sci Sports* 2001;11:213e22.
17. Belch J, Bell P, Creissen DEA, Dormandy JA, Kester RC, McCollum RD et al. Randomised, placebo-controlled, doubleblind study evaluating the efficacy and safety of AS-013, a prostaglandin E1 prodrug, in patients with intermittent claudication. *Circulation* 1997;95:2298e2302.
18. Lederman R, Mendelsohn F, Anderson R, Saucedo J, Tenaglia A, et al. Therapeutic angiogenesis with recombinant fibroblast growth factor-2 for intermittent claudication (the TRAFFIC study): a randomised trial. *Lancet* 2002;359(9323): 2053e2058.
19. Erb W. Über das “intermittierende Hinken” und andere nervöse Störungen in Folge von Gefäßerkrankungen. *Dtsch Z Nervenheilkunde* 1898; 13 :1-76

20. Gardner AW, Pohelman ET. Exercise rehabilitation programs for the treatment of claudication pain. A meta-analysis. *JAMA* 1995; 274: 975-80
21. Regensteiner JG, Gardner A, Hiatt WR. Exercise testing and exercise rehabilitation for patients with peripheral arterial disease: status in 1997. *Vascular Medicine*, 1997; 2: 147-155
22. Hiatt WR, Wolfel EE, Meier RH, Regensteiner JG. Superiority of treadmill walking exercise vs strength training for patients with peripheral arterial disease. Implications for the mechanism of the training response. *Circulation* 1994; 90: 1266-1874
23. Regensteiner JG, Wolfel EE, Brass EP, Carry MR, Ringel SP, Hargarten ME, Stamm ER, Hiatt WR. Chronic changes in skeletal muscle histology and function in peripheral arterial disease. *Circulation* 1993; 87(2): 413-421
24. Mannarino E, Pasqualini L, Innocente S, Scricciolo V, Rignanese A, Ciuffetti G. Physical training and antiplatelet treatment in stage II peripheral arterial occlusive disease: alone or combined? *Angiology* 1991; 42: 513-521
25. Ernst E, Kollar L, Resch KL. Does pentoxifylline prolong the walking distance in exercise claudicants? A Placebo-controlled double-blind trial. *Angiology* 1992; 43: 121-25
26. Lundgren F, Dahlof A, Lundholm K, Schersten T, Wolkman R. Intermittent claudication - surgical reconstruction or physical training? A prospective randomized trial of treatment efficiency. *Ann Surg* 1989; 209: 346-355
27. Creasy TS, McMillan PJ, Fletscher EWL, Colin J, Morris PJ. Is percutaneous transluminal angioplasty better than exercise for claudication? Preliminary results from a prospective randomized trial. *Eur J Vasc Surg* 1990; 4:134-140
28. Wind J, Koelemay MJW. Exercise therapy and the additional effect of supervision on exercise therapy in patients with intermittent claudication: Systematic review of randomized controlled trials. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007; 34: 1-9

29. Ashworth NL, Chad KE, Harrison EL, Reeder BA, Marshall SC. Home- versus center-based physical activity programs in older adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 25: CD004017.
30. Manfredini F, Conconi F, Malagoni AM, Manfredini R, Basaglia N, Mascoli F, et al. Training guided by Pain Threshold Speed: Effects of a home-based program on claudication. *Int Angiol* 2004; 23: 379–387.
31. Manfredini F, Mangolini C, Mascoli F, Mazzoni G, Taddia MC, Manfredini R, et al. An incremental test to identify the pain threshold speed in patients with intermittent claudication. *Circ J* 2002; 66:1124– 1127
32. Manfredini F, Conconi F, Malagoni AM, Manfredini R, Mascoli F, Liboni A, Zamboni P. Speed rather than distance: a novel graded treadmill test to assess claudication. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 28(3):303-9, 2004.
33. Manfredini F, Malagoni AM, Mascoli F, Mandini S, Taddia MC, Basaglia N, Manfredini R, Conconi F, Zamboni P. Training rather than walking: the test in--train out program for home-based rehabilitation in peripheral arteriopathy. *Circ J* 72:946-52,2008.
34. Andreozzi GM, Arosio E, Martini R, Verlato F, Visonà A. Consensus document on intermittent claudication from the Central European Vascular Forum 1st edition - Abano Terme (Italy) - May 2005 2nd revision - Portroz (Slovenia) September 2007. *Int Angiol*. 2008 Apr;27(2):93-113.
35. Manfredini F, Malagoni AM, Felisatti M, Mandini S, Mascoli F, Manfredini R, Basaglia N, Zamboni P. A dynamic objective evaluation of peripheral arterial disease by Near-Infrared Spectroscopy. *Eur J Vasc Surg*. 2009;38(4):441-8.
36. Malagoni AM, Felisatti M, Mandini S, Mascoli F, Manfredini R, Basaglia N, Zamboni P, Manfredini F: Resting muscle oxygen consumption by Near-Infrared Spectroscopy in peripheral arterial disease: a parameter to be considered in a clinical setting? *Angiology*, 2010 Aug;61(6):530-6

37. Manfredini F, Malagoni AM, Mandini S, Felisatti M, Manfredini R. Intermittent Claudication: Walking Disability or Cardiovascular Disease? In: Current Advances in Heart Disease, Proceedings of the 14th World Congress on Heart Disease, International Academy of Cardiology Annual Scientific Sessions 2008, Toronto, ON, Canada, 26-29 July 2008. Ed Medimond Monduzzi Editore ,2008;pp193-98
38. Kranke P. Cochrane Database Syst Rev 2004:CD004123
39. Chen AH, Frangos SG, Kilaru S, Sumpio BE. Intermittent Pneumatic Compression Devices – Physiological Mechanisms of Action. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2001 May; 21(5): 383-92.
40. Jaroslav Strejcek, Ed Arkans. Intermittent Pneumatic Compression Therapy for Peripheral Arterial Occlusive Disease. *Phlebology Digest*; 2004:Volume1,Issue1,5-8
41. VanBemmelen, P.S.; Mattos, M.A.; Faught, W.E.; Mansour, M.A.; Barkmeier, L.D.; Hodgson, K.J.; Ramsey, D.E.; and Sumner, D.S. Springfield, IL. Augmentation of Blood Flow in Limbs with Occlusive Arterial Disease by Intermittent Calf Compression. *Journal of Vascular Surgery* 1994; 19:1052-8.
42. Banga, J.D.; Idzerda, H.H.D.; Schuurman, J.G.; and Eikelboom, B.C. Vascular Center, Academic Hospital Utrecht, The Netherlands. Intermittent Pneumatic Compression Therapy in Patients with Leg Ischemia. 17th World Congress International Union of Angiology, London; April 1995.
43. Eze, A.R.; Comerota, A.J.; Cisek, P.L.; Holland, B.S.; Kerr, R.P.; Veeramasuneni, R.; and Comerota, A.J. Jr. Temple University School of Medicine, Philadelphia, PA. Intermittent Calf and Foot Compression Increases Lower Extremity Blood Flow. 24th Annual meeting of the Society for Clinical Vascular Surgery; March 1996. *Am J Surg*; 172:130-135.
44. Delis, K.; Labropoulos, N.; Nicolaidis, A.N.; Stansby, G.; and Lumley, J. Irvine Laboratory for Cardiovascular Investigation and Research, Academic Surgical Unit, Imperial College School of Medicine, St. Mary's Hospital, London, UK. Improving Popliteal Artery Flow with Intermittent Pneumatic Foot and Calf Compression.

45. Labropoulos, N.; Watson, W.C.; Ashraf Mansour, M.; Kang, S.S.; Littooy, F.N.; Baker, W.H. The Department of Surgery, Loyola University Medical Center, Maywood, IL. Acute Effects of Intermittent Pneumatic Compression on Popliteal Artery Blood Flow. *Arch Surg.* 1998;12:182-186.
46. Husmann, M.J.W.; Delis, K.T.; Lennox, A.F.; Nicolaides, A.N.; Standsby, G. Irvine Laboratory for Cardiovascular Research, St. Mary's Hospital, London, UK. Enhancing Foot Skin Blood Flow in Patients with Infrainguinal Arterial Bypass Grafting Using Intermittent Pneumatic Compression. 21st Conference in Microcirculation, June 2000.
47. Labropoulos, Nicos; Leon, Luis R.; Bhatti, Ahmad; Melton, Steven; Kang, Steven S.; Mansour, Ashraf M.; Borge, Marc. The Department of Surgery, Loyola University Medical Center, Maywood Ill. Hemodynamic effects of intermittent pneumatic compression in patients with critical limb ischemia. *Journal of Vascular Surgery.* October 2005; Volume 42, Number 4: 710-716.
48. Delis, K.T.; Husmann, J.W.; Cheshire, N.J.; and Nicolaides, A.N. Imperial College School of Medicine, St. Mary's Hospital, London, UK. Effects of Intermittent Pneumatic Compression of the Calf and Thigh on Arterial Calf Inflow: A Study of Normals, Claudicants, and Grafted Arteriopathies. *Surgery*, 2000, Vol. 129, No. 2, p. 188-195.
49. Delis, K.T.; Husmann, M.J.W.; Nicolaides, A.N.; Wolfe, J.H., and Cheshire, N.J. *World Journal Surgery*, Imperial College School Of Medicine, St. Mary's Hospital, London, UK. Enhancing Foot Skin Blood Flux in Peripheral Vascular Disease Using Intermittent Pneumatic Compression: A Controlled Study on Claudicants and Grafted Arteriopathies. *World J Surg.* 2002 Jul;26(7):861-6.
50. Delis, K.T.; Azizi, A.A.; Stevens, F.J.G.; Wolfe, J.H.N. and Nicolaides, A.N. Irvine Lab for Cardiovascular Investigation and Research, Academic Vascular Unit, Imperial College School of Medicine, St. Mary's Hospital, London, UK. Optimum Intermittent Pneumatic Compression Stimulus for Lower-limb Venous Emptying. *Eur J Vasc Endovasc* 119, 261-269 (2000).

51. Delis, K.T.; Slimani, G.; Hafez, H.M. and Nicolaides, A.N. Irvine Lab for Cardiovascular Investigation and Research, Academic Vascular Unit, Imperial College School of Medicine, St. Mary's Hospital, London UK. Enhancing Venous Outflow in the Lower Limb with Intermittent Pneumatic Compression. A Comparative Haemodynamic Analysis on the Effect of Foot vs. Calf vs. Foot and Calf Compression. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 19, 250-260; 2000.
52. Nicolaides, A.N. and Delis, K. Intermittent Foot and Calf Compression: Effects on Arterial Blood Flow and Value in the Treatment of Intermittent Claudication. 24th Annual Symposium on Current Critical Problems, New Horizons and Techniques in Vascular and Endovascular Surgery; November 1997.
53. Eze, A.R.; Cisek, P.L.; Holland, B.S.; Comerota, A.J. Jr.; Veeramasuneni, R.; and Comerota, A.J. Philadelphia, Pennsylvania, Charlotte and Gastonia, North Carolina. The Contributions of Arterial and Venous Volumes to Increased Cutaneous Blood Flow During Leg Compression. *Annals of Vascular Surgery*, 1998;12:182-186.
54. Nicolaides, A.N. Imperial College School of Medicine, St. Mary's hospital, London UK. Intermittent Foot and Calf Compression. A Novel Way to Treat Intermittent Claudication. 41st Annual Congress of the International College of Angiology, Sapporo, Japan; July 1999.
55. Shebel, N.D.; Amundsen, D.; and Arkans, E. General Surgery/Section of Vascular Surgery, Kaiser Permanente Medical Center, Panorama City, CA. Case Study and Literature Review: Treatment of Non-healing Lower Extremity Ulcer with a New Form of Progressive, Rapid, Pneumatic Compression.
56. Delis, K.; Nicolaides, A.N.; Wolfe, J.H.N.; and Stansby, G. Imperial College School of Medicine, St. Mary's Hospital, London, UK. Improving Walking Ability and Ankle Brachial Pressure Indices in Symptomatic Peripheral Vascular Disease with Intermittent Pneumatic Foot Compression: A Prospective Controlled Study with One-year Follow-up. *J Vasc Surg* 2000;31:650-61.

