

# Riabilitazione del paziente arteriopatico allo stadio IIB: risultati immediati e follow-up a un anno

## *Rehabilitation program in patients with moderate-to-severe intermittent claudication: immediate results and one year follow-up*

Duccio Rossini<sup>1</sup>, Massimo Bulckaen<sup>2</sup>, Stefano Di Marco<sup>1</sup>, Roberto Giovannetti<sup>3</sup>,  
Franco Giuntoli<sup>2</sup>, Luciana Iacopetti<sup>1</sup>, William Vergoni<sup>1</sup>

**ABSTRACT:** *Rehabilitation program in patients with moderate-to-severe intermittent claudication: immediate results and one year follow-up. D. Rossini, M. Bulckaen, S. Di Marco, R. Giovannetti, F. Giuntoli, L. Iacopetti, W. Vergoni.*

**Background:** Physical training is believed the primary treatment of claudication symptoms. Although exercise therapy is self-effective, some drugs improving functional capacity have additive effects. TASC (Trans Atlantic Society Consensus) considers Propionil-L-Carnitine (PLC) and prostaglandin-E1 (PGE1) as poorly studied drugs with potential benefits in improving claudication.

This retrospective, observational study was performed to compare the efficacy of PGE1 and PLC, and to evaluate both the immediate results of an intensive, short-course rehabilitation program and the outcome at one year follow-up.

**Methods:** Twenty-five patients with severe-moderate claudication were selected. All patients were subjected to an intensive, supervised exercise program for 4 weeks in combination with either PGE1 (10 patients) or PLC (15 patients). Drugs were infused i.v. before every exercise session: 60 µg PGE1 within 2 hours and 600 mg PLC within 10 minutes. Patients were trained with the same supervised treadmill walking-exercise program. At the end of the rehabilita-

tion period, patients were instructed to keep walking (advised home exercise). Initial claudication distance (ICD) and absolute claudication distance (ACD) were evaluated during a constant treadmill test (3 km/hour speed, 10% grade) at entry, after 4 weeks and at one year follow-up. A patient was considered as no-responder if his/her improvement in ACD was <33%.

**Results:** A significant increase of both ICD and ACD was detected after both 4 weeks (+269% and +135%, respectively, in PGE1 group; +245% and +125%, respectively, in PLC group) and one year (+364% and +202%, respectively, in PGE1 group; +279% and +176%, respectively, in PLC group). No-responder patients after the intensive training period (2 in PGE1 group and 4 in PLC group) remained no-responders also at one year follow-up. Both PGE1 and PLC treatments were well tolerated. No serious drug-related side effect requiring interruption of the treatment was observed.

**Conclusions:** A short-course of intensive exercise treatment plus PLC or PGE1 may enhance walking ability. The result was confirmed at one year follow-up.

**Keywords:** *exercise, peripheral vessels, Propionil-L-Carnitine, Prostaglandin-E1, rehabilitation.*

*Monaldi Arch Chest Dis 2007; 68: 110-114.*

<sup>1</sup> U.O. Cardiologia,

<sup>2</sup> U.O. Riabilitazione Medica,

<sup>3</sup> U.O. Medicina,

Ospedale SS. Cosma e Damiano, AUSL 3 Regione Toscana, Pescia (PT).

Corresponding author: D. Rossini, U.O. Cardiologia, Ospedale SS. Cosma e Damiano, AUSL 3 Regione Toscana, Via Cesare Battisti 2 - I-51017 Pescia (PT), Italy; E-mail address: rossiniscuri@alice.it

### Introduzione

L'Arteriopatia ostruttiva cronica periferica è una manifestazione dell'aterosclerosi associata a elevato rischio di morbilità e mortalità cardiovascolare, caratterizzata da marcata riduzione della capacità del cammino e della qualità di vita [1, 2]

L'esercizio fisico basato sul cammino si è dimostrato efficace per la correzione dei fattori di rischio cardiovascolare e il miglioramento dei sintomi della claudicatio, con benefici maggiori rispetto all'angioplastica e alla rivascolarizzazione chirurgica [3-7]. Il miglioramento medio atteso, dopo un periodo di 3-6 mesi di esercizio condotto al treadmill, almeno 3

volte alla settimana, è del 122% per la distanza di claudicatio assoluta (ACD) [8].

