

La fitoterapia nel trattamento della stasi venosa e del linfedema

Herbal medicine in the management of venous insufficiency and lymphedema

A. Vannacci
E. Gallo
A. Mugelli

RIASSUNTO

Il linfedema è uno stato patologico caratterizzato da un insufficiente drenaggio linfatico correlato ad ostruzioni o ad alterazioni funzionali dei vasi linfatici; in conseguenza di tale ostruzione si manifesta un aumento dei liquidi interstiziali e si possono formare edemi. Diversi prodotti naturali sono stati ritenuti utili in letteratura nel ridurre l'edema tissutale, il linfedema e nel migliorare patologie post-trombotiche, specialmente del distretto venoso. Questi prodotti riconoscono come principali bersagli il tono venoso, l'emoconcentrazione, l'aumentata permeabilità capillare, l'edema, la ridotta attività fibrinolitica, l'incremento del fibrinogeno plasmatico, le anomalie della funzione leucocitaria, il controllo del dolore e delle sovrainfezioni. Prove di efficacia sperimentali e cliniche documentano l'utilità di alcuni fitoterapici nel trattamento dell'insufficienza cronica della circolazione venosa e dei disturbi ad essa collegati (varici, ulcere venose, edemi agli arti inferiori, emorroidi), in particolare dell'Ippocastano, della frazione triterpenica della *Centella asiatica*, del *Melilotus officinalis*, della *Vitis vinifera* e del Pungitopo in particolare della frazione triterpenica della *Centella asiatica* (Centella), del *Melilotus officinalis* (Meliloto), della *Vitis vinifera* (Vite da vino) dell'*Aesculus Hippocastanum* (Ippocastano), e del *Ruscus Aculeatus* (Pungitopo). Tali evidenze sono anche sostenute dai risultati di una *Cochrane Review*, sebbene limitata dalla estrema eterogeneità dei *trials* clinici valutati, la quale sostiene che i fitoterapici presentano un beneficio globale significativo per l'insufficienza venosa (rischio relativo 0,72 con intervallo di confidenza al 95% 0,65-0,81) specialmente nella diminuzione dell'edema.

Parole chiave: fitoterapia, fitovigilanza, linfedema, ortopedia

SUMMARY

Oedema and lymphedema are pathological conditions correlated with obstructions of functional alterations of lymphatic vessels or veins. Several natural products were shown to be useful in the management of such disorders, positively acting on basal tone, hemoconcentration, basal permeability, oedema, fibrinolysis, leukocyte formula, pain and infections. Laboratory and clinical studies sustaining the efficacy of such products are available for several herbal derivatives such as *Centella asiatica*, *Melilotus officinalis*, *Vitis vinifera*, *Aesculus hippocastanum* and *Ruscus aculeatus*.

Key words: herbal medicine, phytovigilance, lymphedema, venous insufficiency, orthopedics

Dipartimento di Farmacologia,
Università degli Studi di Firenze;
Sistema Regionale Toscano
di Farmacovigilanza

Indirizzo per la corrispondenza:
Dott. A. Vannacci, Dipartimento
di Farmacologia, Università
degli Studi di Firenze, Viale
Pieraccini 6, 50139, Firenze.
Tel.: +39 055 4271286.
Fax: +39 055 4271280.
E-mail: alfredo.vannacci@unifi.it

Ricevuto il 30 ottobre 2008
Accettato il 19 gennaio 2009

INTRODUZIONE

Il linfedema è uno stato patologico caratterizzato da un insufficiente drenaggio linfatico correlato ad ostruzioni o ad alterazioni funzionali dei vasi linfatici; in conseguenza di tale ostruzione si manifesta un aumento dei liquidi interstiziali e si possono formare edemi. Questi tipi di edema sono caratterizzati da un trasudato ad alto contenuto proteico, che può quindi fibrotizzare rendendo più difficile la lisi operata dai macrofagi, atta a mobilizzare l'accumulo edematoso.

