ARTICOLO ORIGINALE

TRATTAMENTO CON MESOGLICANO DELL'EDEMA DI ORIGINE MECCANICA: UNO STUDIO CLINICO CONTROLLATO, RANDOMIZZATO IN PAZIENTI SOTTOPOSTI A RIABILITAZIONE ORTOPEDICA

Mesoglycan treatment of mechanical edema: a randomized controlled clinical trial in orthopedic rehabilitation patients

A. PETROCELLI, S. MAGNI, M. SCARSELLI, P. PASQUETTI
Agenzia Recupero e Riabilitazione, Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Firenze

Indirizzo per la corrispondenza:
Matteo Scarselli
Fisioterapia CTO,
Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi
largo Palagi 1, 50134, Firenze
Tel. +39 055 7948459 - Fax +39 055 7948526
E-mail: matteoscarselli@virgilio.it

Ricevuto il 5 settembre 2014
Accettato il 25 settembre 2014

RIASSUNTO

Scopo. Lo studio ha l'obiettivo di confermare o rifiutare l'ipotesi di efficacia clinica del mesoglicano per il trattamento dei pazienti con edema di origine meccanica. L'edema monolaterale dell'arto inferiore o edema di origine meccanica (*mechanical oedema*, MO) può verificarsi nell'ambito di patologie ortopediche in presenza di ipertensione venosa causata da un deficit della pompa muscolare del piede e del polpaccio. Il danno endoteliale con un'aumentata permeabilità e la formazione di un edema periferico complicano la guarigione del paziente, che necessita quindi di un trattamento farmacologico e della riabilitazione fisica.
Ci sono prove a sostegno dell'effetto positivo del trattamento con mesoglicano in combinazione con la fisioterapia in pazienti con edema di natura meccanica.
Disegno dello studio. Studio clinico *open-label*, randomizzato a due bracci.
Partecipanti: sono stati inclusi nello studio, da dicembre 2006 a dicembre 2010, novantotto pazienti ospedalizzati e ambulatoriali con MO (età compresa tra i 21 e i 98 anni).
Trattamento. I pazienti sono stati randomizzati in due gruppi di trattamento: fisioterapia specifica con l'aggiunta di mesoglicano 50 mg due volte al giorno per os (Gruppo 1) e soltanto fisioterapia (Gruppo 2).
Outcome principale. La valutazione dei pazienti è stata realizzata prima del trattamento (t0) e dopo 1 mese dall'inizio del trattamento stesso (t1), misurando l'angolo di mobilità (*range of motion*, ROM) dell'articolazione della caviglia, la circonferenza malleolare e del polpaccio, il dolore e la presenza di linfedema secondo la Scala di Borg CR10 e una Scala Weiss modificata, rispettivamente. L'analisi statistica è stata realizzata usando il test χ^2 di Pearson e il test di Mann-Whitney-Wilcoxon.
Risultati. Gli outcome si sono dimostrati migliori nel gruppo di trattamento che ha ricevuto mesoglicano e fisioterapia (Gruppo 1) rispetto a quello con solo fisioterapia (Gruppo 2). Sono state trovate differenze statisticamente significative per il ROM, per la circonferenza malleolare e del polpaccio, e nelle Scale di Borg e Weiss.
Conclusioni. Lo studio ha confermato che l'uso di mesoglicano combinato con il trattamento fisioterapico migliora il recupero da MO. In aggiunta, il mesoglicano ha dimostrato di essere ben tollerato dai pazienti.

Parole chiave: edema unilaterale, riabilitazione, glicocalice, mesoglicano

SUMMARY

Objective. The study aimed to confirm or refute Mosoglycan's alleged clinical efficacy in the treatment of MO patients. Unilateral lower limb edema, or "mechanical oedema" (MO), may occur in orthopedic disease in the presence of venous hypertension caused by impaired foot and calf muscle pump. Endothelial damage with increased permeability and peripheral edema formation complicates patient recovery, requiring pharmacological treatment and physical rehabilitation. There is evidence to suggest that Mesoglycan treatment has a positive effect on damaged venous vessel endothelium. A previous study by our group reported positive results when Mesoglycan was combined with physiotherapy in patients with MO.

Design. A two-arm randomized, open-label clinical trial.

Partecipants. Ninety-eight in-patients and outpatients with MO (age range 21-89 years) were included in the study from December 2006 to December 2010.

Intervention. Patients were randomized to two treatment groups: specific physiotherapy plus Mesoglycan 50 mg twice daily, *per os* (Group 1) and physiotherapy alone (Group 2).

Main outcome measure. Patients were assessed before (t0) and after 1 month of treatment (t1), measuring ankle joint range of motion (ROM), calf and malleolar circumference, pain and lymphoedema according to Borg CR10 Scale and a modified Weiss Scale, respectively. Statistical analysis were carried out using Pearson's χ^2 test and the Mann-Whitney-Wilcoxon test.

Results. Outcomes were better in Mesoglygan and PT treated group (t1) compared to PT only treatment group (t0). Statistically significant differences were found in ROM, calf and malleolar circumferences, and in the BORG and Weiss Scales.

Conclusion. The present study confirms that adding Mesoglycan to PT treatment improves recovery from MO. Moreover Mesoglycan proved well tolerated by patients.