Secondo le indicazioni della Trans Atlantic Society Consensus [9] è opportuno associare al training farmaci come le prostaglandine-E1 (PGE1) e la propionil-L-carnitina (PLC) che, con meccanismo d'azione diverso (PGE1 è un vasodilatatore, PLC ha effetti metabolici a livello mitocondriale), potenziano gli effetti del training fisico sul miglioramento della claudicatio. Tuttavia, i due farmaci non sono stati ancora sufficientemente studiati; a tutt'oggi non esistono studi randomizzati di confronto fra PGE1 e PLC [10-14].

Il presente studio osservazionale, retrospettivo è stato condotto per comparare l'efficacia di PGE1 e

PLC in associazione al training in un programma riabilitativo intensivo, “*short course*” nel trattamento di pazienti (pz) affetti da PAD moderato-severa. Se il paziente mantiene uno stile di vita sedentario, l’efficacia terapeutica del training tende rapidamente ad esaurirsi dopo il ciclo di riabilitazione. Per questo motivo è stato raccomandato un programma di mantenimento di *home exercise* basato sul cammino. Per verificare i risultati conseguiti a lungo termine con l’intervento riabilitativo, farmacologico ed educativo, il follow-up è stato esteso ad un anno.

## Materiali e metodi

### Selezione dei pazienti

Sono stati selezionati 25 pz di cui 10 trattati con PGE1 + training (8 M e 2 F, età media 66,1±9 anni) e 15 con PLC+training (9 M e 6 F, età media 67,4±8 anni), caratterizzati da claudicatio stabile da almeno 6 mesi, di grado moderata-severa (stadio II B), con ACD <300 m e distanza di claudicatio iniziale (ICD) >50 m. I pz erano omogenei per età, ankle/brachial pressure index (ABI <0,9 e >0,3) e patologie associate. Le lesioni arteriose ostruttive erano state evidenziate mediante ecodoppler. Tutti i pz, prima di intraprendere il percorso riabilitativo, assumevano terapie farmacologiche (ACE-inibitori, sartani, calcio-antagonisti, diuretici, antiaggreganti piastrinici, statine, antidiabetici orali e insulina) per il trattamento ottimale dei fattori di rischio cardiovascolare, in accordo con le indicazioni delle linee guida internazionali. Inoltre tutti i fumatori avevano ricevuto

un *counseling* individuale per la cessazione del fumo (tab. 1).

### Training deambulatorio

Tutti i pz nella prima fase di riabilitazione intensiva “*supervised*” hanno eseguito un training deambulatorio 5 giorni alla settimana per 4 settimane con esercizio aerobico al *treadmill* alla velocità costante di 3 km/h ed alla pendenza costante del 10%, fino all’insorgenza del dolore, con 5 ripetizioni a seduta intervallate da periodi di riposo di 10 min.

Al termine del periodo di riabilitazione intensiva i pz venivano istruiti a seguire un programma personalizzato di “*home exercise*”, basato sul cammino quotidiano di almeno 1 h (fase *advised* di mantenimento).

### Farmaci

I farmaci utilizzati venivano somministrati in infusione endovenosa al mattino prima di iniziare il training deambulatorio: PGE1 (Prostavasin) alla dose di 60 µg/die in 2 ore; PLC (Dromos) alla dose di 600 mg/die in 10 min.

### Criteri di valutazione

I pz sono stati sottoposti a valutazione con percorso su *treadmill* a velocità costante di 3 km/h e pendenza costante del 10%, rilevando ICD e ACD all’ingresso, dopo la fase intensiva “*supervised*” della durata di 4 settimane e dopo 1 anno al comple-