57. Delis, K.T.; Nicolaides, A.N.; Cheshire, N.J.W.; and Wolfe, J.H.N. Academic Vascular Surgery, St. Mary's Hospital, London, UK. Improvement in Walking Ability, Ankle Pressure Indices and Quality of Life in Vascular Claudication Using Intermittent Pneumatic Foot and Calf Compression: A Prospective Randomized Controlled Trial with 1 Year Follow-Up. The Vascular Surgical Society of Great Britain & Ireland, Nov. 2000, London Arena.
58. Kakkos, S.; Geroulakos, G.; Nicolaides, a.N.; Standfield,N. Vascular Unit, Ealing Hospital and Department of Vascular Surgery Hammersmith Hospital, London, UK. Improvement of the Walking Ability in Intermittent Claudication with Supervised Exercise and Pneumatic Foot and Calf Compression: Preliminary Results at Six Weeks of a Randomized Controlled Study. Presented at the XI Congress of the Mediterranean League of Angiology and Vascular Surgery, May 30-June 2, 2001. Chicos, Greece.
59. VanBemmelen, P.; Gitlitz, D.B.; Faruqi, R.M.; Weiss-Olmanni, J.; Bruneti, V.A; Giron, F.; Ricotta, J.J. Dept. of Vascular Surgery and Podiatry, VA Medical Center, Northport, NY; and the Division of Vascular Surgery, State Univeristy of New York at Stonybrook. Limb Salvage Using High-Pressure Intermittent Compression Arterial Assist Device in Cases Unsuitable for Surgical Revascularization. Arch Surg. 2001; 136:1280-1285.
60. Yoram Moses, MD and Boris Yoffe, MD, FACS. Department of General and Vascular Surgery, Marailai Medical Center, Ashkelon, Israel. Critical Limb Ischemia Successfully Treated by Intermittent Pneumatic Compression. IMAJ;Vol4,Issue9,September 2002.
61. Montor, V.M.; Kavros, S.J.; Walsh, E.E.; and Rooke, T.W. Mayo Clinic, Rochester, MN, USA. Intermittent Compression Pump for nonhealing Wounds in Patients with Limb Ischemia. The Mayo Clinic Experience (1998-2000). Int Angiol 2002;21:360-6.
62. Ramaswami, G.; D'Ayala, M.; Hollier, L.H.; Brem, H.; McElihinney, A.J. Baylor College of Medicine, Houston, TX, New York Methodist Hospital, Brooklyn, NY, Mount Sinai Medical Center, New York, NY, Veterans Adminstration Hospital, Bronx, NY. Intermittent Pneumatic Calf and Foot Compression Improves Walking Distance in Patients with Claudication: Results of a Randomized Study. Presented at the 32nd Annual Symposium off Vascular Surgery, Rancho Mirage, CA, March 2004.

63. Kakkos S, Geroulakos A, Nicolaides A. Vascular Unit, Ealing Hospital and Department of Vascular Surgery Imperial College, London, UK. Improvement of the Walking Ability in Intermittent Claudication with Supervised Exercise and Pneumatic Foot and Calf Compression: Results at Six Months of a Randomized Controlled Trial. Presented at the 2004 European Society for Vascular Surgery Annual Meeting.
64. Konstantinos Delis and Andrew N. Nicolaides. Effect of Intermittent Pneumatic Compression of Foot and Calf on Walking Distance, Hemodynamics, and Quality of Life in Patients with Arterial Claudication. A Prospective Randomized Controlled Study with 1-Year Follow-up. *Annals of Surgery*, March 2005; Vol. 241, Number 3:431-41.
65. VanBemmelen, Paul S.; Choudry, Rashad; Salvatore, Michael D.; Goldenberg, Marat; Goldman, Bruce; Blebea, John Temple University, Philadelphia, PA . External Intermittent Compression Increases Collateral Artery Number and Size Following Femoral Artery Occlusion. *VascularWeb*, Provided by the Society for Vascular Surgery, 2006.
66. George Louridas. A randomized, placebo-controlled limb salvage trial using the ArtAssist pneumatic compression device. Univeristy of Manitoba, Winnipeg, Canada. 2006.
67. Esan, O.; Mahendran, B.; Fahy, A.; Hynes, N.; Tawfink, S.; Zalatel, E.; Sultan, S. Western Non-operative Active Management of Critical Lower Limb Ischaemia (CLI): Initial Experience Using a Sequential Compression Biomechanical Device (SCBD) for Acute Limb Salvage in CLI. *Vascular Institute*, Univeristy Hospital Galway, Ireland. 2006.
68. Delis KT, Nicolaides AN, Labropoulos N, Stansby G. The acute effects of intermittent pneumatic foot versus calf versus simultaneous foot and calf compression on popliteal artery hemodynamics: A comparative study. *J Vasc Surg*. 2000 Aug;32(2):284-92.
69. Partsch H, Menzinger G, Blazek V. Static and dynamic measurements of compression pressure. In: Blazek V, Schultz-Ehrenburg U (Eds). *Frontiers in computer aided visualization of vascular functions*. Aachen: Verlag 1997.
70. Linee guida Tromboembolismo SIAPAV, Siset, SIDV-GIUV, CIF, Minerva Cardioangiologica 2000

71. Conner-Kerr T. Pneumatic Compression Pump Therapy: An Evidence-based Approach to the Treatment of Chronic Vascular Disorders. *Today's Wound Clinic*; December 2010.
72. Foeldi E., "The treatment of lymphedema" , *Cancer*. 1998 Dec 15;83(12 Suppl American):2833-4. Review.
73. Morris RJ. Intermittent pneumatic compression - systems and applications. *Journal of Medical Engineering & Technology*, Vol. 32, No. 3, May/June 2008, 179-188.
74. Dahl J, Li J, Bring DK, Renström P, Ackermann PW. Intermittent pneumatic compression enhances neurovascular ingrowth and tissue proliferation during connective tissue healing: a study in the rat. *J Orthop Res*. 200 ; 25(9):1185-92.
75. Roseguini BT, Mehmet Soylu S, Whyte JJ, Yang HT, Newcomer S, Laughlin MH. Intermittent pneumatic leg compressions acutely upregulate VEGF and MCP-1 expression in skeletal muscle. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2010; 298(6):H1991-200
76. Delis KT, Labropoulos N, Nicolaidis AN, Glenville B, Stansby G. Effect of Intermittent Pneumatic Foot Compression on Popliteal Artery Haemodynamics. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2000 Mar;19(3):270-7.
77. Ubbink, D. Th.; van Iterson, V.; Lagarnate, D.A. Acute Effect of Intermittent Foot-Calf Compression on Skin Microcirculation in Patients with Severe Leg Ischemia. Department of Vascular Surgery, Academic Medical Center, Amsterdam, The Netherlands.
78. Fantini S., M.A. Franceschini, J.B. Fishkin, B. Barbieri, E. Gratton, Quantitative Determination of the Absorption Spectra of Chromophores in Strongly Scattering Media: a Light-Emitting-Diode Based Technique, *Appl. Opt.* 1994; 33: 5204-5213.
79. Gratton E., W.W. Mantulin, M.J. Vande Ven, J.B. Fishkin, M.B. Maris, B.Chance, The Possibility of a Near-Infrared Optical Imaging System Using Frequency-Domain Methods, *Science* 1990:183-189.

80. Marfell-Jones, M., Olds, T., Stewart, A. and Carter, L., International standards for anthropometric assessment (2006). ISAK: Potchefstroom, South Africa.
  
81. Gardner AW, Pohelman ET. Exercise rehabilitation programs for the treatment of claudication pain. A meta-analysis. JAMA 1995; 274: 975-80

## TABELLE

**Tabella 1** Terapie con farmaci per pazienti con claudicatio

Farmaco e studio	Numero di soggetti	Dosaggio	Mesi di terapia	Net MWD*	P Value**	Risultati di valutazione funzionale***
<b>Pentoxifylline</b>						
Porter et al.	128	1.2 g/giorno orale	6	12	0.19	ND
Lindgarde et al.	150	1.2 g/giorno orale	6	21	0.09	ND
Dawson et al.	698	1.2 g/giorno orale	6	0	0.82	Negativo
Hood et al.	511	Varie dosi orali	Vari	30	<0.05	ND
<b>Cilostazol</b>						
Dawson et al.	81	200 mg/giorno orale	3	73	<0.01	Positivo
Money et al.	239	200 mg/giorno orale	4	32	<0.001	Positivo
Beebe et al.	516	200 mg/giorno orale	6	82	<0.001	Positivo
Dawson et al.	698	200 mg/giorno orale	6	33	<0.001	Positivo
<b>Nafridrofuryl</b>						
Moody et al.	188	600 mg/giorno orale	6	11	0.27	ND
Trubestein et al.	104	600 mg/giorno orale	3	16	NS	ND
Adhoute et al.	94	633 mg/giorno orale	6	32	<0.001	Positivo
<b>Propionyl levocarnitine</b>						
Brevetti et al.	245	1-3 g/giorno orale	6	27	0.049	ND
Brevetti et al.	114	2 g/giorno orale	12	41	<0.01	Positivo
<b>Prostaglandins</b>						
Belch et al.	80	Prostaglandine E <sub>1</sub> , multidosi parenterale	2	70	<0.01	Positivo
Diehm et al.	213	Prostaglandine E <sub>1</sub> , 60µg/giorno parenterale	2	41	<0.05	ND
Lievre et al.	83	Beraprost, 120 µg/giorno orale	3	50	NS	ND
Lievre et al.	424	Beraprost, 120 µg/giorno orale	6	25	0.004	Positivo
<b>Ticlopidine</b>						
Balsano et al.	121	500 mg/giorno orale	21	33	<0.01	ND

\*Net MWD è il net di miglioramento nella massima distanza di cammino al treadmill con il farmaco comparato al placebo.

\*\*NS indica un risultato riportato come non significativo, ma senza valore di P fornito.

\*\*\*Valutazione funzionale ha comportato l'utilizzo di questionari per valutare l'effetto del trattamento sulla qualità di vita. ND indica una non validità.

**Tabella 2** Selezione di lavori basati su esposizione acuta

Aut/Anno	Soggetti	Gambe	Misurazioni	Manicotti	Pressione (mm/Hg)	Tempo	Posizione delle misurazioni	Dispositivo misuratore	Risultati
VanBemmel / 1994		11 controlli 41 AOP	Blood flow	Polpaccio	120		Arteria poplitea Posizione seduta	Duplex ultrasonography	> blood flow (2-8 volte)
Banga /1995	8 AOP stadio III- IV		Blood flow	Caviglia e piede	100 mmHg per cili 3 sec per 20 sec	15-90 min	?	Air plethysmography Transcutaneous oxygen pressure recovery time (TORT) VAS	> blood flow (39.9 to 50.5ml/min)  < TORT  > beneficio dopo 6/17 sessioni
Eze /1996	12 Sani 7 AOP arteria femorale occlusa	22 Sane 10 AOP	Bood flow Perfusione cutanea del piede (media di 6 cicli)	Polpaccio Piede Polpaccio+piede	120 10" press 20" depress	?	Arteria poplitea Alluce Pisizione seduta	Duplex ultrasonography laser doppler	> blood flow > perfusione al piede
Delis /1998	20 Sani 35 AOP	25 Sane 31 AOP	Blood flow	Polpaccio Piede Polpaccio+piede	?	?	Arteria poplitea Posizione seduta	Color flow duplex imaging	> flusso volumetrico in sani e AOP
Labropoulos /1998	30 Sani	40 Sane	Blood flow	Polpaccio+piede	?	?	Arteria poplitea Posizione seduta	Color flow duplex imaging	> blood flow (19%)
Husmann /2000		22 Sane 22 AOP 36 AOP con bypass infrainguinal e	Blood flow	Polpaccio Piede Polpaccio+piede	120 4" press 16" depress	?	Alluce Posizione seduta	Laser doppler fluximetry	> blood flow
Labropoulos /2005	20 IC	20	Blood flow  Collaterali	Piede+polpaccio	120	?	Dorso del piede Arteria collaterale poplitea, gastrocnemia mediale genicolare in posizione semi- eretta Arteria poplitea Posizione seduta	Duplex ultrasound laser doppler fluxmetry	> blood flow > collaterali Problemi: Trattamento non efficace con reflusso venoso (amputazione poco dopo)
Delis /2000		16 Sani 17 Claudicanti 16 AOP con rivascularizza zione	Velocità sistolica di picco, velocità sistolica, Velocità diastolica finale Indice di pulsatilità Flusso volumetrico	Coscia Polpaccio Polpaccio+coscia	?	?	Arteria poplitea Posizione seduta	Duplex ultrasonography	> flusso volumetrico con tutte le modalità > efficacia ipc polpaccio+coscia > efficacia ipc al polpaccio rispetto alla coscia
Delis		20 Sani 22 AOP 36 AOP con innesto femoropopliteo e femorodistale	Perfusione cutanea del piede	Polpaccio Piede Polpaccio+piede	120 mmHg for 4 secondi 3volte/min	?	Alluce Posizione seduta	Laser doppler	> perfusione al piede con ipc al piede e polpaccio+piede
Delis /2000	?	?	Inflow al polpaccio Abilità del cammino Emodinamich e periferiche	Polpaccio Piede Polpaccio+piede	?	?	?	?	?
Delis /2000		20 Sani 25 AOP	Outflow venoso	Polpaccio Piede Polpaccio+piede	120-180 120 120	?	?	Duplex ultrasonography	> outflow venoso