Key words: unilateral edema, rehabilitation, glycocalyx, Mesoglycan

INTRODUZIONE

La tumefazione unilaterale dell'arto inferiore dovuto all'insufficienza prolungata della pompa muscolare del polpaccio, in assenza di trombosi venosa profonda, è un segno clinico che si osserva comunemente. Numerose condizioni ortopediche (trauma, frattura e chirurgia di piede, caviglia, ginocchio e anca) possono compromettere la funzione della pompa muscolare dell'arto inferiore [1 2], contribuendo a un alterato ritorno venoso e alla formazione di edema unilaterale. Questo rigonfiamento asimmetrico dell'arto inferiore è stato denominato "edema di origine meccanica" (*mechanical oedema*, MO), in quanto la sua origine è soprattutto di tipo meccanico e deve quindi essere distinto dall'edema di origine infiammatoria, linfatica o oncotica. La funzione della pompa muscolare del polpaccio e l'idrodinamica venosa sono strettamente correlate; un valore limitato dell'angolo motorio della caviglia risulta essere il fattore principale, rappresentando la causa o la conseguenza dell'edema [3-5].
L'ipertensione venosa complica gravemente l'evoluzione clinica della patologia sottostante, causando l'accumulo di fluidi nei compartimenti interstiziali per conto dell'alterazione del glicocalice endoteliale. Quest'ultimo rappresenta infatti il fattore chiave della permeabilità microvascolare [6-8]. Composto da una rete di diversi polisaccaridi caricati negativamente (proteoglicani, glicoproteine e glicosaminoglicani), il glicocalice viene prodotto dalle stesse cellule endoteliali e incorpora le proteine solubili di origine plasmatica in un costante equilibrio dinamico. In condizioni fisiologiche il glicocalice modula la sintesi di NO, la permeabilità endoteliale, i processi di coagulazione e infiammazione, oltre a essere uno dei fattori principali nella protezione vascolare. L'ipertensione vascolare esercita una forza di taglio patologica causando alterazioni strutturali dello strato del glicocalice, modificando quindi la sua funzione [9 10], e determinando un aumento della permeabilità endoteliale e l'accumulo di liquidi nel compartimento interstiziale.
Il quadro clinico di MO include edema periferico con alterazioni del colorito cutaneo, indolenzimento, dolorabilità dell'arto, rigidità delle articolazioni e una considerevole apprensione da parte del paziente. Il recupero funzionale può essere lento. Mentre solitamente l'MO si risolve con la fisioterapia, un programma di esercizi corretti, il bendaggio elastico o indossando delle calze compressive, la patologia può persistere a causa del danno epiteliale prestabilito.
I farmaci flebotonici e venotonici migliorano il tono venoso e riducono la permeabilità capillare. Essi, tuttavia, sono stati studiati principalmente per la gestione della insufficienza venosa cronica [11-13] e pertanto sono disponibili pochissimi dati riguardanti il trattamento dell'edema artrogenico.
Il mesoglicano è un complesso di mucopolisaccaridi, una sostanza simil-eparina che si trova in molti tessuti corporei, come per esempio nel rivestimento dei vasi sanguigni. Sono stati documentati effetti emoreologici, antitrombotici e profibrinolitici del mesoglicano sull'endotelio vascolare [14-16]. Numerosi studi hanno riportato l'uso ambulatoriale del mesoglicano per trattare la malattia venosa e arteriosa. Un recente articolo ha esaminato le prove cliniche a favore dell'uso del mesoglicano nelle malattie vascolari [17].
Una ricerca preliminare ha suggerito l'appropriatezza dell'uso del mesoglicano in combinazione con specifici programmi di riabilitazione in un gruppo di pazienti con

edema unilaterale dell'arto inferiore causato da diverse condizioni ortopediche [18]. Lo scopo dell'attuale studio era cercare conferma o, diversamente, rifiutare i nostri precedenti risultati arruolando gruppi di pazienti più numerosi.

MATERIALI E METODI

Partecipanti

Lo studio in questione era uno studio clinico randomizzato, con gruppi paralleli, *open-label*. Sono stati arruolati pazienti con MO dell'arto inferiore sia ambulatoriali sia ospedalizzati presso l'Agenzia Recupero e Riabilitazione (AOU Careggi, Firenze).

L'analisi preliminare è stata realizzata su 44 pazienti, dando risultati promettenti [18]. Conseguentemente, sono stati arruolati nello studio ulteriori 54 pazienti. In totale, sono stati studiati 98 pazienti (Tab. I). Tutti i pazienti hanno ricevuto e firmato il consenso informato.

Il disegno di questo studio clinico riprende esattamente quello della nostra precedente ricerca. I criteri di inclusione erano: presenza di MO come conseguenza di un trauma (con o senza fratture) a piede, caviglia, tibia, ginocchio o anca. Erano inclusi anche coloro con artroplastica totale del ginocchio (*total knee arthroplasty*, TKA), artroplastica totale dell'anca (*total hip arthroplasty*, THA) con immobilizzazione prolungata, e disturbi dell'appoggio plantare. L'evento acuto, ovvero trauma o chirurgia, la rimozione del gesso o l'improvvisa comparsa dei primi sintomi, dovevano essersi verificati tra i 5 e i 15 giorni precedenti l'iniziale valutazione. I criteri di esclusione erano: presenza di trombosi venosa profonda (*deep vein thrombosis*, DVT), trattamento con farmaci anticoagulanti e una mancata compliance da parte del paziente. La terapia con eparina a basso peso molecolare somministrata a dosi preventive o la presenza di lesioni post-traumatiche del sistema nervoso periferico non sono state considerate controindicazioni all'inclusione nello studio. La randomizzazione dei pazienti è stata realizzata usando il metodo che prevede l'uso di tabelle di numeri random.

La prima valutazione precedente il trattamento (t0) includeva l'angolo di mobilità *(range of motion*, ROM) dell'articolazione della caviglia, la misurazione del diametro (in cm) del polpaccio e del malleolo, la valutazione secondo la Scala del dolore di Borg CR10 [19] e la Scala per il linfedema di Weiss adattata [20]. Tutte le visite sono state effettuate di mattina, da una a due ore dopo che il paziente si era svegliato, così da evitare quelle interferenze dovute alle eventuali modificazioni dell'edema che si verificano tipicamente durante il corso della giornata. Sono state effettuate scansioni duplex a colori del flusso venoso su tutti i pazienti per escludere la presenza di DVT.

I pazienti sono stati nuovamente valutati dopo 1 mese (t1) secondo gli stessi parametri ad eccezione del *duplex scanning* a colori del flusso venoso se non indicato dal punto di vista clinico.