Tabella 1. - Caratteristiche cliniche della popolazione in studio

Caratteristiche cliniche	pz trattati con PGE1	pz trattati con PLC
<b>Caratteristiche dell’arteriopatia periferica</b>		
Stenosi a livello iliaco	1	1
Ankle/Brachial Pressure Index	0,54±0,19	0,54±0,14
<b>Fattori di rischio cardiovascolare</b>		
Ipertensione arteriosa	9	13
Diabete mellito tipo 2	9	13
Dislipidemia	7	15
Obesità (BMI ≥30)	1	1
Fumatori	5	3
Ex fumatori (non fumano da almeno un anno)	5	12
<b>Comorbidità cardiovascolare</b>		
Pregresso infarto miocardico	1	4
Pregresso ictus cerebrale	-	1
Pregressa rivascolarizzazione arti inferiori	2	3
<b>Terapia farmacologica</b>		
ACE-inibitori	9	12
Sartanici	-	1
Calcio-antagonisti	4	5
Diuretici	3	2
Statine	9	15
Antiaggreganti piastrinici	10	15
Ipoglicemizzanti orali	9	13

BMI: body mass index; PGE1: prostaglandina-E1; PLC: propionil-L-carnitina; Pz: pazienti.

tamento della fase “*advised*” di mantenimento. Qualora alla 2<sup>a</sup> o alla 3<sup>a</sup> valutazione ACD non fosse raggiunta, cioè il dolore non limitasse la capacità massima di cammino, la prova veniva comunque interrotta al raggiungimento di 1000 m (20 minuti di marcia a 3 Km/h).

Sono stati considerati “*no-responder*” i pz che al termine del trattamento hanno ottenuto un aumento di ACD <33%.

### Analisi statistica

I dati sono stati espressi come media  $\pm$  DS o come percentuale di incremento rispetto al basale. L'efficacia di ciascun trattamento è stata valutata mediante t-test per dati appaiati. Per il confronto di efficacia tra PGE1 e PLC è stato utilizzato il test U di Mann-Whitney, poiché i dati non erano parametrici. L'omogeneità delle caratteristiche cliniche dei due gruppi in studio, è stata analizzata con il test del  $\chi^2$ . La significatività statistica è stata prefissata a  $p < 0,05$ .

## Risultati

### Caratteristiche cliniche della popolazione in studio

Venticinque pz sono stati inclusi in questo studio. Cinque di essi (20%) presentavano in anamnesi un infarto miocardico, uno (4%) un ictus cerebrale e cinque (20%) una rivascolarizzazione chirurgica o un'angioplastica agli arti inferiori. La prevalenza dei fattori di rischio era la seguente: ipertensione arteriosa 88%, diabete mellito di tipo 2 88%, dislipidemia 88%, obesità 8%, abitudine pregressa al fumo 68% e abitudine attuale al fumo 32%. In considerazione della prevalenza dei fattori di rischio e delle comorbilità cardiovascolari, con associazione di ipertensione, diabete e dislipidemia nella maggior parte dei pz, si tratta di una popolazione ad alto rischio. In tabella 1 sono illustrate le caratteristiche cliniche dei pz di entrambi i gruppi di trattamento. Non sono state rilevate differenze significative tra i gruppi per quanto riguarda le caratteristiche dell'ar-

teriopatia periferica, la prevalenza dei fattori di rischio cardiovascolare, le comorbilità e i trattamenti farmacologici ( $p = \text{NS}$ ).

### Risultati del training

È stato utilizzato il *treadmill test* per misurare la distanza di claudicatio iniziale e assoluta all'ingresso (ICD1 e ACD1), al termine della fase intensiva *supervised* (ICD2 e ACD2) e dopo la fase *advised* di mantenimento (ICD3 e ACD3). I cambiamenti nella capacità di cammino sono presentati nelle tabelle 2 e 3. All'interno di ciascun gruppo si è registrato un incremento significativo di ICD e ACD. Nel gruppo di pz trattati con PGE1 l'incremento medio percentuale di ICD e ACD è risultato rispettivamente +269% e +135% dopo la fase *supervised*, +364% e +202% dopo la fase *advised*. Tra i pz trattati con PLC e training è stato rilevato un incremento medio percentuale di ICD e ACD rispettivamente pari a +245% e +125% dopo la fase *supervised*, +279% e +176% dopo la fase *advised*. Tali incrementi sono di entità analoga nei due gruppi di trattamento ( $p = \text{NS}$ ).