**Tabella 3** Selezione di lavori basati su esposizione cronica

Aut/anno	Soggetti	Gambe	Misurazioni	Manicotti	Pressione (mm/Hg)	Tempo del trattamento Delay therapy	Posizione delle misurazioni	Dispositivo misuratore	Risultati
Nicolaides / 1997	41 AOP Gr1 ipc+ASA Gr2, ASA		Distanza alla claudicatio (ICD,ACD) ABI a riposo e dopo esercizio	Piede + polpaccio	?	20 settimane			> ICD e ACD > ABI
Eze /1998	29 Sani	50 sane sedentari e attive	Blood flow Influenza dell'attività fisica sulla risposta della compressione	Piede + polpaccio	120	?	Alluce	Laser doppler	Nella popolazione attiva: > perfusione del piede a riposo > inflow > collaterali > pressione alla caviglia > distanza alla claudicatio (2.5 volte) Guarigione dell'ulcera Salvataggio dell'arto
Nicolaides / 1999				Piede + polpaccio	80-100	3-4 h/giorno in posizione seduta			
Shebel /1999	1 diabetico con amputazioni e gamba sx e ulcera nella gamba dx		Guarigione dell'ulcera Salvataggio dell'arto	Polpaccio	?	44 settimane 1h/giorno			
Delis /2000	37 AOP Gr1(n=25) ipc +ASA+ 1h esercizio/giorno Gr2: (n=12) ASA+1h esercizio/giorno		Distanza alla claudicatio (ICD,ACD) ABI riposo/dopo esercizio	Piede	?	18 settimane 4h/giorno			Nel gruppo1: > ICD e ACD > ABI riposo/dopo esercizio
Delis /2000	41 AOP Gr1(n=21) ipc+ASA Gr2(n=20) ASA		Distanza alla claudicatio (ICD,ACD) Blood flow * ABI riposo/dopo esercizio Qol (SF-36)	Piede + polpaccio	120	20 settimane 2.5h/giorno	*Arteria poplitea		Nel gruppo 1: > ICD and ACD > ABI riposo/dopo esercizio Blood flow n.s.
Kakkos / 2001	19 AOP Gr1(n=8) ipc+esercizi o+ASA Gr2(n=6) Esercizio supervisionato +ASA Gr3(n=5) esercizio non supervisionato +ASA		Distanza alla claudicatio (ICD,ACD) ABI	Piede + polpaccio	?	6 settimane 3h/giorno			Gruppo1: > ICD e ACD Gruppo2: > ICD e ACD Gruppo3: > ICD ABI non modificato
VanBemmel / 2001	13 CI	14 CI e dolore a riposo	Effetti emodinamici (ampiezza del volume pulsatile) Salvataggio d'arto	?	?	12 settimane 4h/giorno	?		> effetti emodinamici in 9 gambe 4 amputate > ABI Guarigione dell'ulcera in 3,5 settimane
Yoram /2002	1 stadio III con ulcere bilaterale		Guarigione dell'ulcera Salvataggio dell'arto	Piede + polpaccio	?	12 settimane 3h/giorno			
Montor /2002	107 CI e ulcere		Guarigione dell'ulcera Salvataggio dell'arto	?	?	24 settimane 6h/giorno			TcPO <sub>2</sub> < 20 mmHg (40%) osteomieliti o infezione dell'ulcera (48%) diabete + insulina (46%) previsione di amputazione (28%) Problemi: 7 interrotto dispositivo per dolore > ICD e ACD a 4 e a 6 mesi
Ramaswami /2004	30 maschi con AOP esercizio+asa		Distanza alla claudicazio	Piede + polpaccio	?	16-24 settimane 1h due volte al giorno		Treadmill 3,8km/h 10%	
Kakkos / 2004	34 AOP Gr1 (n=13) ipc Gr2 (n=12) esercizio supervisionato Gr3 (n=9) esercizio non supervisionato		Distanza alla claudicazio (ICD,ACD) ABI Inflow arterioso*	Piede + polpaccio	?	6 settimane 24 settimane 3h/giorno	*Coscia con occlusione venosa	*Air plethysmography	Gruppo 1-2: > ICD e ACD Gruppo1: > ABI e inflow arterioso N.S. nel Gruppo 3
Delis /2005	41 AOP Gr1(n=20) ipc+ASA Gr2 (n=21) ASA		Distanza alla claudicatio ABI Qol*	Piede + polpaccio	120	20 settimane 2,5h/giorno		*SF-36	Gruppo 1: > ICD,ACD,ABI,Qol N.S. nel Gruppo 2
VanBemmel / 2006	8 conigli con occlusione femorale		Vasi collaterali	?	90	10 settimane 60'/giorno		Angiogrammi	> vasi collaterali
Louridas / 2006	84 CI	99	Salvataggio dell'arto	Piede+ caviglia+ polpaccio	120	1h 3volte/giorno 2 anni			86% gambe salvate
Esan /2006	35 CI	39 CI 12 dolore a riposo 13 ulcere 14 dolore a riposo +ulcere	Pressione alle dita Dolore a riposo Mortalità a 90 giorni Salvataggio dell'arto	?	?	40 settimane	?		4 amputazioni Mortalità a 90 giorni = 0 > pressione alle dita < dolore a riposo

**Tabella 4** Caratteristiche degli strumenti a CPI attualmente in commercio

Nome del prodotto / Azienda	Caratteristiche	Tipo di manicotto/misura
<b>A-V Impulse System Foot Pump</b> Kendall Healthcare www.kendallhq.com	Il sistema è progettato per simulare il movimento di blood flow che risulta dal cammino, stimolando il plesso plantare venoso. Il manicotto al piede ha una base rigida che si riempie di aria e poi si sgonfia in un ciclo programmato. Ha un impulso di 0.4 sec e si può utilizzare in presenza di ogni tipo di ferita. Un sgonfiaggio di 20 sec tra impulsi permette il completo riempimento del plesso.	Medio, large, extra large
<b>PlexiPulse All-in-1 System</b> KCI www.kci1.com	Sistema fornisce una rapida compressione pulsatile intermittente che può essere utilizzato sul polpaccio, sul piede o entrambi per aumentare il flusso venoso del sangue attraverso le vene profonde della gamba. La pompa si collega tramite tubi a dei manicotti al piede o polpaccio. Un display LCD e pannello vengono utilizzati per controllare la frequenza, intensità e durata della compressione e decompressione.	Manicotto al piede, manicotto al polpaccio, combinazione di manicotti al piede e polpaccio.
<b>SCD Sequential Compression System</b> Kendall Healthcare www.kendallhq.com	La macchina pneumatica fornisce impulsi intermittenti di aria compressa, che in sequenza gonfia le camere multiple di inizio manica a livello della caviglia e risale la gamba. Questo risultato è in una azione simile ad un'onda, svuota le vene e il risultato è l'aumento della velocità di flusso sanguigno.	<b>Lunghezze ginocchio:</b> medium, large <b>Lunghezze coscia:</b> small, medium, large
<b>System 7500 Extremity Pump System</b> KCI www.kci1.com	L'elemento attuatore per braccio o gamba è posto all'interno di una camicia con zip che ha tre segmenti i quali si gonfiano e sgonfiano sequenzialmente, creando una azione di mungitura che muove liquido nell'estremità posteriore nel sistema circolatorio. La pompa può eseguire la compressione in due estremità contemporaneamente utilizzando un adattatore opzionale e un secondo manicotto.	<b>Braccio medio:</b> 30 o più piccolo x 21.5 <b>Gamba media:</b> 28.5 o più piccolo x 25.5 <b>Gamba lunga:</b> 33.5 o più lunga x 27 Disponibili in tre misure 5.5", 8.5" e 10.5".
<b>Vena Flow System</b> Aircast www.aircast.com	Aircast Vena Flow ha la funzione di profilassi per la trombosi venosa profonda con una efficace combinazione di compressione graduata sequenziale e inflazione di impulso rapido. Questa collaborazione unica di tecnologia aumenta la velocità venosa rafforzando nel contempo la fibrinolisi, favorendo così la prevenzione della formazione di trombi. Il sistema comprende una pompa e il tubo di collegamento (i manicotti sono venduti separatamente). La pompa è progettata per funzionare con uno dei tre bracciali VenaFlow: polpaccio, piede o coscia.	
<b>ArtAssist</b> Acimedical www.acimedical.com	Il dispositivo aumenta il flusso arterioso del sangue attraverso l'applicazione di una compressione al piede e al polpaccio con manicotti confortevoli. Nella sequenza il dispositivo ArtAssist comprime per primo il piede e un secondo dopo il polpaccio; in tale maniera le vene del piede e del polpaccio sono quasi completamente svuotate. In cambio, il sangue arterioso è spinto più facilmente verso il basso per le dita dei piedi e per i tessuti privi di sangue.	
<b>Bio Compression 3008</b> ReMarx Medical Services www.remarxservices.com	Bio Compression Systems, Inc. è leader nella produzione di impianti pneumatici sequenziali compressivi e superficiali di supporto terapeutico. Bio Compression Systems ha sviluppato una vasta gamma di apparecchi per ridurre l'edema, aumentare la circolazione, e promuovere la guarigione delle ferite al braccio, gamba, spalla. Le apparecchiature	<b>Tempo del ciclo:</b> 45 sec <b>Compressione:</b> 30 sec <b>Decompressione:</b> 15 sec Operazione bilaterale Il manicotto viene applicato direttamente sulla pelle e ha una circonferenza regolabile di 11.8" - 17.7" (30 cm to 50 cm).
<b>FM220</b> FlowMedic www.flowmedic.com	FM220 è un dispositivo portatile, a batteria di compressione meccanica progettata per migliorare la circolazione del sangue nelle estremità inferiori.	
<b>Flowtron</b> Huntleigh Healthcare www.huntleigh-technology.com	L'evidenza clinica dimostra che la gamma Huntleigh Healthcare di Flowtron è efficace nella profilassi TVP e hanno dimostrato di ridurre il tasso di trombosi venosa profonda a un livello paragonabile a anticoagulanti.	
<b>MT 651</b> MedMark Technologies www.medmarktechnologies.com	Questa pompa offre alla medicina riabilitativa, un facile supporto biomedicale da usare, a casa per i disturbi venosi e linfatici. Il suo uso si basa su una manica con tre camere di compressione gonfiate da distale a prossimale. La sua sequenza di compressione aumenta il flusso sanguigno ed elimina i liquidi extra cellulari. Questo sequenziale 651 di compressione della pompa è tre volte più veloce rispetto ai modelli attualmente sul mercato. L'inflazione intero ciclo di deflazione è a soli 45 secondi. La compressione è progressiva, e ogni camera raggiunge la stessa pressione di picco.	<b>Pressione massima:</b> 110 mmHg <b>Tempo del ciclo:</b> 54 sec <b>Camera 1</b> (inferiore) 18 sec <b>Camera 2</b> (inferiore) 15 sec <b>Camera 3</b> (inferiore) 12 sec <b>Tempo blocco:</b> 1 sec <b>Tempo di decompressione:</b> 8 sec
<b>Pression</b> Chattanooga Group, www.chattmed.com	PresSion Multi 3 ha 3 camere di gonfiaggio sequenziale. Progettato per un facile utilizzo, gonfia due arti contemporaneamente; ha una pressione regolabile con semplice indicatore digitale; ha una preimpostazione di gonfiaggio (72 sec) e di sgonfiaggio (18 sec).	
<b>Bioarterial Plus</b> Biocompression www.biocompression.com	BIOARTERIAL PLUS è un sistema pneumatico di compressione intermittente, sequenziale che comprime in modo sequenziale sia il piede che il polpaccio in pazienti affetti principalmente da ulcere del piede diabetico o claudicatio. Il BIOARTERIAL PLUS System è progettato per fornire pressioni bilaterali di 120 mmHg per due o tre trattamenti al giorno. Il BIOARTERIAL PLUS SYSTEM aumenta il flusso di sangue arterioso sia nell'arteria poplitea che a livello dei tessuti.	<b>Compressione:</b> 4 sec <b>Decompressione/riposo:</b> 16 sec <b>Ritardo: tra piede e polpaccio:</b> 1 sec <b>Ciclo:</b> 20 sec / 3 cicli per minuto <b>Ciclo sequenziale</b> <b>Tempo del ciclo:</b> 1 min circa <b>Pressione di esercizio</b> 80-120 mmHg
<b>Angio Press®</b> Mego Afek www.megoafek.com	Angio Press è un dispositivo di assistenza domiciliare indicato per il miglioramento del flusso sanguigno nei pazienti con diagnosi di malattia arteriosa periferica (PAD, PAOD) Ciclo di Fontaine 2, 3. Il massaggio sequenziale intermittente applicato da Angio Press è liscio, indolore e confortevole. Le cellule all'interno del capo di compressione sono gonfiate in modo sequenziale, dalla parte distale alla parte prossimale della gamba. Una volta che il ciclo è completo, la pressione viene mantenuta per 4 secondi e poi tutte le cellule si sgonfiano contemporaneamente.	