TRATTAMENTO

Dopo la randomizzazione i pazienti hanno seguito uno dei due differenti protocolli clinici. I pazienti del Gruppo 1 sono stati trattati con mesoglicano 50 mg per os, due volte al giorno, in combinazione con uno specifico trattamento fisioterapico (mesoglicano più fisioterapia), mentre quelli del Gruppo 2 seguivano soltanto il trattamento fisioterapico. La fisioterapia prevedeva un trattamento conforme alle differenti cause di MO, così some indicato in letteratura [21-23]. I pazienti ambulatoriali sono stati sottoposti a fisioterapia per un'ora al giorno, cinque volte alla settimana, per un mese. I pazienti ospedalizzati sono stati trattati in modo intensivo, due volte al giorno (ad eccezione del sabato e della domenica) per 15 giorni, e successivamente continuando come i pazienti ambulatoriali per un ulteriore mese. I pazienti che erano stati sottoposti a un recente intervento di tipo ortopedico sono stati sottoposti anche alla profilassi standard con eparina a basso peso molecolare. L'utilizzo di qualsiasi altro mezzo meccanico per trattare l'edema dell'arto (calze a compressione graduata, uso di bendaggi, pompe piede e piede-polpaccio) è stato vietato a tutti i pazienti per evitare interferenze con la valutazione degli outcome.

ANALISI STATISTICA

Tutti i dati sono stati inseriti in un database SPSS *ad hoc* (versione 12 per Windows), mentre le analisi statistiche sono state effettuate in SAS (versione 8.2 per Windows).

I dati individuali sono stati estratti dal database originale SPSS. I nostri risultati hanno preso in esame i dati inclusi nel database originale; nessun dato è stato escluso dall'analisi.

Le caratteristiche dei pazienti sono state registrate in termini di frequenza e percentuali per le variabili categoriali e in termini di media ± deviazioni standard, mediana e range per le variabili continue. I dati iniziali di riferimento per coloro che erano stati sottoposti solamente a riabilitazione fisioterapica o a riabilitazione fisioterapica più mesoglicano sono stati comparati per mezzo di test univariati. Per le variabili categoriali, il confronto è stato realizzato per mezzo del test χ^2 di Pearson, mentre per le variabili continue è stato utilizzato il test di Mann-Whitney-Wilcoxon.

I dati derivati dalle scale di Borg e Weiss (per le circonferenze di malleolo e polpaccio, e confronto del ROM della caviglia) sono stati analizzati usando il metodo dell'analisi della covarianza (ANCOVA) dove a ciascun parametro è stato attribuito valore con scala 1 mese come variabile risposta rispetto al valore di riferimento al basale (covariato), e inoltre, il gruppo sperimentale è stato considerato

TABELLA I.
Caratteristiche dei pazienti al basale (tutti i pazienti randomizzati).

N. di pazienti	Fisioterapia (N = 48)	Fisioterapia più mesoglicano (N = 50)	Totale (N = 98)	p
Sesso				0,11 [a]
F	21 (43,7%)	30 (60,0%)	51 (52,0%)	
M	27 (56,3%)	20 (40,0%)	47 (48,0%)	
Età (anni)				
Media ± DS	57,8 ± 17,5	54,9 ± 17,3	56,3 ± 17,4	
Mediana [range]	59 [21-89]	56 [20-85]	57 [20-89]	0,46 [b]
Patologia				
Distorsione tibio-tarsica	12	8	20	
Artroplastica totale del ginocchio (TKA)	7	8	15	
Frattura tibio-tarsica	4	11	15	
Frattura della tibia e/o del perone	6	3	9	
Artroplastica totale dell'anca (THA)	3	5	8	
Alluce valgo	3	2	5	
Osteoartrite	3	2	5	
Frattura del piede	2	3	5	
Frattura della rotula	3	2	5	
Ischialgia	3	3	6	
Frattura dell'anca	1	0	1	
Frattura del femore	1	1	2	
Sindrome del tunnel tarsale	1	0	1	
Rottura del tendine di Achille	0	1	1	
Distretto anatomico				
Legamento tibio-tarsico	16	20	35	
Alluce	3	2	5	
Anca	4	5	9	
Ginocchio	11	10	21	
Colonna *vertebrale*	3	3	6	
Tibia/perone	6	3	9	
Piede	2	3	5	
Rotula	2	2	4	
Femore	1	1	2	
Tallone	0	1	1	
Scala di Borg				
Media ± DS	5,7 ± 1,9	6,3 ± 1,6	6,0 ± 1,8	
Mediana [range]	6 [1-9]	6 [3-9]	6 [1-9]	0,22 [b]
Scala di Weiss				
Media ± DS	22,1 ± 4,7	24,2 ± 4,8	23,2 ± 4,8	
Mediana [range]	22 [11-30]	25 [13-39]	23 [11-39]	0,039 [b]
Circonferenza del malleolo (cm)				
Media ± DS	33,0 ± 3,4	33,2 ± 4,0	33,1 ± 3,7	
Mediana [range]	33 [26-40]	34 [25-40]	33 [25-40]	0,64 [b]
Circonferenza del polpaccio (cm)				
Media ± DS	38,2 ± 3,9	38,2 ± 3,9	38,2 ± 3,8	
Mediana [range]	39 [31-46]	39 [29-44]	39 [29-46]	0,79 [b]
Estensione tibio-tarsica (°)				
Media ± DS	18,5 ± 7,9‡	14,6 ± 5,8	16,5 ± 7,1	
Mediana [range]	18 [5-34]	15 [5-31]	15 [5-34]	0,017 [b]
Flessione tibio-tarsica (°)				
Media ± DS	30,3 ± 9,7	26,9 ± 8,9	28,6 ± 9,4	
Mediana [range]	30 [14-45]	26,5 [10-45]	30 [10-45]	0,08 [b]

[a] Test χ^2 di Pearson. [b] Test bilaterale di Wilcoxon (Mann-Withney). ‡ Valutato su 46 pazienti.

come variabile esplicativa [24]. In aggiunta, il modello ANCOVA considerava sesso, età e posizione dell'edema di origine meccanica come fattori correttivi.
Qualsiasi valore mancante o non registrato riguardante le variabili di efficacia è stato recuperato con il metodo dell'ultimo valore utile registrato (*last observation carried forward*, LOCF). L'analisi di efficacia primaria è stata realizzata su un sottogruppo di pazienti che hanno completato l'intero periodo di studio; è stata poi realizzata una seconda analisi dell'intero gruppo di pazienti (dopo LOCF).
Dal momento che gli outcome erano naturalmente correlati l'uno all'altro, e ugualmente rilevanti, è stata introdotta la correzione di Bonferroni per test multipli sugli stessi dati [25]. Il livello di significatività ± 0,05 (o 5%), usato convenzionalmente per indicare il risultato di un test come statisticamente significativo, è stato sostituito da un valore più prudente (± 0,05/k) che considera il numero di outcome da testare. Nel nostro caso k = 6 e ± 0,0083. Tutti i test statistici sono bilaterali (*2-tailed*).