I *no-responder* erano 2 nel gruppo trattato con PGE1 e 4 nel gruppo trattato con PLC. Di questi ultimi uno non ha completato il follow-up, essendo deceduto per cause cardiovascolari.

## Discussione

Lo scopo di questo studio era valutare retrospettivamente l'efficacia di un programma intensivo *short-course* nel miglioramento della capacità di cammino in pazienti affetti da claudicatio intermittens moderata-severa; confrontare l'efficacia terapeutica in associazione al training di due farmaci con differente meccanismo d'azione e verificare i risultati dopo un anno di riabilitazione estensiva condotta a domicilio.

A nostra conoscenza, pochi sono gli studi relativi agli effetti positivi di un programma intensivo *short-course* sia attuato con il solo esercizio fisico [15], sia in associazione con farmaci [16]. A questo

Tabella 2. - Confronto fra la distanza di claudicatio iniziale basale (ICD 1), dopo 4 settimane di riabilitazione intensiva (ICD 2) e dopo un anno di *home exercise* (ICD 3)

Gruppi	ICD 1	ICD 2	ICD 3	ICD 2 vs ICD 1	ICD 3 vs ICD 1
PGE1 + esercizio	91 $\pm$ 49 m	295 $\pm$ 170 m	397 $\pm$ 331 m	$p = 0,011$	$p = 0,010$
PLC + esercizio	90 $\pm$ 39 m	334 $\pm$ 297 m	394 $\pm$ 368 m	$p = 0,003$	$p = 0,003$

ICD: distanza di claudicatio iniziale; PGE1: prostaglandina-E1; PLC: propionil-L-carnitina.

Tabella 3. - Confronto fra la distanza di claudicatio assoluta basale (ACD 1), dopo 4 settimane di riabilitazione intensiva (ACD 2) e dopo un anno di *home exercise* (ACD 3)

Gruppi	ACD 1	ACD 2	ACD 3	ACD 2 vs ACD 1	ACD 3 vs ACD 1
PGE1 + esercizio	207 $\pm$ 89 m	570 $\pm$ 286 m	652 $\pm$ 414 m	$p < 0,0001$	$p = 0,004$
PLC + esercizio	209 $\pm$ 78 m	542 $\pm$ 331 m	610 $\pm$ 363 m	$p < 0,0001$	$p < 0,0001$

ACD: distanza di claudicatio assoluta; PGE1: prostaglandina-E1; PLC: propionil-L-carnitina.

riguardo il nostro studio retrospettivo conferma la fattibilità e l'utilità di un programma di riabilitazione intensiva di solo 4 settimane.

La TASC ritiene potenzialmente utile l'associazione al training di farmaci quali PGE1 e PLC nel trattamento delle arteriopatie periferiche. In accordo con i dati riportati da Scheffer [16], il nostro lavoro conferma l'efficacia dei prostanoidei in associazione all'esercizio fisico nel migliorare la capacità di cammino. Inoltre, dal nostro studio si evidenzia che PLC ha effetti analoghi a PGE1. È dimostrato che il miglioramento della claudicatio intermittens ottenuto con l'esercizio fisico si basa principalmente su un effetto metabolico e istologico a livello della fibrocellula muscolare [17-20]. Perciò non sorprende che nella terapia dell'arteriopatia periferica un farmaco metabolico come PLC dimostri un'utilità non inferiore a quella di un farmaco vasodilatatore come PGE1.

L'importante miglioramento della capacità di cammino, senza significative differenze fra i due trattamenti farmacologici si mantiene nel follow-up a un anno grazie al programma di *home exercise*. A distanza di un anno tutti i pazienti no-responder sono rimasti tali. Al contrario tra i *responder* si è osservato un ulteriore miglioramento della capacità di cammino. Ciò fa supporre che, quando il paziente ottiene un risultato gratificante nella fase intensiva *short-course* di riabilitazione, tende ad avere una buona *compliance* alla fase estensiva di riabilitazione domiciliare, con stabilizzazione del risultato. Questa osservazione è di particolare interesse, per la scarsità di dati in letteratura su questo aspetto dell'intervento riabilitativo [21-22].