Numerose patologie di pertinenza ortopedica, specialmente quelle di interesse chirurgico, possono complicarsi con linfedemi acuti da prolungata immobilizzazione. Tra le varie patologie in questione ricordiamo fratture ossee, strappi muscolari, patologie capsulo-legamentose acute, sfibramenti legamentari, contusioni, distorsioni tibio tarsiche e traumi, inclusi quelli chirurgici. Il momento operatorio, inoltre, interferisce direttamente sul processo a cascata della coagulazione determinando uno stato

trombofilico postoperatorio caratterizzato da diversi elementi, quali attivazione delle piastrine e della cascata della coagulazione, incremento del fibrinogeno e del fattore VIII, compromissione dell'attività fibrolitica, stasi ed alterazione del flusso ematico (da immobilizzazione prolungata), danno diretto all'endotelio vasale.

In questo articolo saranno passati in rassegna i più importanti principi fitoterapici che hanno dimostrato di possedere una efficacia nel trattamento del linfedema (Tab. I).

FITOTERAPIA E FITOVIGILANZA

La fitoterapia è la disciplina medica che si basa su l'utilizzo di piante medicinali e loro derivati a scopo preventivo e curativo. Il responsabile dell'azione farmacologica è in genere il fitocomplesso, ovvero l'insieme di principi attivi estratti dalla pianta i quali esercitano una azione combinata, nella quale l'effetto terapeutico risulta dal

Tab. I. Proprietà terapeutiche e precauzioni relative ai principali fitoterapici utilizzati nella terapia del linfedema.

Fitoterapico	parte utilizzata	Proprietà terapeutiche	Precauzioni
<i>Centella Asiatica</i> (Centella) Famiglia: <i>Apiaceae</i>	Foglie	Azione principale: flebo protettiva. Altre azioni: antiedema, cicatrizzante. Indicazioni: insufficienza venosa periferica, emorroidi, cellulite.	Può dare talvolta deboli reazioni allergiche. Può potenziare l'effetto farmacologico degli ormoni tiroidei. È controindicata in gravidanza e durante l'allattamento.
<i>Melilotus Officinalis</i> (Meliloto) Famiglia: <i>Leguminosae</i>	Foglie, sommità fiorite.	Azione principale: linfodrenante. Altre azioni: flebo protettiva. Indicazioni: insufficienza veno-linfatica, linfedema.	Può potenziare l'azione farmacologica degli anticoagulanti, in particolare a componente dicumarolica.
<i>Vitis Vinifera</i> (Vite da vino) Famiglia: <i>Vitaceae</i> .	Semi, foglie	Azioni principali: capillaroprotettiva, flebo-protettiva Altre azioni: antiradicalica, cardioprotettiva, antiaggregante piastrinica. Indicazioni: prevenzione della malattia aterosclerotica, insufficienza veno-linfatica, fragilità capillare, in particolare a livello della retina.	Nessuna conosciuta
<i>Aesculus Hippocastanum</i> (Ippocastano) Famiglia: <i>Ippocastanaceae</i>	Semi	Azione principale: flebotrofica. Altre azioni: antiossidante, antiradicalica. Indicazioni: insufficienza venosa e linfatica, trattamento delle crisi emorroidarie.	Può potenziare leggermente l'azione degli anticoagulanti orali. L'uso sistemico di Ippocastano dovrebbe essere evitato anche in presenza di epatopatie e in caso di insufficienza renale. A dosi elevate e per somministrazioni prolungate può a volte stimolare il plesso mioenterico e provocare effetti di tipo parasimpaticomimetico, ma solo a dosi elevate e per somministrazioni prolungate. È controindicato in gravidanza, allattamento e in età pediatrica.
<i>Ruscus Aculeatus</i> (Rusco) Famiglia: <i>Liliaceae</i>	Rizoma	Azione principale: linfodrenante Altre azioni: flebo protettiva. Indicazioni: insufficienza veno-linfatica, linfedema.	In linea teorica il Pungitopo può interagire in maniera sinergica con farmaci alfa agonisti e in maniera antagonista ai farmaci alfa litici.

bilanciamento delle diverse attività farmacologiche di tutti i principi attivi.