**Tabella 5** Caratteristiche dei soggetti Studio A

Soggetti/gambe (n)	7/12
Età media (range)	69.3 (46-81)
Sesso (M/F)	10/4
BMI	26.7±12.4
Valore medio ABI	0.6 (0.2-0.8)
Valore medio pressione Sistolica (mmHg)	147.9 (85-190)
AOP (II B-III-IV)	12
Vasculiti	1
Ischemia critica (embolia)	1
Perdita di tessuto	9
Dolore a riposo	10
<i>Fattori di rischio e comorbidità (n)</i>	
Familiarità	3
Fumo	7
Ipercolesterolemia	6
Ipertensione	6
Diabete	6
Cardiopatie	3
Nefropatie	1
Ictus	2

**Tabella 6** Caratteristiche tecniche del “Gradient Pump”

<b>CARATTERISTICHE DEL “GRADIENT PUMP”</b>	
<b>Zona di compressione</b>	Coscia
<b>Pressione di esercizio (mmHg)</b>	Max 120 Regolabile (– 20 rispetto alla pressione sistolica)
<b>Ciclo operativo (sec.)</b>	20” compressione 40” decompressione

**Tabella 7** Valori emodinamici misurati con Eco-Color Doppler in condizione basale e durante le fasi di un ciclo operativo.

I valori si riferiscono alla condizione basale e alle diverse fasi del ciclo operativo dopo i primi due secondi di compressione: (In1), compressione totale (In), decompressione totale (Out).

n= 12	<b>Basale</b>	<b>In1</b>	<b>In</b>	<b>Out</b>
<b>Blood Flow (ml/min)</b>	425±243	533±286	278±168	416±258
<b>TAV (m/sec)</b>	0.14±0.03	0.20±0.08	0.10±0.02	0.15±0.05

**Tabella 8** Valori di perfusione misurati con metodica NIRS a livello basale (periodo di 5 minuti) e durante i tre periodi di lavoro (On) del Gradient Pump e relativo confronto

n= 12	Basale	Fase On1	P	Fase On2	P	Fase On3	P
<b>O2Hb<sub>AUC</sub></b>	-114±462	607±758	<0.005	292±460	<0.005	314±460	0.011
<b>HHb<sub>AUC</sub></b>	17±531	595±792	0.005	640±1097	0.0005	839±1311	<0.005
<b>tHb<sub>AUC</sub></b>	-96±950	1202±1365	0.005	2335±4903	0.0005	1153±1660	<0.005

**Tabella 9** Caratteristiche dei soggetti Studio B

Soggetti/gambe (n)	12/21
Età Media (range)	74.5± 10.8
Sesso (M/F)	7/5
BMI	26.7±12.4
PAOD (II B- III-IV)	12
<i>Fattori di rischio e comorbidità (n)</i>	
Familiarità per malattie vascolari	4
Fumo	8
Ipercolesterolemia	7
Ipertensione	10
Diabete	5
Infarti	2
Nefropatie	2
Ictus	1

**Tabella 10** Valore di Ankle Brachial Index (ABI) misurati prima e dopo ogni trattamento.

	Art Assist			Gradient Pump		
	Basale	Fine trattamento	P	Basale	Fine trattamento	P
ABI tutte gambe (n=21)	0.55 ± 0.28	0.60 ± 0.32	n.s.	0.49 ± 0.27	0.58 ± 0.28	0.0053
ABI IC gambe (n=12)	0.37 ± 0.13	0.39 ± 0.23	n.s.	0.28 ± 0.13	0.42 ± 0.25	0.0039

**Tabella 11** Misurazioni Eco-Color Doppler alla vena femorale in tutte le gambe malate a riposo e dopo 30 minuti di trattamento nella fase di decompressione di un ciclo operativo.

	Art Assist (n=16)			Gradient Pump (n=21)		
	Basale	30'	P	Basale	30'	P
TAV(cm/sec)	11.5± 3.6	11.2 ± 5.2	n.s.	10.2 ± 3.2	15.2 ± 6	0.0012
BF (ml/min)	492.3 ± 188.5	411.7 ± 139.8	n.s.	446.1± 184.4	616.5 ± 292.8	0.0250

**Tabella 12** Misurazioni Eco-Color Doppler alla vena femorale nelle gambe a riposo e dopo 30 minuti di trattamento nella fase di decompressione di un ciclo operativo.

	Art Assist (n=9)			Gradient Pump (n=12)		
	Basale	30'	P	Basale	30'	P
TAV(cm/sec)	12.3± 3.9	11.3 ± 4.7	n.s.	10.9 ± 3.5	16.3 ± 6.9	0.0342
BF (ml/min)	524.2 ± 246.4	393.2 ± 104.5	n.s.	476.5± 215.4	670.3 ± 329.4	n.s.

**Tabella 13** Misurazioni Eco-Color Doppler alla vena femorale in tutte le gambe malate a riposo e alla fine del trattamento.

	Art Assist (n=16)			Gradient Pump (n=21)		
	Basale	Fine trattamento	P	Basale	Fine trattamento	P
TAV(cm/sec)	11.5± 3.6	12 ± 4.4	n.s.	10.2 ± 3.2	13.5 ± 5.4	0.0002
BF (ml/min)	492.3 ± 188.5	487.4 ± 178.2	n.s.	446.1± 184.4	596.2 ± 237.9	0.0001

**Tabella 14** Misurazioni Eco-Color Doppler alla vena femorale nelle gambe IC a riposo e alla fine del trattamento.

	Art Assist (n=9)			Gradient Pump (n=12)		
	Basale	Fine trattamento	P	Basale	Fine trattamento	P
TAV(cm/sec)	12.3± 3.9	13.3 ± 5.1	n.s.	10.9 ± 3.5	13.9 ± 5.4	0.0049
BF (ml/min)	524.2 ± 246.4	513.4 ± 221.8	n.s.	476.5± 215.4	607.2 ± 276.8	0.0015

**Tabella 15** Misurazioni Eco-Color Doppler all'arteria poplitea in tutte le gambe malate a riposo e dopo 30 minuti di trattamento nella fase di decompressione di un ciclo operativo.

	Art Assist (n=16)			Gradient Pump (n=21)		
	Basale	30'	P	Basale	30'	P
TAV(cm/sec)	19.8 ± 13.6	18.7 ± 10.2	n.s.	14.2 ± 7	13.3 ± 6.6	n.s.
BF (ml/min)	134.5 ± 96.7	146.6 ± 81	n.s.	101.6 ± 76.3	137.5 ± 101.2	n.s.

**Tabella 16** Misurazioni Eco-Color Doppler all'arteria poplitea nelle gambe IC a riposo e dopo 30 minuti di trattamento nella fase di decompressione di un ciclo operativo.

	Art Assist (n=9)			Gradient Pump (n=12)		
	Basale	30'	P	Basale	30'	P
TAV(cm/sec)	19.6 ± 13.8	20.1 ± 11.9	n.s.	14.7 ± 7.5	14.6 ± 6.7	n.s.
BF (ml/min)	127.5 ± 87.1	132.7 ± 63	n.s.	90.5 ± 67.4	121.3 ± 81.1	0.0020

**Tabella 17** Misurazioni Eco-Color Doppler all'arteria poplitea in tutte le gambe malate a riposo e alla fine del trattamento.

	Art Assist (n=16)			Gradient Pump (n=21)		
	Basale	Fine trattamento	P	Basale	Fine trattamento	P
TAV(cm/sec)	19.8 ± 13.6	14.9 ± 7.3	n.s.	14.2 ± 7	15.7 ± 5	n.s.
BF (ml/min)	134.5 ± 96.7	111.6 ± 55.5	n.s.	101.6 ± 76.3	160.8 ± 172.5	0.0110

**Tabella 18** Misurazioni Eco-Color Doppler all'arteria poplitea nelle gambe IC a riposo e alla fine del trattamento.

	Art Assist (n=9)			Gradient Pump (n=12)		
	Basale	Fine trattamento	P	Basale	Fine trattamento	P
TAV(cm/sec)	30.9 ± 26	15.6 ± 3.5	n.s.	14.7 ± 7.5	17.5 ± 4.9	n.s.
BF (ml/min)	121.1 ± 92.4	104.9 ± 67.9	n.s.	90.5 ± 67.4	115.6 ± 69.4	n.s.

**Tabella 19** Misurazioni NIRS in tutte le gambe malate.

	Art Assist (n=16)			Gradient Pump (n=21)		
	Basale	35'	P	Basale	35'	P
O2Hb <sub>AUC</sub>	181.7 ± 917.4	-999.9 ± 2387.5	0.0095	432 ± 572.6	1578.8 ± 2251.1	0.0012
HHb <sub>AUC</sub>	-129.8 ± 739.2	-1892 ± 2488.7	0.0024	177.4 ± 297.7	1352.4 ± 1265.4	0.0014
tHb <sub>AUC</sub>	51.9 ± 1304.1	-2891.9 ± 3813.6	0.0012	609.4 ± 692	2931.2 ± 1789.7	<0.0001

**Tabella 20** Misurazioni NIRS nelle gambe IC.

	Art Assist (n=9)			Gradient Pump (n=12)		
	Basale	35'	P	Basale	35'	P
O2Hb <sub>AUC</sub>	334.8 ± 1219.9	-1371 ± 3018.3	n.s.	524.8 ± 684.8	1923.7 ± 2581.3	0.0034
HHb <sub>AUC</sub>	-266.1 ± 981.9	-1815.7 ± 2737.1	n.s.	176.3 ± 371.7	1371.3 ± 1402.7	0.0210
tHb <sub>AUC</sub>	68.8 ± 1766.3	-3186.7 ± 4369.7	0.0371	701 ± 831.3	3295 ± 1636.3	0.0005

**Tabella 21** Risultati del questionario.

Sezione A: Sintomi	AA	GP
	n (%)	n (%)
Presenza di dolore prima del trattamento	4 (33)	5 (41)
Dolore riferito durante il trattamento.	6 (50)	4 (33)
Riduzione di dolore riferita durante trattamento.	3 (25)	5 (41)
Aumento di dolore riferita durante trattamento.	4 (33)	0 (0)
Sensazioni anomale a gambe o piedi riferite durante trattamento.	1 (8)	1 (8)
Necessità di interrompere il trattamento (sintomi di disagio).	3 (25)	0 (0)
Dolore riferito alla fine del trattamento	7 (58)	5 (41)
Dolore riferito durante la notte dopo il trattamento	5 (41)	5 (41)
Abilità del paziente di effettuare il trattamento.	9 (75)	12 (100)

**Tabella 22** Risultati del questionario.

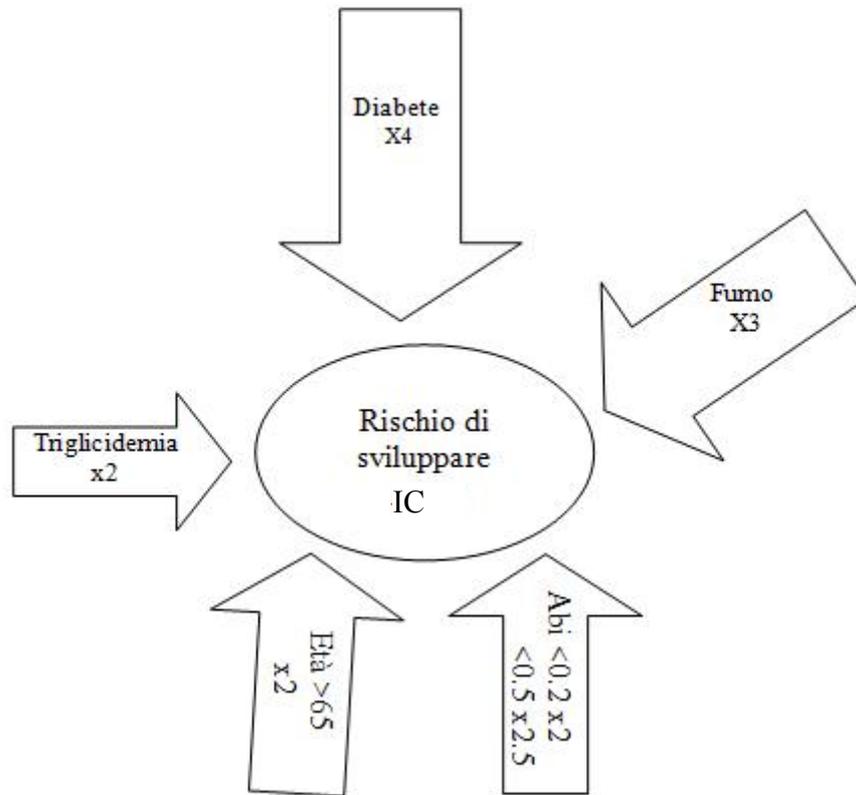
Sezione B: Dispositivo	AA	GP
	n (%)	n (%)
Dolore al sito di applicazione del manicotto.	6 (50)	3 (25)
Disagio al manicotto.	4 (33)	0 (0)
Segnalata eccessiva durata di trattamento	10 (83)	2 (16)
Disposto a continuare il trattamento a casa per una settimana.	2 (16)	12 (100)
Trattamento consigliato a parente/amico che soffrono della stessa malattia	2 (16)	12 (100)
Dispositivo facile da usare.	1 (8)	11 (91)
Possibilità di applicare il dispositivo da parte del paziente	12 (100)	12 (100)