RISULTATI

L'analisi ha incluso 98 pazienti; 48 e 50 pazienti sono stati rispettivamente randomizzati a ricevere solo trattamento fisioterapico e trattamento fisioterapico in combinazione con mesoglicano. Tutti i pazienti, ad eccezione di 2, hanno eseguito la visita preliminare e quella di follow-up dopo 1 mese. Un paziente randomizzato a ricevere trattamento fisioterapico e mesoglicano ha interrotto il trattamento con mesoglicano dopo 6 giorni, uscendo dallo studio a causa del verificarsi di eventi avversi (reazione cutanea con rash e prurito sul viso e sulla parte superiore del tronco). Un ulteriore paziente è stato perso durante il periodo di follow-up. L'analisi di efficacia è stata comunque portata a termine sia includendo sia escludendo questi pazienti.
L'età media dei pazienti del gruppo di controllo era di 59 anni (21-89), mentre per i pazienti del gruppo di trattamento era di 56 anni (20-85) (p = 0,46); la percentuale di donne tra la popolazione di pazienti era pari al 43,7 e 60,0%, rispettivamente (p = 0,11).
Alla conclusione del periodo di studio i due gruppi non presentavano differenze nella valutazione del dolore (Scala di Borg, p = 0,22) e nella misurazione obiettiva dell'edema dell'arto (malleolo e polpaccio, p = 0,64 e p = 0,79, rispettivamente), con soltanto una piccola differenza significativa nei sintomi dovuti all'edema (Scala Weiss, p = 0,039). I pazienti mostravano invece notevoli differenze nella funzione dell'arto misurata dal medico (estensione e flessione tibio-tarsica, p = 0,017 e p = 0,08, rispettivamente).

FIGURA 1.
Autovalutazione del paziente riguardante l'intensità del dolore (a sinistra) e i sintomi associati all'edema (a destra). Δ: differenza media (intervallo di confidenza al 95%) rispetto al valore basale. Valore di p (mesoglicano *vs.* controllo) < 0,001.

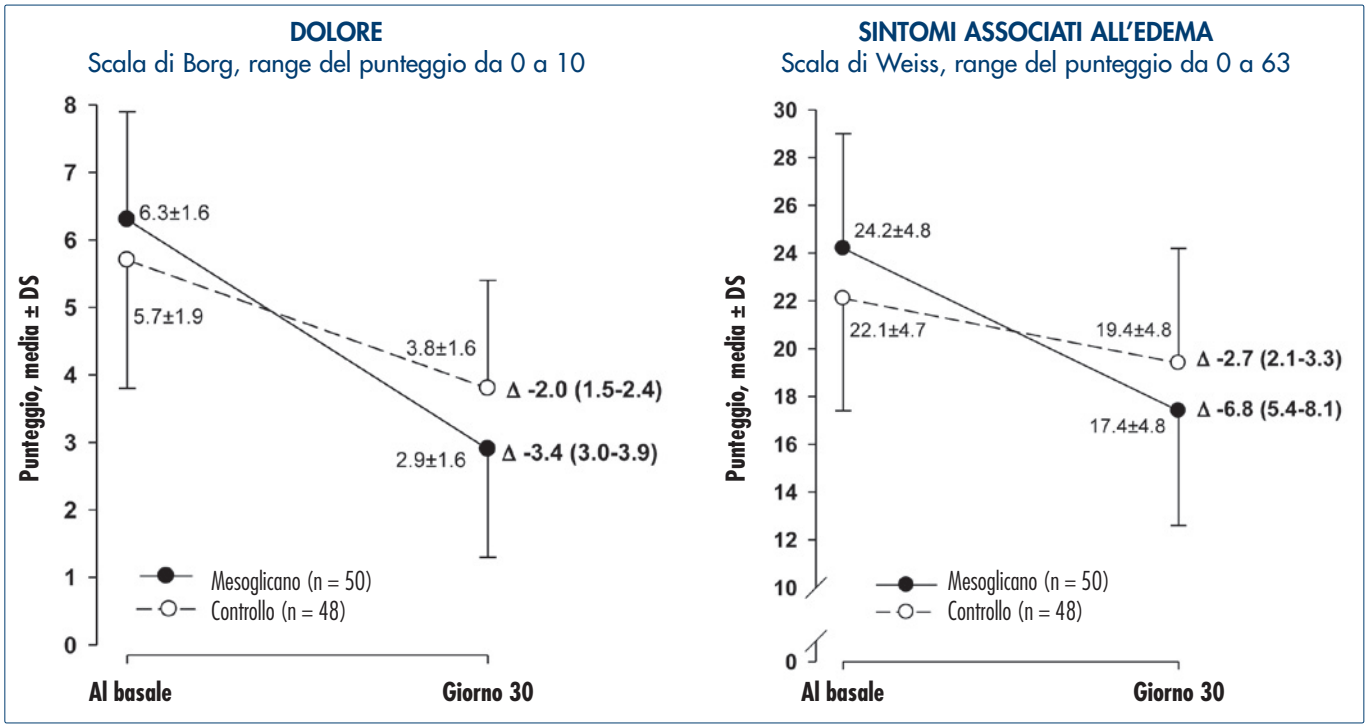
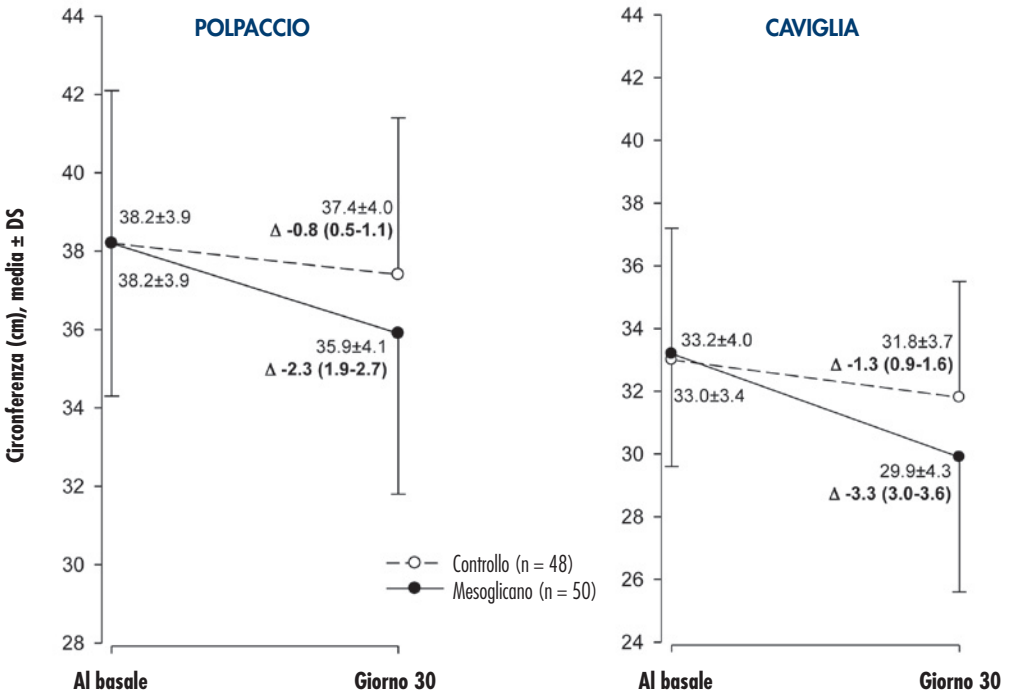