Se da un lato i prodotti a base di erbe si sono dimostrati essere efficaci in molte condizioni, il loro profilo di sicurezza è talvolta messo in discussione. La pianta deve essere infatti considerata come un “contenitore di sostanze chimiche dotate di possibili attività farmacologiche”, e quindi anche tossicologiche¹. Pertanto, la gestione di sostanze così complesse non può essere affidata solo all'automedicazione, dato che, come per qualunque forma di terapia, accanto agli effetti terapeutici sono prevedibili effetti collaterali, controindicazioni, interazioni farmacologiche, e così via. È per questo che accanto alla farmacovigilanza è recentemente nata la fitovigilanza, la quale si pone l'obiettivo di valutare il rischio connesso all'uso dei fitoterapici, definendo il profilo di sicurezza di tali prodotti, principalmente attraverso il monitoraggio delle reazioni avverse.

Nel passare in rassegna le evidenze di efficacia dei principali fitoterapici utilizzati nel trattamento del linfedema, non è possibile quindi soprassedere agli aspetti di sicurezza e vigilanza, sottolineando in particolare il ruolo del medico prescrittore, sia nella indicazione che nella controindicazione dei prodotti fitoterapici, dal momento che la maggior parte delle problematiche tossicologiche si verificano in regime di autoprescrizione.

FISIOPATOLOGIA E TRATTAMENTO DEL LINFEDEMA IN ORTOPEDIA

La stasi venosa, i danni vascolari e l'incrementata attività dei fattori della coagulazione, contribuiscono allo sviluppo delle tromboembolie post-operatorie². La dilatazione venosa intra-operatoria riduce infatti il flusso sanguigno nelle vene, causandone la stasi; questa veno-dilatazione può stirare l'endotelio oltre il supporto della tunica media, determinando la lacerazione dell'intima. Queste lesioni, in presenza di stasi venosa, attivano le piastrine, i fattori della coagulazione ed altri fattori trombogenici dei tessuti danneggiati. L'alterazione di questi fattori, combinata al trauma dell'operazione chirurgica ed alla immobilità post-operatoria, aumenta il rischio di sviluppo di trombi nel sistema venoso.

La trombosi venosa è una patologia che interessa circa il 50% dei pazienti sottoposti ad interventi di chirurgia ortopedica, soprattutto all'anca ed al ginocchio. Una delle complicanze più frequenti della trombosi venosa profonda

è l'insufficienza venosa cronica con compromissione valvolare, la quale comporta infine la comparsa di edema.

Per quanto riguarda il trattamento dell'edema associato a queste patologie, la terapia farmacologica deve favorire il drenaggio linfatico e venoso e deve agire in senso vasoprotettivo ed antinfiammatorio. In questo particolare settore della Medicina trova una interessante applicazione la Fitoterapia. Il mondo vegetale è infatti ricco di sostanze medicinali ad azione fleboprotettiva, antiflogistica e antiaggregante piastrinica in grado di limitare i fattori di rischio e trattare in modo efficace e relativamente sicuro la stasi venosa, limitando il linfedema. Evidenze sperimentali e cliniche documentano infatti l'efficacia di numerose piante (tra le altre *Melilotus officinalis*, *Vitis vinifera*, *Centella asiatica*, *Aesulus hippocastanum*, *Ruscus aculeatus*) nel trattamento del linfedema e nella protezione vasale, in particolare nel distretto venoso¹. Alcuni prodotti sono inoltre disponibili in formulazioni a rilascio prolungato, ad esempio su una matrice di idrossi-propil-metil-cellulosa (*hypromellose*), in modo da favorire una migliore farmacocinetica dei principi attivi, migliorandone l'effetto terapeutico³. Prodotti fitoterapici possono risultare utili anche in applicazione topica, specialmente quando i principi attivi sono disponibili in un veicolo lipoproteico, ad esempio una emulsione gelificata, che ne facilita un rapido ed elevato assorbimento.