**Tabella 23** Caratteristiche tecniche dello strumento utilizzato Oxymon Nirs MK III

Tecnologia	Onda continua NIRS
Misure	Variazioni muscolari locali dell'emoglobina ossigenata e deossiemoglobina (metodo SRS)
PC	Comunica con PC tramite porta USB
Banda di frequenza	Compresa tra 1 e 48, dipende dalla configurazione.
Sorgente luminosa	Diodi laser (Fig.8)
Lunghezza d'onda	775 e 850nm (standard), fino a 8 possibili variazioni di lunghezza d'onda
Tempo di campionamento	50Hz per 30 secondi ( o in alternativa 200Hz)
Input esterni	Forniti fino a 8 input supplementari a 50Hz
Potenza	Auto-rilevamento 110-240V (circa 40watt)
Ambiente	Funzionamento ad una temperatura di circa 15-27°C, altitudine 0-5750m

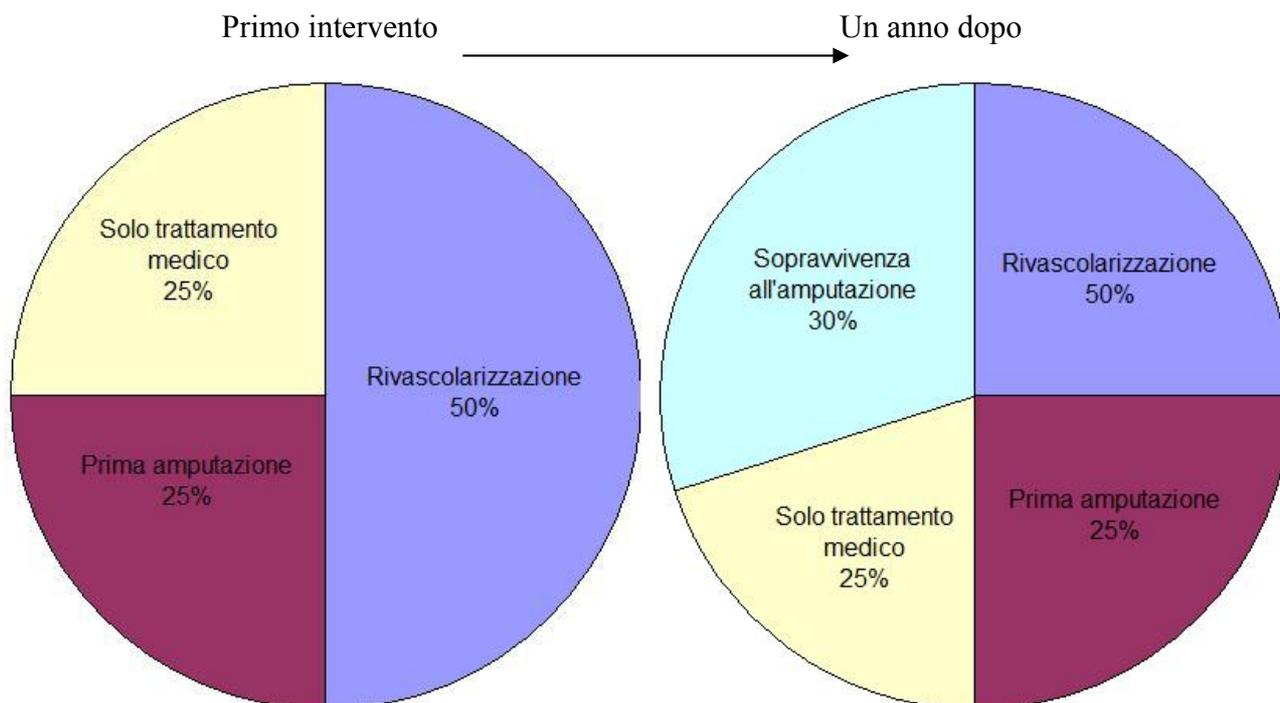
## FIGURE

**Figura 1** Magnitudine approssimativa degli effetti dei fattori di rischio per lo sviluppo di ischemia critica negli arti in pazienti con malattia arteriosa periferica. IC - ischemia critica.



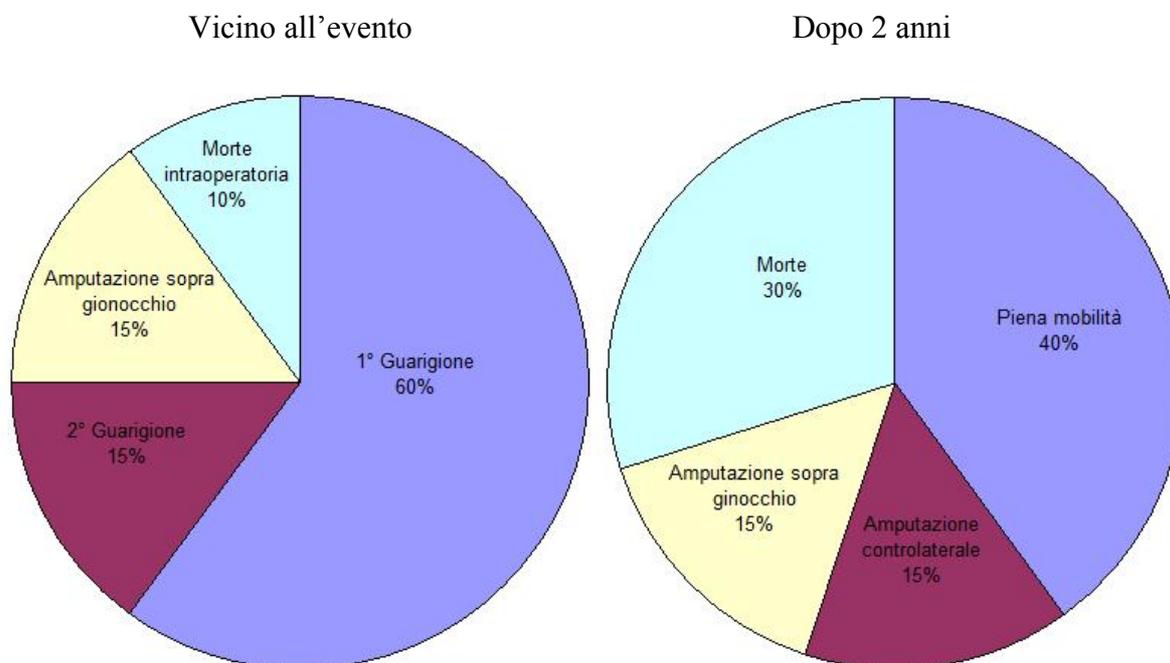
(Figura modificata dall'articolo Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MH, Harris KA, Fowkes FGR on behalf of the TASC II Working Group. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). Eur J Vasc Endovasc Surg 2007;33: S1-S75)

**Figura 2** Destino del paziente con ischemia critica



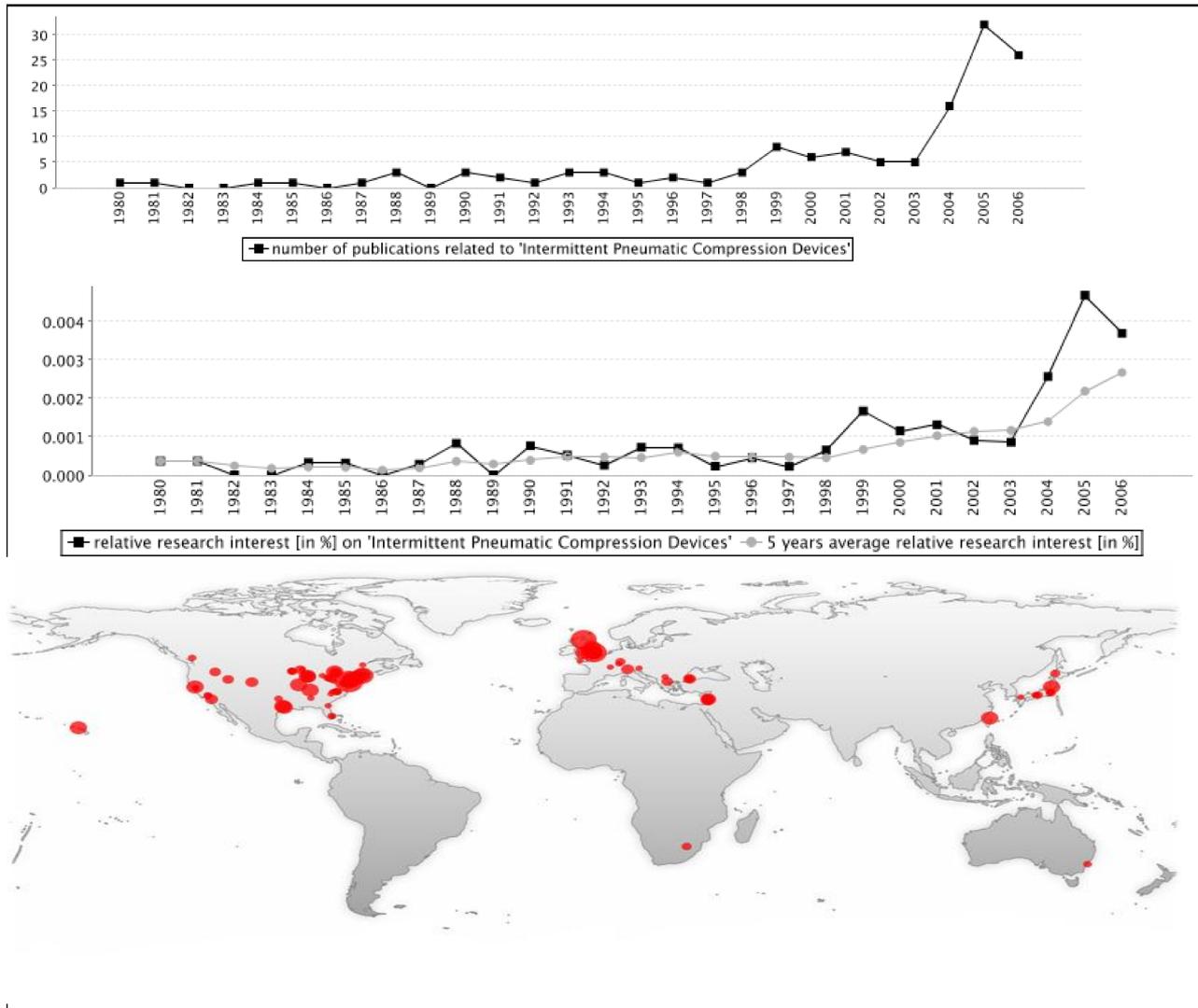
(Figura modificata dall'articolo Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MH, Harris KA, Fowkes FGR on behalf of the TASC II Working Group. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). Eur J Vasc Endovasc Surg 2007;33: S1-S75)

**Figura 3** Destino del paziente con amputazione al di sotto del ginocchio

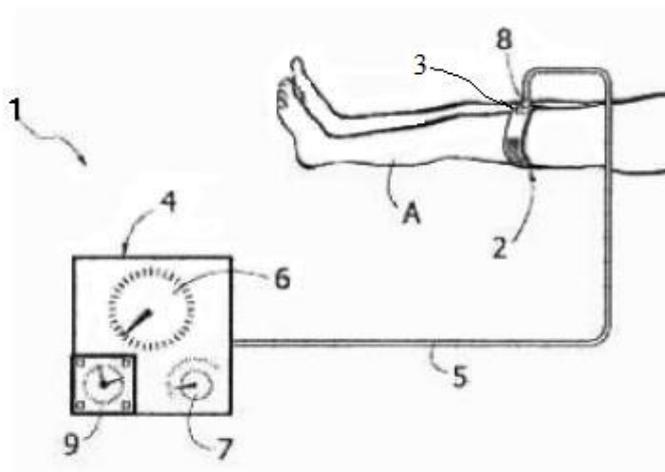


(Figura modificata dall'articolo Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MH, Harris KA, Fowkes FGR on behalf of the TASC II Working Group. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). Eur J Vasc Endovasc Surg 2007;33: S1-S75)