### Limiti dello studio

Sebbene tutti i pazienti arruolati abbiano seguito lo stesso protocollo riabilitativo in uso nella nostra struttura e i due gruppi analizzati siano risultati omogenei, le nostre osservazioni derivano comunque da uno studio retrospettivo, non randomizzato e di dimensioni relativamente piccole. Necessitano pertanto di essere confermate da uno studio prospettico.

### Riassunto

**Razionale:** L'esercizio fisico basato sul cammino è ritenuto il principale trattamento della claudicatio intermittens. Sebbene l'esercizio abbia di per sé documentata efficacia, alcuni farmaci come Propionil-L-Carnitina (PLC) e prostaglandina-E1 (PGE1) possono avere effetti additivi in associazione al training, secondo le indicazioni della Trans Atlantic Society Consensus. Tuttavia, i due farmaci non sono stati sufficientemente studiati e a tutt'oggi non esistono studi randomizzati di confronto. Questo studio osservazionale, retrospettivo è stato condotto per comparare l'efficacia di PGE1 e PLC valutando i risultati sia di un programma intensivo *short-course*, che del follow-up a un anno.

**Metodi:** Sono stati selezionati 25 pazienti con claudicatio moderato-severa, sottoposti ad un identico programma di riabilitazione intensivo, supervisionato, basato sul cammino, della durata di 4 settimane, in associazione alla somministrazione di

PGE1 (10 pazienti) o PLC (15 pazienti). I farmaci sono stati somministrati e.v prima di ogni seduta di esercizio: PGE1 60 µg in 2 ore, PLC 600 mg in 10 minuti. Al termine della fase intensiva, i pazienti sono stati istruiti a seguire un programma personalizzato di *home-exercise*. La distanza di claudicatio iniziale (ICD) e la distanza di claudicatio assoluta (ACD) sono state valutate con un test al treadmill (velocità costante 3 km/h, pendenza 10%) all'ingresso, dopo 4 settimane e dopo un anno. Sono stati considerati no-responder i pazienti che hanno ottenuto un incremento di ACD <33%.

**Risultati:** Un significativo, analogo incremento di ICD e ACD è stato ottenuto dopo 4 settimane (rispettivamente +269% e +135% nel gruppo PGE1; +245% e +125% nel gruppo PLC) e dopo un anno (rispettivamente +364% e +202% nel gruppo PGE1 e +279% e +176% nel gruppo PLC). I no-responder dopo riabilitazione intensiva (2 nel gruppo PGE1 e 4 nel gruppo PLC) rimasero tali al follow-up a un anno. Entrambi i farmaci sono stati ben tollerati e non si sono verificati effetti collaterali tali da richiedere la sospensione del trattamento.

**Conclusioni:** Un intervento riabilitativo intensivo *short-course* in aggiunta a PGE1 o PLC può migliorare la capacità di cammino. Il risultato è stato confermato al follow-up a un anno.

**Parole chiave:** esercizio fisico, Propionil-L-Carnitina, Prostaglandina-E1, riabilitazione, vasi periferici.

### ABBREVIAZIONI

ABI: ankle/brachial pressure index

ACD: absolute claudication distance/distanza di claudicatio assoluta

ICD: initial claudication distance/distanza di claudicatio iniziale

PGE1: prostaglandina-E1

PLC: Propionil-L-Carnitina

Pz: pazienti

TASC: Trans Atlantic Society Consensus

**Ringraziamenti:** Siamo grati al personale infermieristico della U.O. di Riabilitazione Medica, Serenella degli Esposti, Barbara Corsi, Maria Luisa Galardini, Roberta Lorenzini e Elena Tommasi, per la preziosa collaborazione nella conduzione del programma di riabilitazione. Ringraziamo, inoltre, la Dott.ssa Rossana Scuri del Dipartimento di Biologia - Unità di Fisiologia Generale dell'Università di Pisa per il supporto dato nell'elaborazione statistica e nella revisione del testo.

### Bibliografia

1. 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: 510-15.
2. Criqui MH, Langer RD, Fronek A, et al. Mortality over a period of 10 years in patients with peripheral arterial disease. *N Engl J Med* 1992; 326: 381-6.
3. Coffman JD. Intermittent claudication be conservative. *N Engl J Med* 1991; 325: 577-8.
4. Perkins JM. Exercise training versus angioplasty for stable claudication. Long and medium term results of a population randomized trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1996; 11: 409-413.