Nel presente lavoro ci si propone di fornire un orientamento clinico sull'efficacia e la sicurezza delle principali piante utilizzate come venoprotettori, come capillaroprotettori ed in genere nella riduzione della stasi venosa e del linfedema, esprimendo quando possibile una valutazione basata sulla revisione sistematica di trials clinici randomizzati. L'analisi delle prove di efficacia è stata condotta tramite una ricerca elettronica della letteratura in Medline (attraverso Pubmed), EMBASE e nella Cochrane Library per individuare *review* sistematiche riguardanti le più comuni erbe usate nel trattamento della insufficienza venosa. Sono stati inoltre valutati i lavori inerenti citati nelle bibliografie dei vari articoli, qualora fossero sfuggiti alla prima ricerca.

CENTELLA ASIATICA

La *Centella* o *Hidrocotyle asiatica* (*Gotu Kola*) è una pianta originaria del sud est asiatico. I costituenti più numerosi di *Centella asiatica* sono i triterpeni (acido asiatico e madecassico) e i glicosidi degli esteri triterpenici da loro derivati (asiaticoside, madecassoside e asiaticoside

B) (Fig. 1). Uno dei primi studi ha evidenziato che l'asiaticoside è in grado di accelerare la guarigione di numerosi tipi di ferite, anche grazie a una stimolazione selettiva dell'attività del sistema reticoloendoteliale⁴. Studi preclinici hanno messo in evidenza l'efficacia della frazione triterpenica di *Centella asiatica* nella induzione della sintesi di collagene da parte di fibroblasti umani coltivati in laboratorio, nonché nell'aumento della fibronectina, proteina di struttura importante per la tenuta della parete dei vasi venosi^{4,6}. Numerosi studi hanno inoltre evidenziato che la frazione triterpenica è efficace nel trattamento dell'insufficienza venosa grazie alla sua capacità di regolarizzare la struttura del tessuto connettivo della guaina perivascolare, di ridurre la sclerosi o l'indurimento e di migliorare il flusso di sangue negli arti colpiti^{4,7}. La globalità dei risultati sperimentali indica che l'azione antiossidante della *Centella* può essere importante per spiegare la sua azione procicatriziale e protettiva della parete dei vasi venosi. Per quanto riguarda gli aspetti clinici, la *Centella* si è rivelata efficace in diversi disturbi legati all'insufficienza venosa cronica, quali la formazione di placche a livello delle arterie femorali⁸, l'ipertensione venosa e la microangiopatia diabetica. In tutti gli studi clinici la frazione triterpenica, somministrata per via orale, generalmente alla dose giornaliera di 120 mg ha determinato un aumento della pressione transcutanea dell'ossigeno, una diminuzione della pressione transcutanea di CO₂, una diminuzione dell'edema delle caviglie ed una diminuzione della permeabilità capillare⁸⁻¹⁰. Una recente metanalisi ha inoltre valutato il razionale d'uso dei fitoterapici in pazienti con insufficienza venosa cronica con o senza ulcere varicose al terzo inferiore delle gambe. Le sostanze naturali incluse nella valutazione sono state Ippocastano, flavonoidi di vario tipo, estratti di semi e bucce di uva rossa, procianidine, frazione triterpenica di *Centella*. Nella metanalisi è stato anche valutato l'effetto della terapia elastocompressiva. Le conclusioni sono state che tutte le sostanze valutate sono in grado di determinare un miglioramento significativo del microcircolo venoso, con riduzione della frazione di filtrazione capillare, della pressione parziale transcutanea della CO₂ e con aumento della pressione parziale transcutanea dell'O₂. È stato