FIGURA 2.
Misurazioni obiettive della circonferenza del polpaccio e della caviglia. Δ: differenza media (intervallo di confidenza al 95%) rispetto al valore basale. Valore di p (mesoglicano *vs.* controllo) < 0,001 per entrambe le misurazioni.

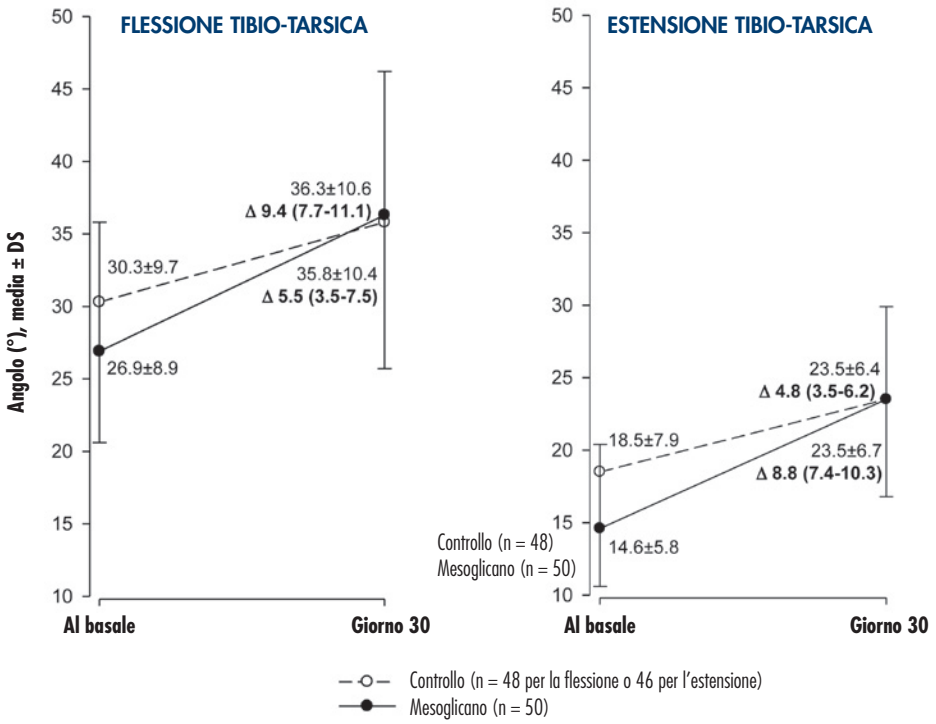


Tutte le analisi di efficacia sono state realizzate sulla base della popolazione ITT usando l'approccio LOCF. La valutazione dei parametri soggettivi e oggettivi 1 mese dopo la fine del trattamento ha mostrato che la combinazione di mesoglicano con trattamento fisioterapico produceva risultati statisticamente differenti in quasi tutti i parametri rispetto ai pazienti sottoposti esclusivamente a trattamento fisioterapico.
L'autovalutazione del dolore e dei sintomi dovuti al linfedema è risultata significativamente diversa nei due gruppi: 3,4 *vs.* 2,0, p <0,0001 e 6,8 *vs.* 2,7, p < 0,0001 nel gruppo trattato e non trattato con mesoglicano, rispettivamente (Fig. 1).
Nel gruppo di trattamento con mesoglicano la circonferenza del polpaccio è diminuita di 2,3 cm (IC al 95%, 1,9-2,7), mentre nel gruppo sottoposto solo a trattamento fisioterapico la riduzione è stata di 0,8 cm (IC al 95%, 0,5-1,1; p < 0,0001); la circonferenza del malleolo è diminuita di 3,3 cm (IC al 95%, 3,0-3,6) e 1,3 cm (IC al 95%, 0,9-1,6) nei due gruppi, rispettivamente (p < 0,0001) (Fig. 2).
Alla fine del periodo di trattamento si sono verificati significativi cambiamenti anche per i movimenti tibio-tarsali (flessione ed estensione) (Fig. 3). Il recupero del movimento di flessione e di estensione è stato di circa 9° nel gruppo trattato con mesoglicano e fisioterapia (9,4° e 8,8°, rispettivamente) e di circa 5° nel gruppo trattato con sola fisioterapia (5,5° e 4,8°, rispettivamente). In entrambi i casi le differenze sono risultate statisticamente significative (p = 0,023 e p = 0,01, rispettivamente).
Tutte le analisi di efficacia sono state anche ripetute sulla base della popolazione ITT con i dati di efficacia (N = 96). I risultati sono concordi con quelli descritti in precedenza (Tab. II).