**Figura 4** Numero di studi pubblicati sulla CPI e relativa provenienza

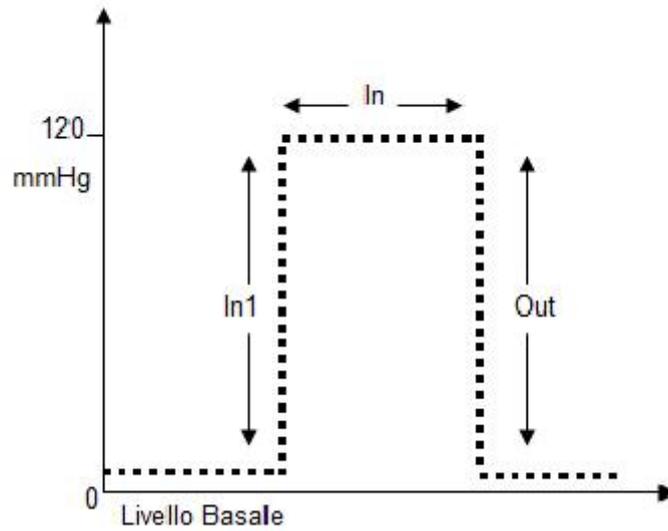


**Figura 5** Schema riportato nel brevetto “Gradient Pump”



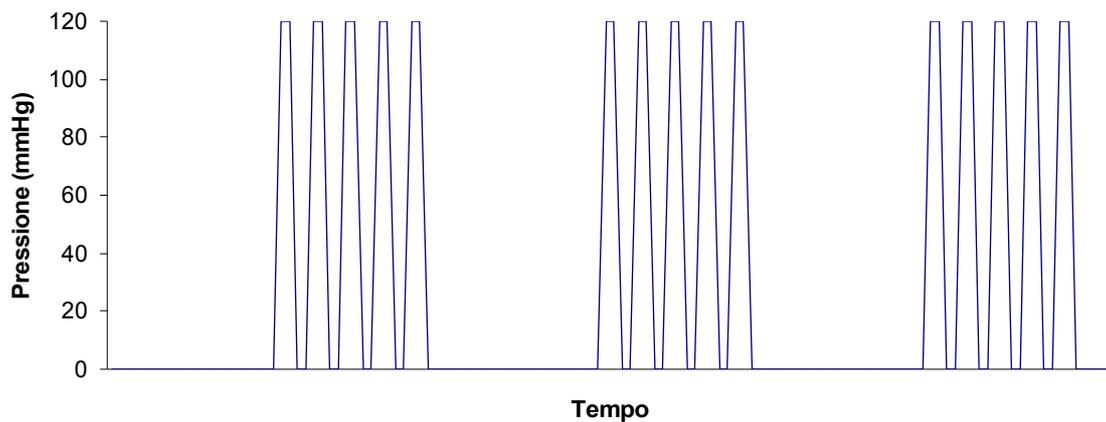
A) arto inferiore; 1) Dispositivo; 2) elemento gonfiabile; 3) porzione rigida; 4) compressore; 5) connettore di fluido; 6) sensore di pressione; 7) regolatore di pressione; 8) connettore ; 9) regolatore dei tempi

**Figura 6** Rappresentazione schematica di un ciclo operativo



Livello basale= decompressione totale  
In1= primi due secondi di compressione  
In= compressione totale  
Out= decompressione totale

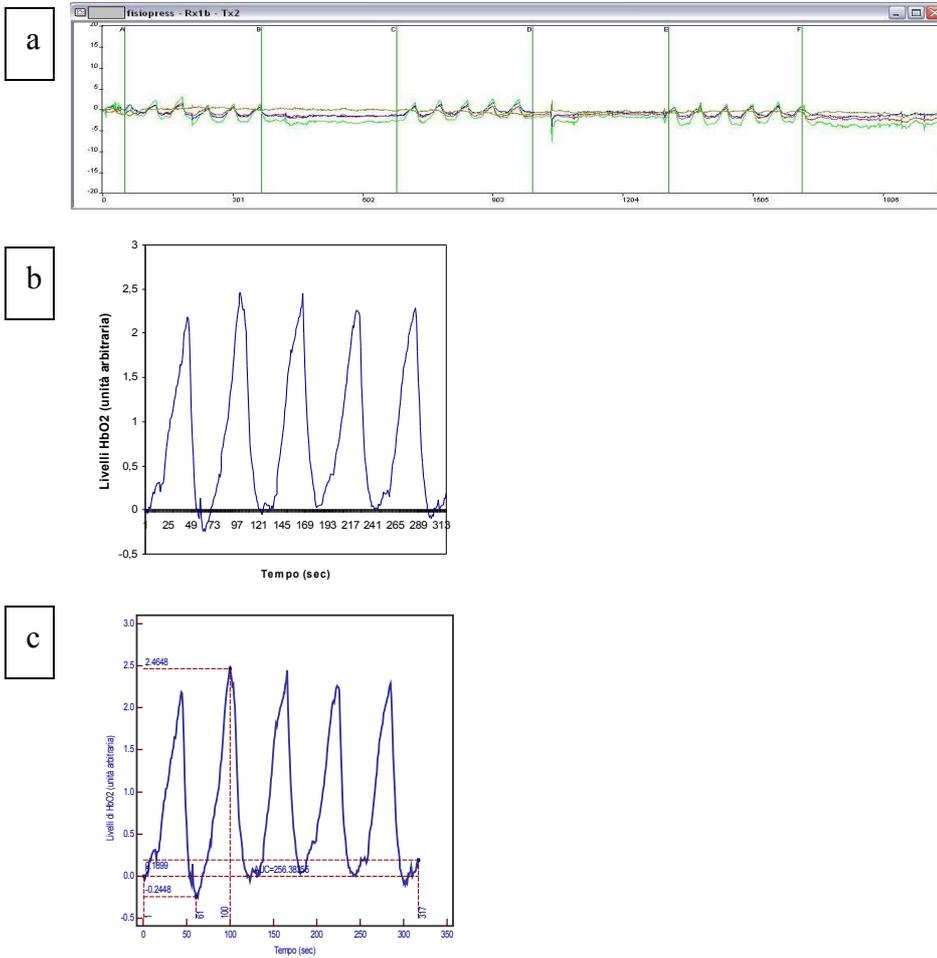
**Figura 7** Rappresentazione schematica di un ciclo terapeutico



**Figura 8** Posizionamento sensori NIRS sul piede



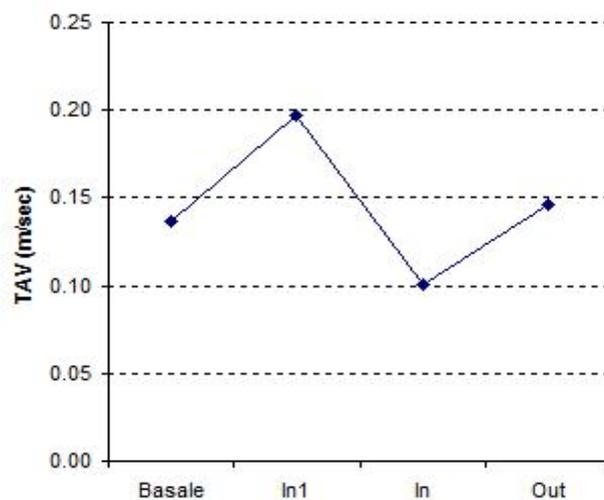
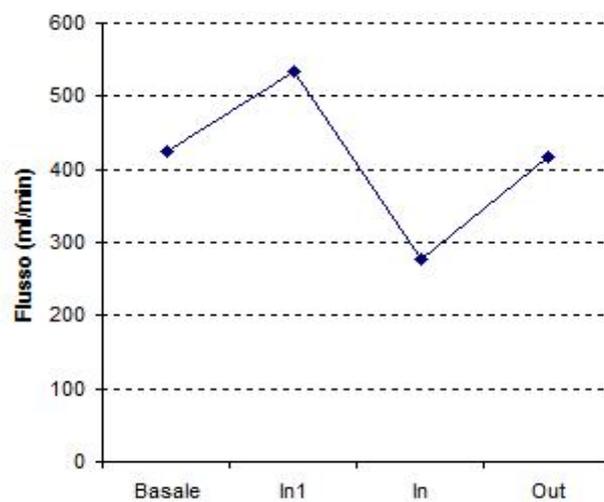
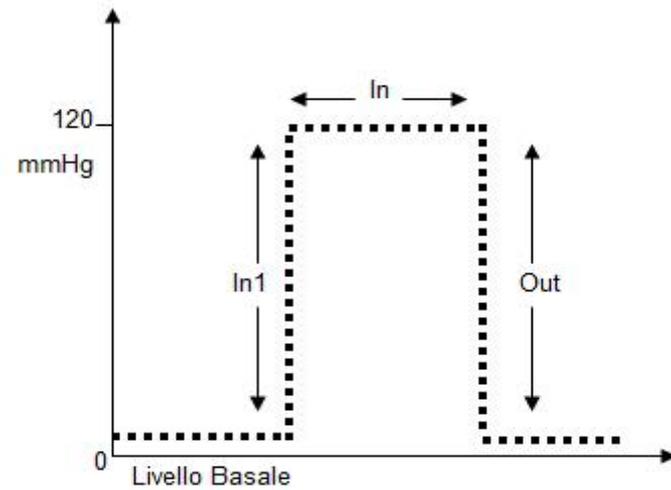
**Figura 9** Calcolo dell'area sotto la curva di un ciclo di lavoro(AUC)



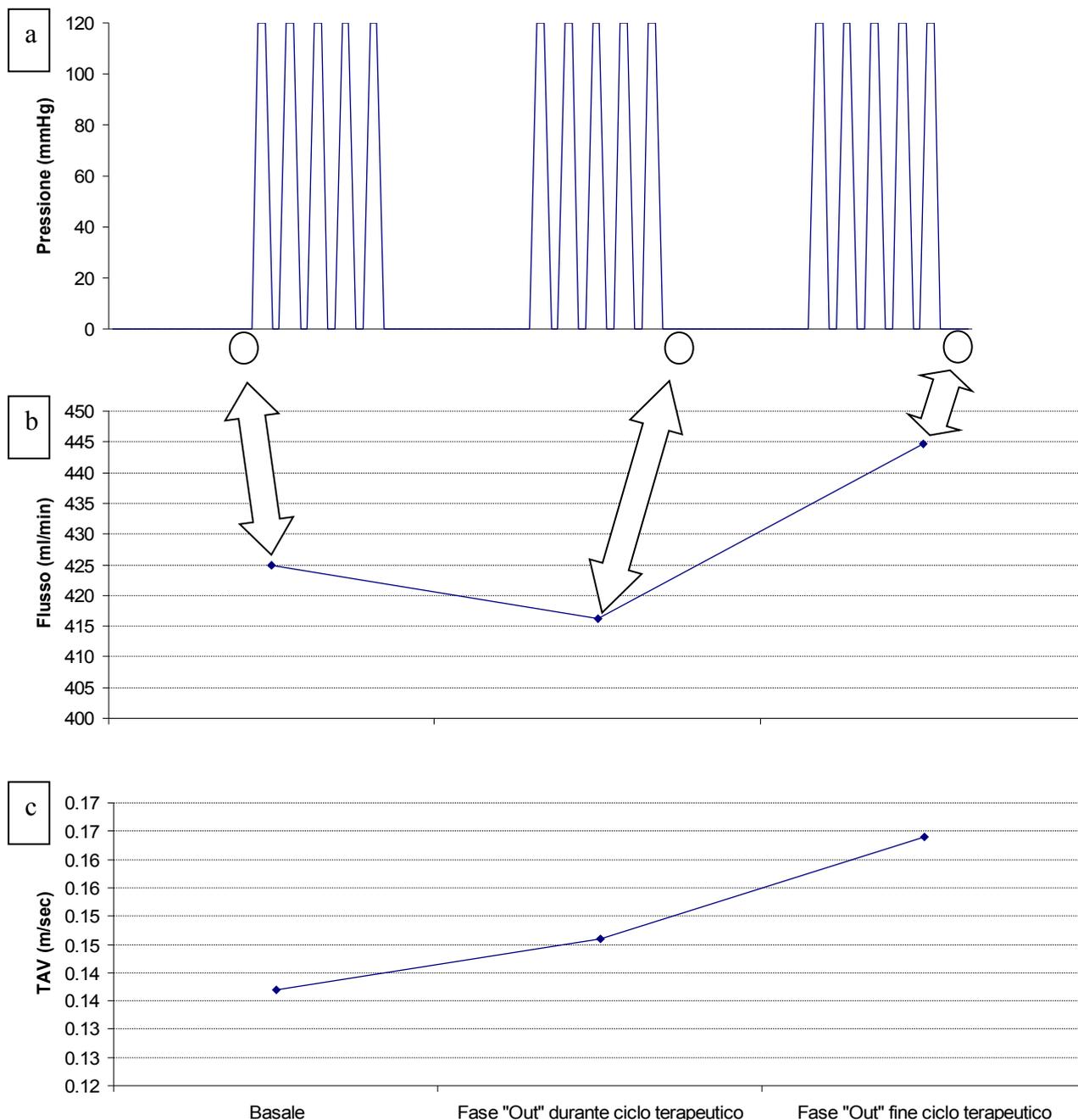
- a) Alla fine del ciclo operativo sono stati estratti i dati semiquantitativi ottenuti in funzione del tempo attraverso il software Oxysoft 47 (Artinis Medical System, Paesi Bassi);
- b) Una volta estratti sono stati trasferiti in un foglio Excel per la normalizzazione allo zero;
- c) Dopo la normalizzazione allo zero i dati sono analizzati con un software statistico (Medcalc, Mariakerke Belgium) per la determinazione dell'Area Sotto la Curva (AUC).