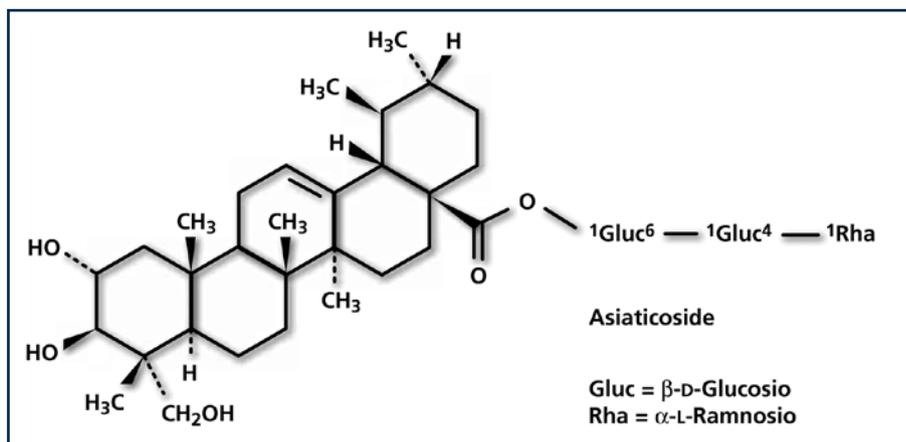


Fig. 1. Struttura molecolare dell'asiaticoside, glicoside triterpenico derivato da *Centella asiatica*.

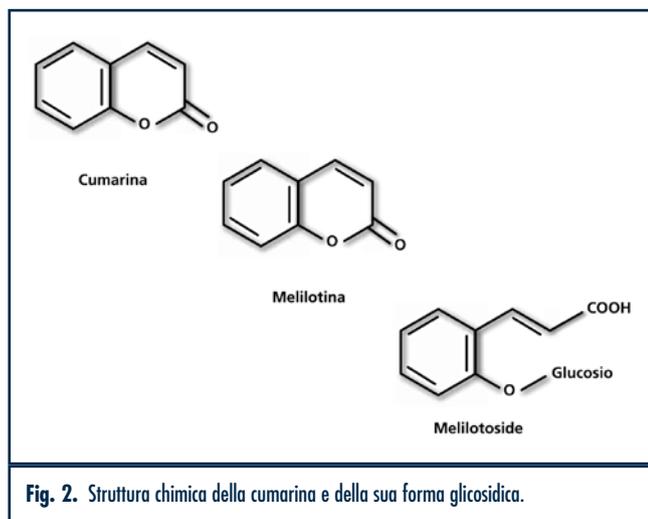
evidenziato anche un miglioramento significativo dei sintomi soggettivi e obiettivi mostrati dai pazienti prima del trattamento. In particolare la *Centella* è stata testata in 5 studi clinici controllati, che hanno dato tutti esito positivo, con dosaggio di frazione triterpenica al 60% compreso tra 60 e 120 mg/die. L'aggiunta della terapia elastocompressiva al trattamento con i fitoterapici citati è risultata in grado di fornire un ulteriore miglioramento sintomatologico sia soggettivo che obiettivo¹¹.

Profilo di rischio

In nessuno degli studi sono stati rilevati eventi avversi gravi¹¹, tuttavia la *Centella asiatica* può potenziare l'effetto farmacologico degli ormoni tiroidei. Esiste, inoltre, la possibilità di interazioni metaboliche con anticonvulsivanti, antidepressivi, anticolinergici, antistaminici, statine ed ipoglicemizzanti orali, anche se il reale significato clinico di tali interazioni non è definito.

MELILOTUS OFFICINALIS

I costituenti principali del *Meliloto* sono i glicosidi cumarinici (melilotoside, umbelliferone, scopoletina), i flavonoidi (kaempferolo, quercetina), e gli acidi fenolici (acido caffeico e derivati). Vi sono poi saponine (melilotosaponina, soya saponina, astragaloside VIII) e tannini (Fig. 2). I glicosidi cumarinici presentano azioni antiedemigene e antinfiammatorie che ne fanno un rimedio efficace contro edemi ad alto contenuto proteico, come nel caso del linfedema e delle ustioni^{12,13}. Il meccanismo d'azione sembra essere legato ad una attivazione dei macrofagi, cellule in



grado di degradare le proteine presenti negli spazi extracellulari e favorire il riassorbimento del liquido essudato. La commissione E tedesca, nata all'interno del Ministero della Salute con il compito di promuovere la ricerca scientifica sulle piante medicinali, raccomanda il Meliloto nei disturbi associati all'insufficienza venosa cronica e per il trattamento adiuvante di tromboflebiti, sindrome post-trombotica, congestione linfatica e malattie emorroidarie¹⁴. I glicosidi cumarinici, inoltre, sono in grado di determinare costrizione degli sfinteri precapillari e dilatazione delle giunzioni artero-venose, determinando, come effetto generale, un aumento del flusso ematico ai tessuti danneggiati, favorendo nel contempo il drenaggio linfatico¹⁵.