DISCUSSIONE

Il patomeccanismo dell'edema post-traumatico degli arti inferiori coinvolge numerosi fattori. Le reazioni infiammatorie sono una caratteristica chiave della fase acuta [26]. Seguono le alterazioni a livello del sistema linfatico [2]. Nella fase post-acuta, dopo un atto chirurgico o un trauma, e anche quando al paziente è consentito camminare, l'edema unilaterale dell'arto inferiore può ancora persistere per qualche tempo a causa dell'insufficienza della pompa muscolare del polpaccio. In questi casi la pompa muscolare è scarsamente e malamente attivata per il dolore che il paziente avverte, così come per la sua apprensione o per l'appoggio plantare non adeguato [1], causando stasi e ipertensione venosa. Una emodinamica capillare compromessa comporta il passaggio di liquidi dai vasi allo spa-

FIGURA 3.
Misurazioni obiettive della mobilità articolare. Δ: differenza media (intervallo di confidenza al 95%) rispetto al valore basale. Valore di p (mesoglicano *vs.* controllo) = 0,023 (flessione) e 0,01 (estensione).



zio interstiziale, un fenomeno che può essere considerato semplicemente come un difetto meccanico che richiede interventi di tipo meccanico, come un bendaggio elastico e l'uso di calze compressive [27-29]. In questi casi, comunque, la rieducazione motoria è un trattamento importante in quanto punta a rimuovere le cause sottostanti della disfunzione della pompa motoria del polpaccio [30 31]. La completa attivazione della pompa muscolare del polpaccio è permessa dall'andatura normale, che richiede una dorsiflessione della caviglia di 90° [3 32 33]. La forza della dorsiflessione e l'ampiezza del movimento della caviglia rappresentano i fattori chiave di un normale flusso venoso. Una delle caratteristiche molto frequenti delle affezioni ortopediche è rappresentata da un'andatura scorretta, causata da deformità delle articolazioni, insufficienza muscolare, un controllo sensorio alterato o dolore.

I benefici di un esercizio specifico per i pazienti con MO sono innegabili, ma devono essere presi in considerazione anche i cambiamenti molecolari del glicocalice che avvengono nell'ipertensione venosa, in quanto responsabili di numerose disfunzioni endoteliali, inclusa un'alterata permeabilità microvascolare [6-8].

Il glicocalice endoteliale agisce come una barriera selettiva di permeabilità e per le proteine plasmatiche, evitando la formazione di edema e modulando la forza oncotica a livello del microcircolo. Quando il glicocalice viene alterato, le sue proprietà vengono meno [8 34 35]. Esistono numerosi studi che riportano le prove emergenti dell'importante ruolo rivestito dal glicocalice nella patogenesi vascolare [36-38]. Il ruolo del glicocalice è stato ampiamente studiato nei vasi arteriosi in condizioni fisiologiche e patologiche, mostrando il coinvolgimento della sua disfunzione in importanti patologie come aterosclerosi, ischemia e malattie cardiovascolari [6 7 36 39].

Il mesoglicano è un glicosaminoglicano, composto principalmente di eparan solfato e dermatan solfato; pertanto contiene le stesse molecole che si trovano nel glicocalice, e sembrerebbe avere numerosi effetti sull'endotelio vascolare [14-16]. La sua azione principale su un substrato venoso patologico sembra essere mediata dalla carica molecolare negativa che neutralizza l'endotelio danneggiato caricato positivamente. Allo stesso modo, si ritiene che il mesoglicano ripristini la superficie endoluminale elettronegativa, permettendo alla membrana vascolare di reintegrare il normale bilancio extravascolare di liquidi. Il glicocalice è oggi considerato un potenziale target terapeutico in molte patologie, come condizioni infiammato-

TABELLA II.
Tutti i dati di efficacia a 1 mese del follow-up nella popolazione Intention To Treat (randomizzata) (N = 96 – pazienti che si sono presentati a entrambe le visite): valutazione soggettiva del dolore e dell'edema, circonferenze del malleolo e del polpaccio (cm), angolo di mobilità* dell'articolazione tibio-tarsica.

	PT (N = 48)			PT più mesoglicano (N = 48)			p-value
	Baseline Media ± SD Mediana [range]	1-mese Media ± SD Mediana [range]	Riduzione media (IC 95%)	Baseline Media ± SD Mediana [range]	1-mese Media ± SD Mediana [range]	Riduzione media (IC 95%)	[a]
Scala di Borg (dolore)	5,7 ± 1,9 6 [1-9]	3,8 ± 1,6 3,5 [0–8]	2,0 (1,5 – 2,4)	6,3 ± 1,6 6 [3-9]	2,7 ± 1,4 2 [1–7]	3,6 (3,2 – 4,0)	< 0,0001
Scala di Weiss (edema)	22,1 ± 4,7 22 [11-30]	19,4 ± 4,8 20 [10-28]	2,7 (2,1 – 3,3)	24,3 ± 4,8 26 [13-39]	17,3 ± 4,8 18 [9-29]	7,0 (5,7 – 8,4)	< 0,0001
Circonferenza del malleolo (cm)	33,0 ± 3,4 33 [26-40]	31,8 ± 3,7 32 [23-39]	1,3 (0,9 – 1,6)	33,2 ± 3,9 34 [25-40]	29,8 ± 4,1 30 [21-38]	3,5 (3,2 – 3,7)	< 0,0001
Circonferenza del polpaccio (cm)	38,2 ± 3,9 39 [31-46]	37,4 ± 4,0 38 [30-46]	0,8 (0,5 – 1,1)	38,1 ± 3,8 39 [29-44]	35,7 ± 4,1 37 [27-41]	2,4 (2,0 –2,8)	< 0,0001
Estensione tibio-tarsica*	18,5 ± 7,9‡ 18,5 [5-34]	23,5 ± 6,4 21 [15-35]	4,8 (3,5 –6,2)‡	14,7 ± 5,9 15 [5-31]	23,9 ± 6,5 24,5 [5-35]	9,2 (7,8 –10,6)	0
Flessione tibio-tarsica*	30,3 ± 9,7 30 [14-45]	35,8 ± 10,4 40 [15-50]	5,5 (3,5 – 7,5)	27,1 ± 8,9 26,5 [10-45]	36,9 ± 10,3 40 [15-50]	9,8 (8,1 –11,5)	0,01

[a] Analisi di covarianza (ANCOVA): valori a 1 mese presi come variabile risposta, gruppo di trattamento come fattore esplicativo e valore al basale come covariato. Tutte le analisi sono state aggiustate per l'età, il sesso e il sito dell'edema di natura meccanica. Per sostenere la significatività statistica di un risultato il corrispondente p-value deve essere < 0,0083. ‡ valutato su 46 pazienti

rie, aterosclerosi, diabete e malattie cardiovascolari [40 41]. L'efficacia del mesoglicano nella malattia arteriosa e venosa è stata studiata per circa trent'anni e recentemente confermata in letteratura [42-47].