**Figura 10** Andamento medio dei parametri misurati a livello della vena femorale con metodica Eco-Color Doppler (Blood Flow e TAV) (n=12 osservazioni) durante un ciclo operativo con Gradient Pump.

I valori si riferiscono alla condizione basale e alle diverse fasi del ciclo operativo (In1) dopo i primi due secondi di compressione; (In) compressione totale; (Out) decompressione totale.

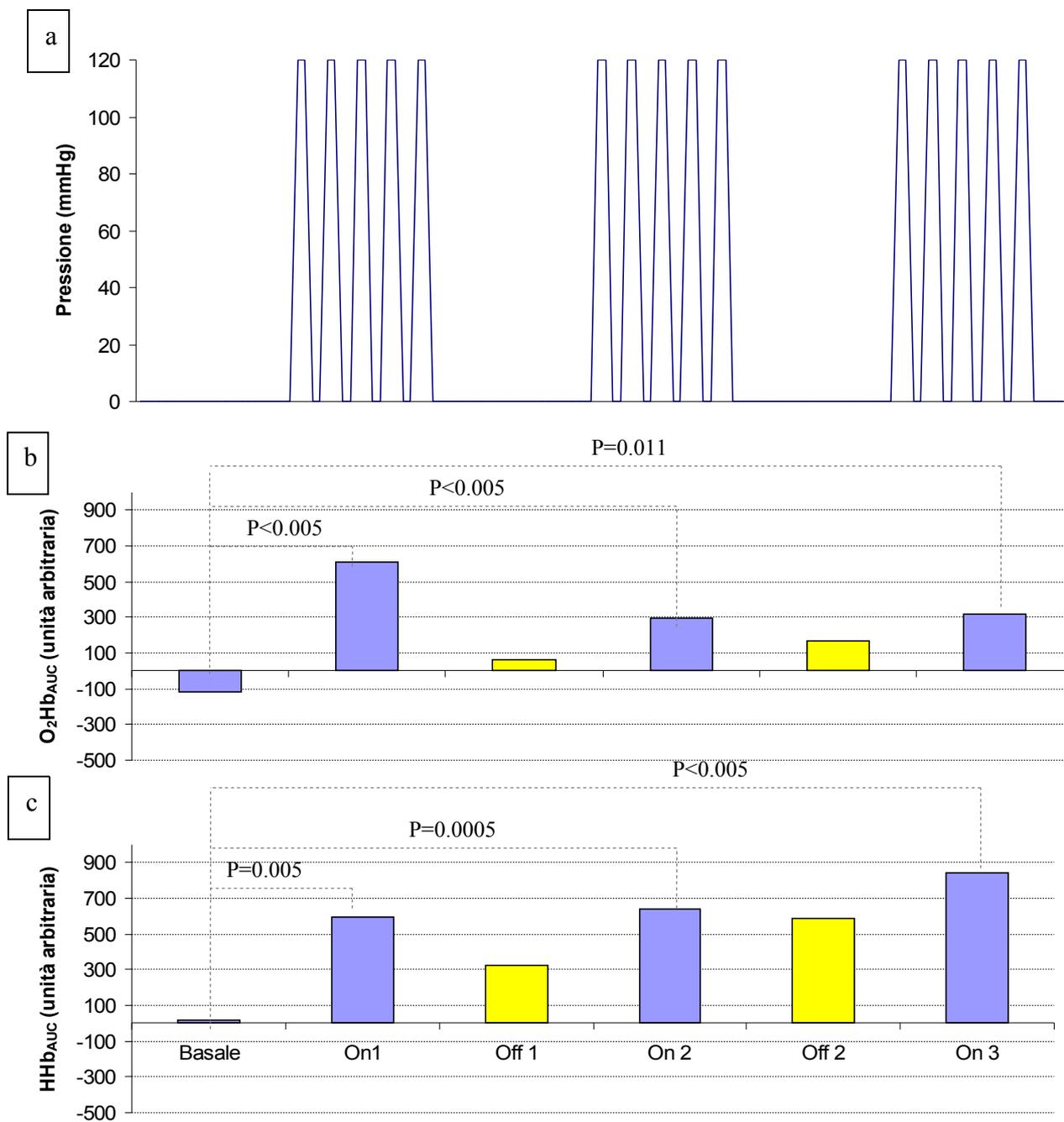


**Figura 11** Andamento dei parametri misurati a livello della vena femorale con metodica Eco-Color Doppler (Blood Flow e TAV) durante un ciclo terapeutico con Gradient Pump (25 minuti). Le misure sono state effettuate nella fase di decompressione totale (“out”) dell’ultimo ciclo operativo del secondo e del terzo periodo di lavoro di un ciclo terapeutico



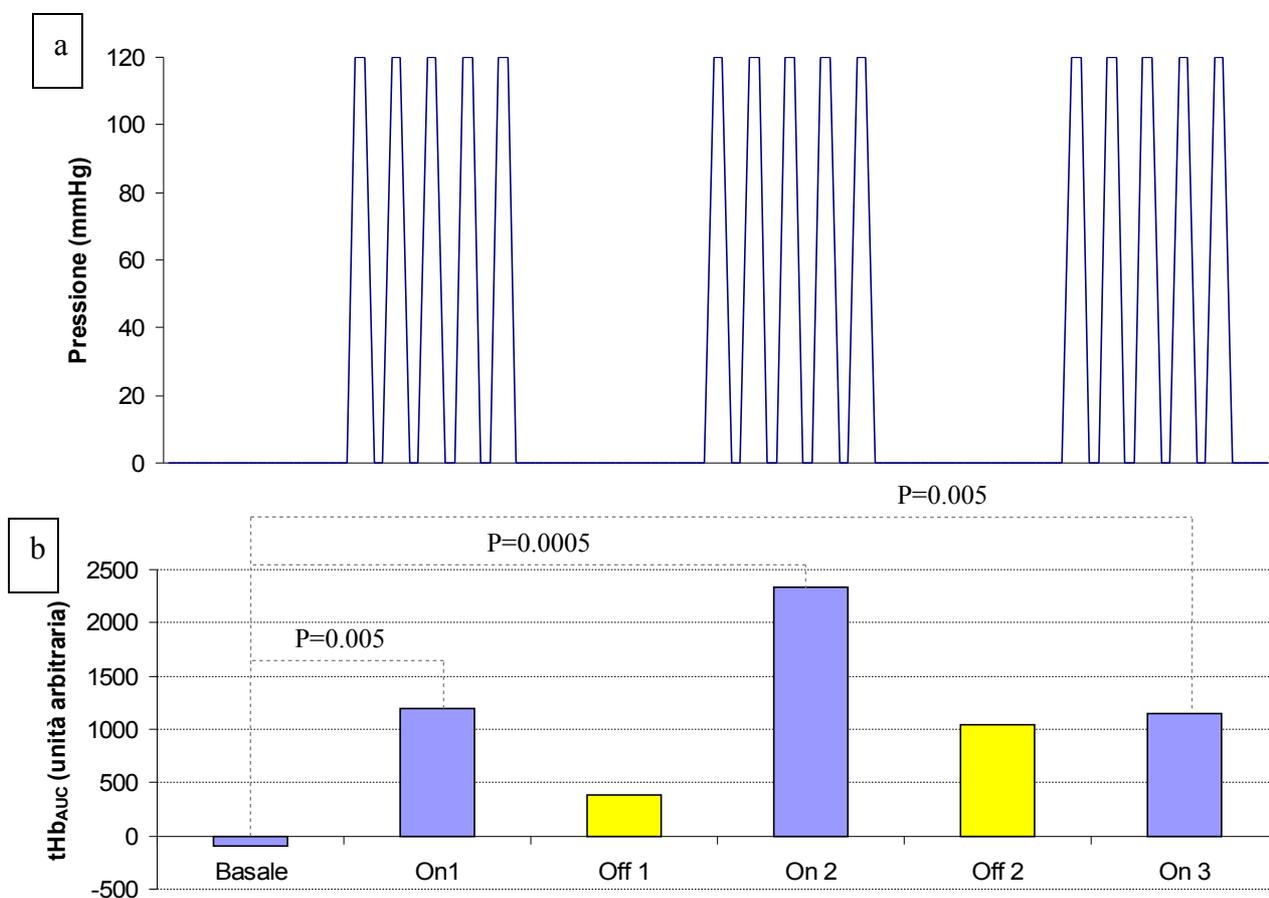
- Schema di un ciclo terapeutico (25 min) con “GP”. I cerchi indicano il momento di effettuazione delle misurazioni: primo cerchio= fase basale; secondo cerchio= fase di decompressione totale (“out”) dell’ultimo ciclo operativo del secondo periodo di lavoro terzo cerchio= decompressione totale (“out”) dell’ultimo ciclo operativo del terzo periodo di lavoro
- Andamento del Blood Flow
- Andamento della Time Average Velocity

**Figura 12** Andamento dei parametri misurati con metodica NIRS ( $\text{HbO}_2$  e  $\text{HHbO}_2$ ) durante un ciclo terapeutico con “Gradient Pump” (25 minuti). Le misurazioni sono state effettuate a livello basale (periodo di 5 minuti) e in continuo durante i diversi periodi di un ciclo terapeutico (periodi di lavoro=ON; periodo di riposo=OFF)



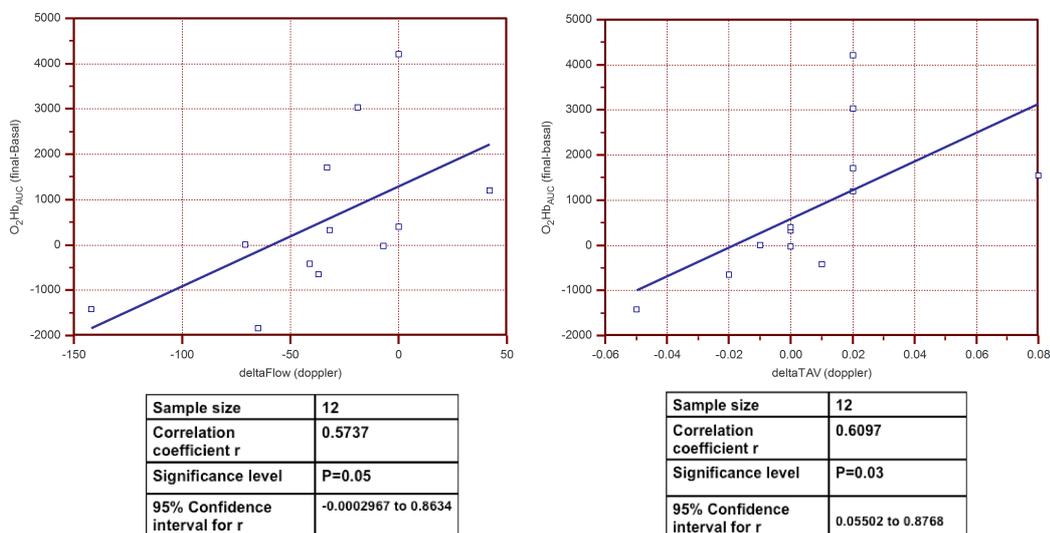
- a) Schema di un ciclo terapeutico (25 min) con “GP”.
- b) Andamento dell' Emoglobina Ossigenata ( $\text{HbO}_2$ ) durante ciclo terapeutico.
- c) Andamento dell' Emoglobina Deossigenata ( $\text{HHbO}_2$ ) durante ciclo terapeutico.

**Figura 13** Andamento dei parametri misurati con metodica NIRS (tHB) durante un ciclo terapeutico con “Gradient Pump” (25 minuti). Le misurazioni sono state effettuate a livello basale (periodo di 5 minuti) e in continuo durante i diversi periodi di un ciclo terapeutico (periodi di lavoro=ON; periodo di riposo=OFF)



- a) Schema di un ciclo terapeutico (25 min) con “GP”.
- b) Andamento dell’ Emoglobina Totale (tHB) durante ciclo terapeutico.

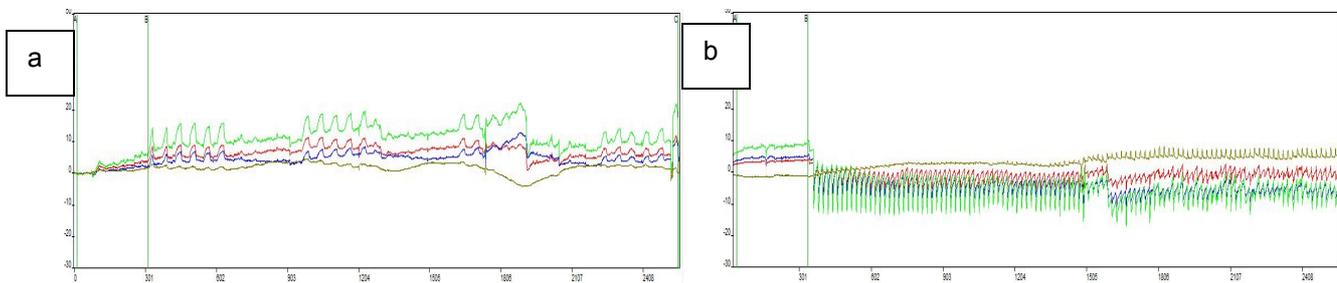
**Figura 14** Correlazioni tra perfusione tissutale e le variazioni dei parametri emodinamici per ogni soggetto in studio.