Sono numerosi gli studi clinici condotti per valutare l'azione del *Meliloto* su vari tipi di linfedema ad alta densità proteica, che ne hanno documentato una buona efficacia nel ridurre l'edema, il dolore e la pesantezza degli arti inferiori¹⁶. Il *Meliloto* è anche disponibile in associazione con rutina, centella ed alfa tocoferolo (vitamina E) e questo preparato, somministrato per via orale, si è rivelato efficace in 32 pazienti affetti da insufficienza venosa cronica nel migliorare la sintomatologia clinica, con diminuzione dell'edema sovrasciale¹⁶. Uno studio clinico contro placebo ha inoltre valutato l'effetto della cumarina sul linfedema conseguente a mastectomia e su quello degli arti inferiori. Al termine della sperimentazione la riduzione dell'edema è stata in media dal 46% al 26% nelle braccia e dal 25% al 17% negli arti inferiori, mentre nel gruppo placebo si è riscontrato un peggioramento del linfedema specialmente nelle braccia^{17,18}. Il Meliloto per applicazione topica viene inoltre raccomandato in presenza di contusioni e di ecchimosi superficiali.

Profilo di rischio

Il *Melilotus officinalis* può potenziare l'azione farmacologica degli anticoagulanti, in particolare di quelli a componente dicumarolica.

VITIS VINIFERA

È una pianta originaria del bacino del Mediterraneo e del Medio Oriente; è attualmente coltivata in molti paesi del mondo a clima temperato ed è da tempo nota per avere una valida azione fleboprotettiva, venotonica e capillarotropa.

Gli estratti ottenuti dalla buccia del frutto e dai semi (vinaccioli) sono la principale fonte di principi attivi ad attività biologica e farmacologica: in particolare, proantocianidine (o oligomeri procianidolici, o leucoantocianidine) e resveratrolo, oltre a flavonoidi, acidi grassi polinsaturi, sali minerali e vitamine. Le proantocianidine sono caratterizzate da molecole flavaniche raggruppate in oligomeri (dimeri, trimeri, ecc.) che hanno dimostrato di possedere attività antiossidante (*scavengers* dei radicali liberi), antiproteasi ed endotelio-protettrice. Le proantocianidine più attive sono quelle legate ad altre proantocianidine (PCOs) (Fig. 3).

Gli estratti dei semi contengono oltre il 95% di PCOs¹⁹ e sono in grado di influenzare il metabolismo del collagene in diversi modi. In particolare, le PCOs hanno la capacità di creare *cross-linking* tra le fibre di collagene del tessuto connettivo, con il risultato di un rinforzamento dei *cross-link* naturali²⁰. Queste sostanze si fissano elettivamente sulla membrana cellulare delle cellule dell'endotelio vasale, contribuendo così a stabilizzarla e a proteggerla dalle aggressioni enzimatiche. Inoltre esse stimolano la formazione di microfibrille di collagene a livello membranario, le quali incrementano la solidità e la coesione della membrana basale, e favoriscono la creazione dei legami tra le molecole peptidiche delle strutture collagene, permettendo così la formazione di fibrille più stabili. Inoltre gli oligomeri proantocianidolici ostacolano l'azione della ialuronidasi sui polisaccaridi, favoriscono l'attività biologica della vitamina C e stimolano l'attività dei sistemi enzimatici che intervengono nella sintesi del collagene²¹. Studi in vitro hanno anche determinato che le proantocianidine inibiscono l'attività di alcuni enzimi proteolitici (tra cui collagenasi ed elastasi) coinvolti nella degradazione dei principali componenti strutturali della matrice extravascolare, collagene, elastina, e acido