Una review ha recentemente preso in esame i risultati clinici di numerosi studi realizzati sul mesoglicano [17]. Per quanto ci concerne, il nostro primo studio riguardante il trattamento farmacologico dell'edema unilaterale dell'arto inferiore di origine meccanica, ovvero una disfunzione della pompa muscolare del polpaccio [18], non è stato seguito da ulteriori studi.

L'attuale studio conferma la sicurezza e l'efficacia del mesoglicano nel ridurre l'edema, il dolore e i deficit del ROM nell'edema di origine meccanica. Inoltre, va notato che le caratteristiche di base del gruppo trattato con mesoglicano risultavano leggermente peggiori di quelle del gruppo trattato soltanto con fisioterapia: lo stato funzionale dei pazienti al basale era peggiore sulla base della Scala di Weiss (24,2 ± 4,8 *vs.* 22,1 ± 4,7), così come il grado di flessione (26,9° ± 8,9° *vs.* 30,3° ± 9,7°) e l'estensione (14,6° ± 5,8° *vs.* 18,5° ± 7,9°) tibio-tarsica. Nonostante ciò, questo gruppo di pazienti ha mostrato una riduzione più ampia di tutti i segni e sintomi, e quindi un miglior outcome. L'arruolamento in questo studio di gruppi di pazienti più numerosi ci ha permesso di confermare la ricerca precedentemente realizzata e comprovare l'efficacia e la sicurezza del mesoglicano, se usato in questo contesto. Secondo l'opinione degli Autori, il mesoglicano costituisce un utile contributo al protocollo di riabilitazione, migliorando il processo di guarigione di condizioni molto frequenti.

CONCLUSIONI

Quando si deve trattare l'edema di origine meccanica l'attenzione non deve rivolgersi esclusivamente alla specifica riabilitazione muscolo-scheletrica e dell'andatura. L'obiettivo deve anche concernere il recupero dello strato endoteliale venoso danneggiato. Idealmente, quindi, la gestione dei pazienti dovrebbe prevedere una combinazione di riabilitazione e trattamento farmacologico. Il mesoglicano sembra essere una scelta farmacologica intelligente nel trattamento dell'edema unilaterale dell'arto inferiore di origine meccanica, contribuendo, insieme all'azione della fisioterapia, al recupero fisiologico e funzionale del paziente.

IMPATTO DELLA RIABILITAZIONE CLINICA

Il mesoglicano sembra essere una valida scelta farmacologica per il trattamento dell'edema unilaterale dell'arto inferiore di origine meccanica, supportando l'azione della fisioterapia per ottenere la risoluzione dell'edema e il recupero funzionale.

RINGRAZIAMENTI

Gli Autori desiderano ringraziare il dottor Luigi Santoro per il suo inestimabile aiuto con l'analisi statistica.