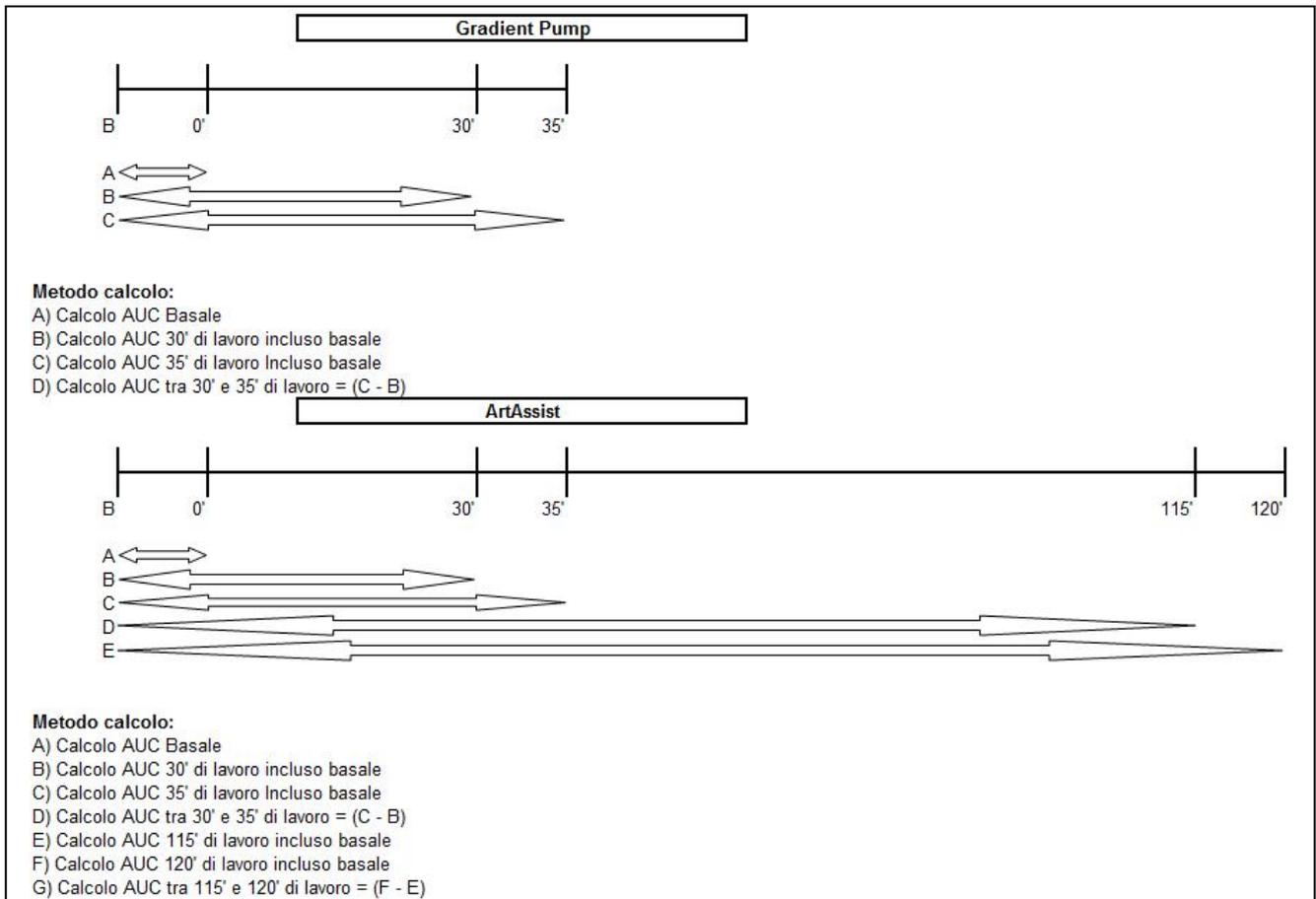
**Figura 15** Periodi di misurazioni per le varie metodiche



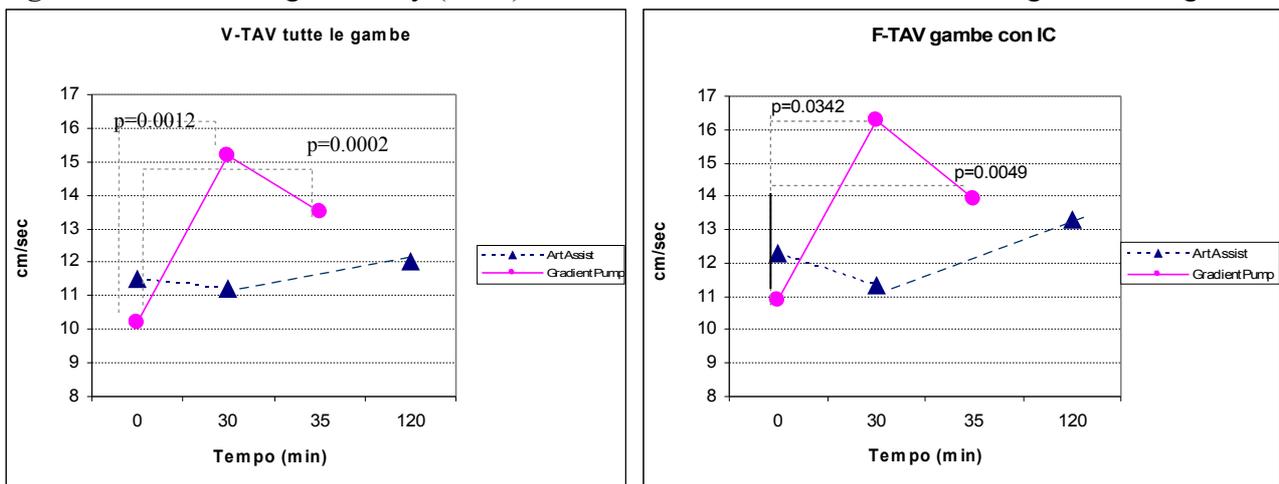
**Figura 16** Misurazioni NIRS con i due dispositivi a) Gradient Pump b) ArtAssist



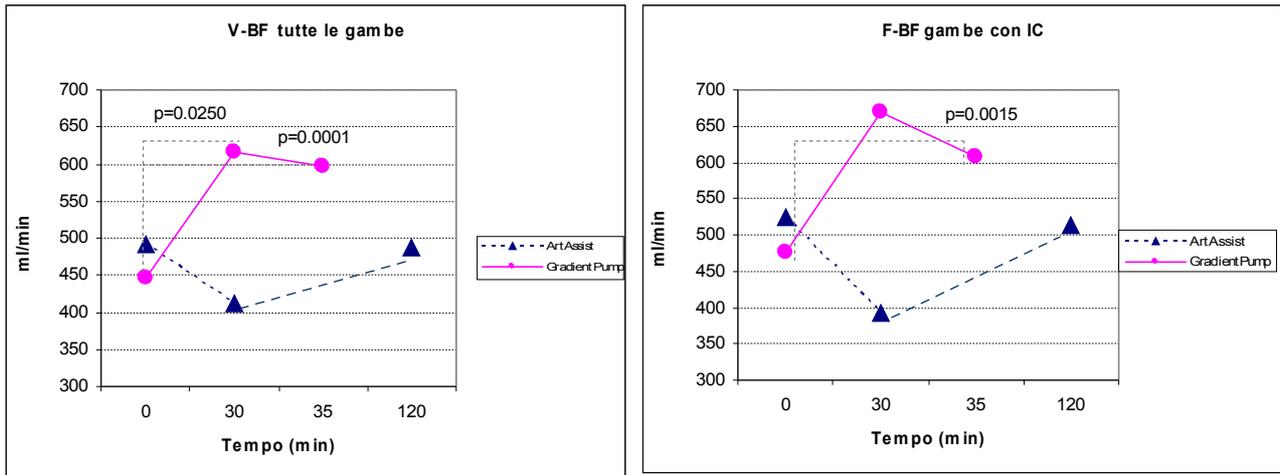
**Figura 17** Calcolo dell'area sotto la curva (AUC) dei parametri NIRS



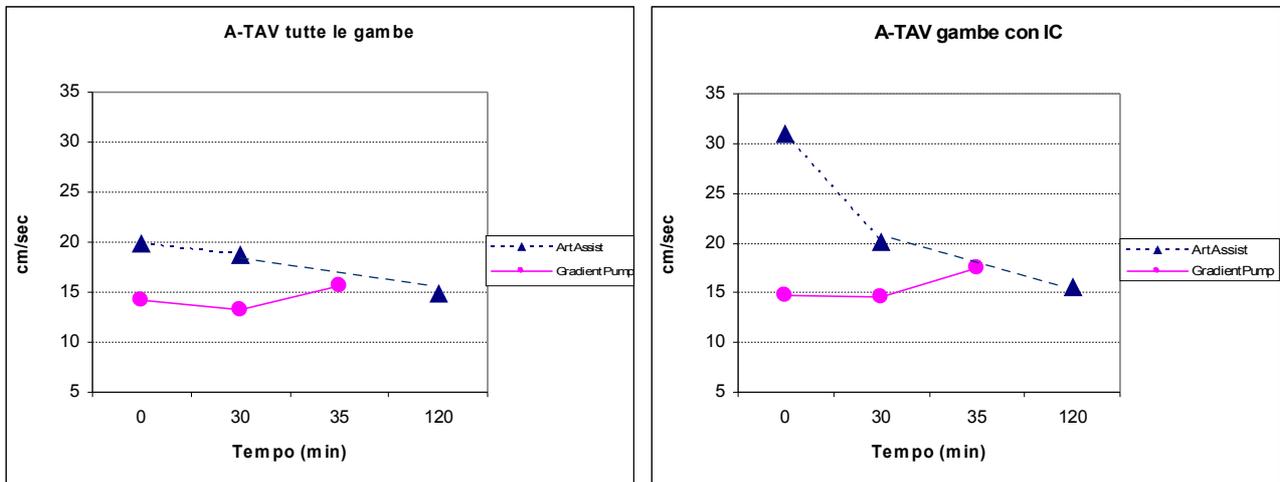
**Figura 18** Time average velocity (TAV) misurato alla vena femorale in tutte le gambe e IC gambe.



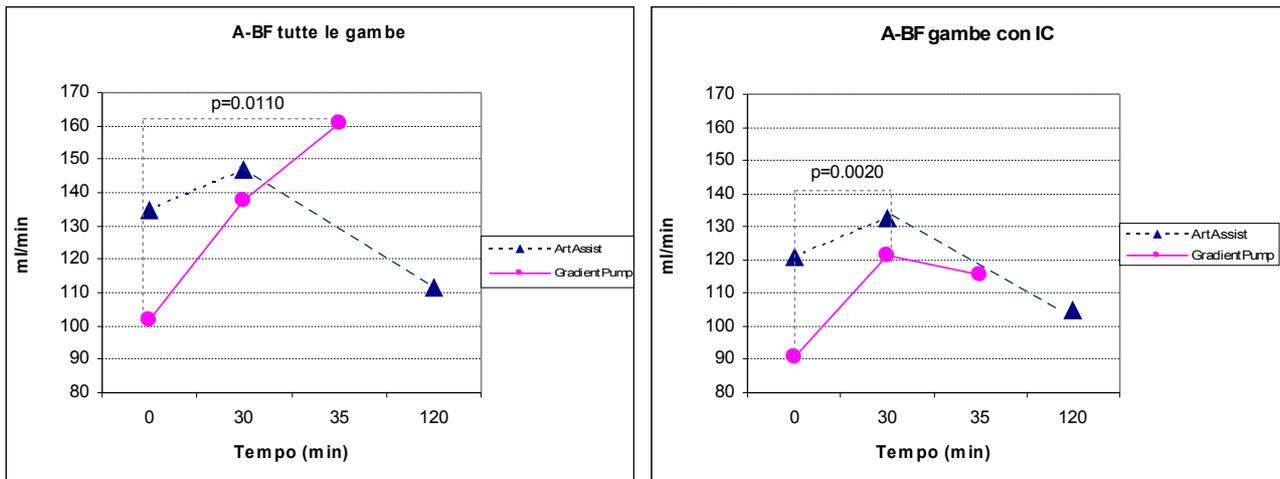
**Figure 19** Blood Flow (BF) misurato alla vena femorale in tutte le gambe e IC gambe.



**Figure 20** Time average velocity (TAV) misurato all'arteria poplitea in tutte le gambe e IC gambe.



**Figure 21** Blood Flow (BF) trend misurato all'arteria poplitea in tutte le gambe e IC gambe.



**Figura 22 Spettroscopio a Raggi Infrarossi (Oxymon MK III)**