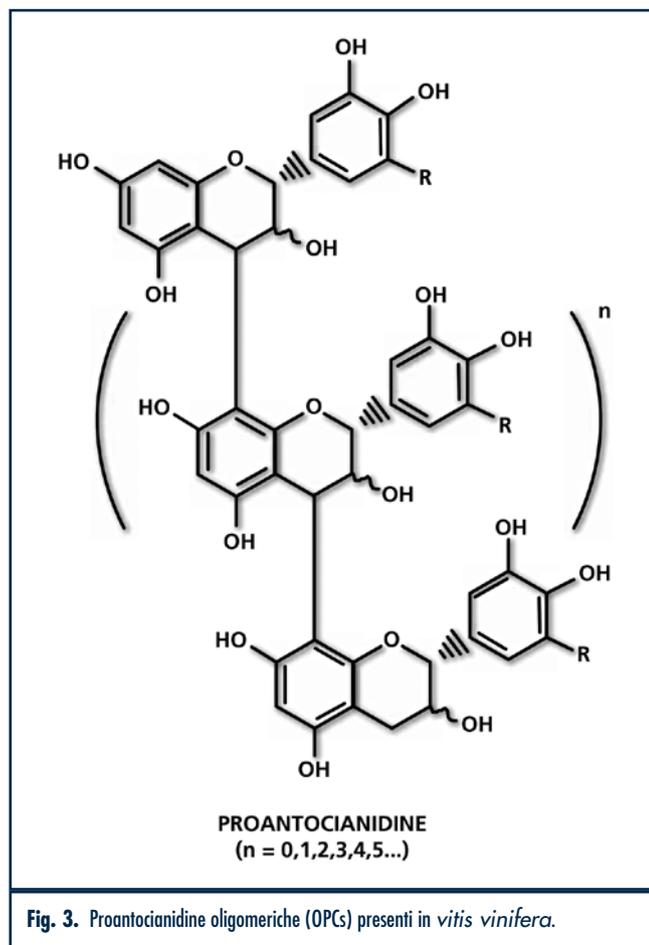


Fig. 3. Proantocianidine oligomeriche (OPCs) presenti in *vitis vinifera*.

ialuronico²¹, inibendo la lisi enzimatica di collagene che avviene con la secrezione di enzimi da parte dei fagociti mononucleati durante i processi infiammatori ed infettivi. Le PCOs proteggono, inoltre, dai danni di radicali liberi per la loro attività antiossidante²². Numerose ricerche sperimentali supportano l'applicazione dell'estratto dei semi d'uva nei soggetti affetti da insufficienza venosa. Alla dose di 360 mg o 720 mg (somministrazione giornaliera) l'estratto di *Vitis vinifera* è risultato in grado di determinare una riduzione dei sintomi dell'insufficienza venosa cronica lieve (diminuzione della circonferenza delle gambe, dei polpacci e delle caviglie, associata ad una riduzione dei sintomi soggettivi della patologia)^{23,24}. Un altro studio in doppio cieco condotto su 50 persone affette da vene varicose agli arti inferiori ha dimostrato come l'efficacia di riduzione dei sintomi collegata ad un dosaggio pari a 150 mg/die di PCOs sia stata largamente superiore a quella del bioflavonoide diosmina, composto largamente utilizzato in Europa per la cura di questa patologia²⁵. In uno studio clinico in doppio cieco verso placebo,

le PCOs hanno mostrato avere effetti protettivi nella formazione postoperatoria di edema in caso di lifting facciale. Il criterio principale per giudicare l'efficacia del trattamento è stata la scomparsa dell'edema postoperatorio²⁶. Le procianidine di *Vitis vinifera* sembrano inoltre dotate di azione antiaggregante piastrinica, legata sia a inattivazione della ciclo-ossigenasi sia a parziale inibizione della trasformazione dell'acido arachidonico a trombano e ad altri eicosanoidi aggreganti^{27,28}. Uno studio clinico controllato ha esaminato gli effetti di un estratto di semi e bucce di uva rossa sulla reattività delle piastrine e sulle difese antiossidanti endogene in un gruppo di fumatori di sesso maschile. Si è notato che l'estratto riduceva l'aggregazione piastrinica stimolata dall'ADP dopo 1, 2 e 6 ore e riduceva anche l'aggregazione piastrinica indotta dall'adrenalina. La capacità antiossidante plasmatica, i livelli plasmatici di acido tiobarbiturico e quelli di acido urico erano simili in entrambi i gruppi²⁹.