BIBLIOGRAFIA

1. Orsted HL, Radke L, Gorst R. *The impact of musculoskeletal changes on the dynamics of the calf muscle pump*. Ostomy Wound Manage 2001;47:18-24.
2. Szczesny G, Olszewski WL. *The pathomechanism of posttraumatic edema of the lower limbs: II - Changes in the lymphatic system*. J Trauma 2003;55:350-4.
3. Back TL, Padberg FT Jr, Araki CT, et al. *Limited range of motion is a significant factor in venous ulceration*. J Vasc Surg 1995;22:519-23.
4. Panny M, Ammer K, Kundi M, et al. *Severity of chronic venous disorders and its relationship to the calf muscle pump*. Vasa 2009;38:171-6.
5. Dix FP, Brooke R, McCollum CN. *Venous disease is associated with an impaired range of ankle movement*. Eur J Vasc Endovasc Surg 2003;25:556-61.
6. Reitsma S, Slaaf DW, Vink H, et al. *The endothelial glycocalyx: composition, functions, and visualization*. Pflugers Arch 2007;454:345-59.
7. Gouverneur M, Berg B, Nieuwdorp M, et al. *Vasculoprotective properties of the endothelial glycocalyx: effects of fluid shear stress*. J Intern Med 2006;259:393-400.
8. Curry FR, Adamson RH. *Vascular permeability modulation at the cell, microvessel, or whole organ level: towards closing gaps in our knowledge*. Cardiovasc Res 2010;87:218-29.
9. Tarbell JM, Pahakis MY. *Mechanotransduction and the glycocalyx*. J Intern Med 2006;259:339-50.
10. Weinbaum S, Tarbell JM, Damiano ER. *The structure and function of the endothelial glycocalyx layer*. Annu Rev Biomed Eng 2007;9:121-67.
11. Martinez MJ, Bonfill X, Moreno RM, et al. *Phlebotonics for venous insufficiency*. Cochrane Database Syst Rev 2005;3:CD003229.
12. Ramelet AA, Boisseau MR, Allegra C, et al. *Veno-active drugs in the management of chronic venous disease. An international consensus statement: current medical position, prospective views and final resolution*. Clin Hemorheol Microcirc 2005;33:309-19.
13. Perin M, Geroulakos G. *Pharmacological treatment of chronic venous disorders*. Phlebolymphology 2007;4:23-30.
14. Segre G. *Pharmacological aspects of glucosaminoglycans*. Minerva Med 1986;77:1859-64.
15. Caimi G, Romandini S, Lo Presti R, et al. *Effect of Mesoglycan on macrorheologic and microrheologic parameters*. Curr Ther Res 1992;52:412-8.
16. Vittoria A, Messa GL, Frigerio C, et al. *Effect of a single dose of mesoglycan on the human fibrinolytic system, and the profibrinolytic action of nine daily doses*. Int J Tissue React 1988;10:261-6.
17. Tufano A, Arturo C, Cimino E, et al. *Mesoglycan: clinical evidences for use in vascular diseases*. Int J Vasc Med 2010;2010:390643.
18. Viliani T, Scarselli M, Pieri A, et al. *Pharmacological treatment of mechanical edema: a randomized controlled trial about the effects of mesoglycan*. Eur J Phys Rehabil Med 2009;45:21-9.
19. Borg G. Borg's perceived exertion and pain scales. Stockholm: Human Kinetics Publishers; 1st edition, 1998. p. 111-2.
20. Weiss JM, Spray BJ. *The effect of complete decongestive therapy on the quality of life of patients with peripheral lymphedema*. Lymphology 2002;35:46-58.
21. Brotzman SB, Wilk KE. *Clinical Orthopaedic Rehabilitation*. St. Louis: Mosby; 2nd Edition, 2003. p. 357-62, 371-90, 412-6, 441-74, 588-99.
22. Guingand O, Breton G. *Rééducation et arthroplastie totale du genou*. Encycl Méd Chir Kinésither Méd Phys Réadapt 2003;26296(A 05):1-16.
23. Darnault A, Nizard R, Guillemain JL. *Operated hip rehabilitation*. EMC – Kinésither 2005;1:1-32.
24. Hays WL. *Statistics*. Fort Worth, TX: Harcourt Brace Jovanovich; 4th Edition, 1988. p. 748-9.
25. Pocock SJ. *Clinical trials with multiple outcomes: a statistical perspective on their design, analysis, and interpretation*. Control Clin Trials 1997;18:530-45.
26. Szczesny G, Olszewski WL. *The pathomechanism of posttraumatic edema of lower limbs: I. The effect of extravasated blood, bone marrow cells, and bacterial colonization on tissues, lymphatics, and lymph nodes*. J Trauma 2002;52:315-22.
27. Liu R, Lao TT, Kwok YL, et al. *Effects of graduated compression stockings with different pressure profiles on lower-limb venous structures and haemodynamics*. Adv Ther 2008;25:465-78.
28. Ibegbuna V, Delis K, Nicolaides AN. *Effect of lightweight compression stockings on venous haemodynamics*. Int Angiol 1997;16:185-8.
29. Morris RJ, Woodcock JP. *Evidence-based compression: prevention of stasis and deep vein thrombosis*. Ann Surg 2004;239:162-71.
30. Padberg FT Jr, Johnston MV, Sisto SA. *Structured exercise improves calf muscle pump function in chronic venous insufficiency: a randomized trial*. J Vasc Surg 2004;39:79-87.
31. Quilici BC, Gildo C Jr, de Godoy JM, et al. *Comparison of reduction of edema after rest and after muscle exercises in treatment of chronic venous insufficiency*. Int Arch Med 2009;2:18.
32. Cavalheri G Jr, de Godoy JM, Belczak CE. *Correlation of haemodynamics and ankle mobility with clinical classes of clinical, aetiological, anatomical and pathological classification in venous disease*. Phlebology 2008;23:120-4.
33. Klyscz T, Jünger M, Rassner G. *Physical therapy of the ankle joint in patients with chronic venous incompetence and arthrogenic congestive syndrome*. Curr Probl Dermatol 1999;27:141-7.
34. Speziale S, Sivaloganathan S. *Poroelastic theory of transcapillary flow: effects of endothelial glycocalyx deterioration*. Microvasc Res 2009;78:432-41.
35. Pries AR, Secomb TW, Gaehtgens P. *The endothelial surface layer*. Pflugers Arch 2000;440:653-66.
36. van den Berg BM, Vink H, Spaan JA. *The endothelial glycocalyx protects against myocardial edema*. Circ Res 2003;92:592-4.
37. Libby P. *Inflammation in atherosclerosis*. Nature 2002;420:868-74.
38. Huxley VH, Williams DA. *Role of a glycocalyx on coronary arteriole permeability to proteins: evidence from enzyme treatments*. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2000;278:H1177-85.
39. Vita JA, Hamburg NM. *Does endothelial dysfunction contribute to the clinical status of patients with peripheral arterial disease?* Can J Cardiol 2010;26(Suppl):45A-50.
40. Becker BF, Chappell D, Bruegger D, et al. *Therapeutic strategies targeting the endothelial glycocalyx: acute deficits, but great potential*. Cardiovasc Res 2010;87:300-10.
41. Broekhuizen LN, Mooij HL, Kastelein JJ, et al. *Endothelial glycocalyx as potential diagnostic and therapeutic target in cardiovascular disease*. Curr Opin Lipidol 2009;20:57-62.
42. Andreozzi GM, Signorelli S, Martini R, et al. *Protective effect of mesoglycan sulfate in venous thrombogenesis*. Minerva Med 1986;77:1883-6.
43. Nenci GG, Gresele P, Ferrari G, et al.; Mesoglycan Intermittent Claudication Group. *Treatment of intermittent claudication with mesoglycan–a placebo-controlled, double-blind study*. Thromb Haemost 2001;86:1181-7.
44. Arosio E, Ferrari G, Santoro L, et al.; Mesoglycan Venous Insufficiency Group. *A placebo-controlled, double-blind study of mesoglycan in the treatment of chronic venous ulcers*. Eur J Vasc Endovasc Surg 2001;22:365-72.
45. Nenci GG. *Dermatansulphate as an antithrombotic drug*. Pathophysiol Haemost Thromb 2002;32:303-7.
46. Andreozzi GM. *Effectiveness of mesoglycan in patients with previous deep venous thrombosis and chronic venous insufficiency*. Minerva Cardioangiol 2007;55:741-53.
47. Momsen AH, Jensen MB, Norager CB, et al. *Drug therapy for improving walking distance in intermittent claudication: a systematic review and meta-analysis of robust randomised controlled studies*. Eur J Vasc Endovasc Surg 2009;38:463-74.