5. Lundgren F, Dahllof A, Lundholm K, *et al.* Intermittent claudication - surgical reconstruction or physical training? A prospective randomized trial of treatment efficiency. *Ann Surg* 1989; 209: 346-55.
6. Creasy TS, McMillan PJ, Fletcher EWL, *et al.* Is percutaneous transluminal angioplasty better than exercise for claudication? Preliminary results from a prospective randomized trial. *Eur J Vasc Surg* 1990; 4: 135-40.
7. Stewart KJ, Hiatt WR, Regensteiner JG, Hirsch AT. Exercise training for claudication. *N Engl J Med* 2002; 347: 1941-51.
8. Gardner AW, Poehlman ET. Exercise rehabilitation programs for the treatment of claudication pain. A meta-analysis. *JAMA* 1995; 274: 975-80.
9. Dormandy JA, Rutherford RB. Trans Atlantic Inter-Society Consensus (TASC): Management of the peripheral arterial disease. *J Vasc Surgery* 2000; 31: S1-S296.
10. Hiatt WR. Medical treatment of peripheral arterial disease and claudication. *N Engl J Med* 2001; 344: 1608-20.
11. Brevetti G, Diehm C, Lambert D. European multicenter study on propionyl-L-carnitine in intermittent claudication. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 1618-24.
12. Brevetti G, Perna S, Sabba C, *et al.* Superiority of L-propionyl carnitine vs L-carnitine in improving walking capacity in patients with peripheral vascular disease: an acute intravenous double-blind study. *Eur Heart J* 1992; 13: 251-55.
13. Dihem C, Balzer K, Bisler H, *et al.* Efficacy of a new PGE regimen in outpatient with severe intermittent claudication: result of a multicenter, placebo-controlled double-blind trial. *J Vasc Surg* 1997; 25: 537-44.
14. Belcaro G, Laurora G, Nicolaidis N, *et al.* Treatment of severe intermittent claudication with PGE. A short - term vs a long - term infusion plan. A 20 week, European randomized trial. Analysis of efficacy and costs. *Angiology* 1998; 49:885-895.
15. Ambrosetti M, Salerno M, Tramarin R, Pedretti R. Efficacy of a short-course intensive rehabilitation program in patients with moderate-to-severe intermittent claudication. *Ital Heart J* 2002; 3: 467-72.
16. Scheffler P, De la Hamette D, Gross J, Mueller H, Schieffer H. Intensive vascular training in stage IIb of peripheral arterial occlusive disease. The additive effects of intravenous prostaglandin E1 or intravenous pentoxifylline during training. *Circulation* 1994; 90: 818-22.
17. Ernst E, Fialka V. A review of the clinical effectiveness of exercise therapy for intermittent claudication. *Arch Intern Med* 1993; 153: 2357-60.
18. Regensteiner JG, Wolfel EE, Brass EP, *et al.* Chronic changes in skeletal muscle histology and function in peripheral arterial disease. *Circulation* 1993; 87: 413-21.
19. Hiatt WR, Wolfel EE, Meier RH, Regensteiner JG. Superiority of treadmill walking exercise versus strength training for patients with peripheral arterial disease: implication for the mechanism of the training response. *Circulation* 1994; 90: 1866-1874.
20. Hiatt WR, Regensteiner JG, Wolfel EE, *et al.* Effect of exercise training on skeletal muscle histology and metabolism in peripheral arterial disease. *J Appl Physiol* 1996; 81: 780-88.
21. Gardner AV, Katzel LI, Sorkin JD, Goldberg AP. Effects of long-term exercise rehabilitation on claudication distances in patients with peripheral arterial disease: a randomized controlled trial. *J Cardiopulm Rehabil* 2002; 22:192-98.
22. Menard JR, Smith HE, Riebe D, Braun CM, Blissmer B, Patterson RB. Long-term results of peripheral arterial disease rehabilitation. *J Vasc Surg* 2004; 39: 1186-92.