Profilo di rischio

Non sono presenti al momento reazioni avverse importanti, per cui al momento la tossicità della *Vitis vinifera* è da considerarsi poco rilevante. Gli studi osservazionali hanno ad oggi confermato la sua eccellente tollerabilità.

IPPOCASTANO (*AESCULUS HIPPOCASTANUM*)

L'Ippocastano è una pianta appartenente alla famiglia delle *Hippocastanaceae*. Originaria dell'Asia e della zona centrale della penisola balcanica è ora coltivata in molte zone dell'Europa e del nord America. Le diverse parti della pianta (semi, foglie, corteccia) sono state usate nella medicina tradizionale per curare ferite, malattie intestinali emorroidi³⁰. Gli estratti usati nella moderna fitoterapia sono ottenuti dai semi della pianta. La sua popolarità occidentale è dovuta ad evidenze sperimentali e cliniche che documentano la sua efficacia nel trattamento delle insufficienze croniche della circolazione venosa e dei disturbi ad essa collegati (varici, ulcere venose, edemi agli arti inferiori, emorroidi)³¹⁻³³.

Il principio attivo responsabile delle proprietà terapeutiche è l'escina, un glicoside triterpenico contenuto in discrete quantità nei semi di Ippocastano. Altri composti presenti nella pianta sono flavonoidi glicosidici e proantocianidine³⁴ (Fig. 4). Sono state dimostrate diverse attività farmacologiche che possono essere alla base dell'attività terapeutica dell'ippocastano: aumen-

to della pressione venosa, riduzione della permeabilità capillare causata da stimoli infiammatori, riduzione dell'edema e attività antinfiammatoria³⁵. L'escina inibisce anche gli enzimi elastasi e ialuronasi, che sono coinvolti nella degradazione dei proteoglicani, importanti costituenti dell'endotelio dei capillari, oltre a rappresentare i principali componenti della matrice extracellulare. Gli effetti antinfiammatori dell'escina sono stati osservati in diversi modelli sperimentali. È ben noto infatti che questo principio attivo, inibendo la migrazione leucocitaria, interferisce con la fase cellulare del processo infiammatorio. Esistono inoltre alcune evidenze che lasciano supporre che l'escina possa interferire con l'azione della serotonina, un altro mediatore dell'infiammazione³⁵. Ben documentate sono anche le sue proprietà venotoniche: l'escina determina un aumento della contrattilità venosa che si manifesta sperimentalmente attraverso un potenziamento delle contrazioni indotte dalla noradrenalina in tessuti isolati. L'effetto dell'escina sulla contrattilità del tessuto venoso risulta associato ad un aumento della produzione delle prostaglandine $F_{2\alpha}$. Recentemente è stato osservato che il trattamento con escina in modelli sperimentali induce un aumento del potere contrattile delle valvole all'interno dei vasi venosi e del flusso linfatico nel dotto toracico, mentre non sono state registrate modificazioni nei vasi arteriosi. Importante è anche l'azione della proantocianidina A2, che si è dimostrata dotata di spiccata attività di regolarizzazione sul tono venoso in condizioni di alterata permeabilità capillare e/o di sua aumentata fragilità³⁶. Per quanto riguarda l'effetto antiossidante, uno studio ha valutato in pazienti con insufficienza venosa cronica e severa ipertensione venosa l'effetto di una crema a base di escina complessata coi fosfolipidi sui livelli cutanei di radicali liberi. Il valore di PFR (plasma free radicals) in questi soggetti è risultato più alto di 420 Carr units (unità che misurano lo stress ossidativo). I risultati dimostrano che dopo il trattamento, i livelli dei radicali diminuiscono in modo evidente, raggiungendo livelli quasi normali. La diminuzione del parametro PFR può essere considerata una importante indicazione di miglioramento nella per-

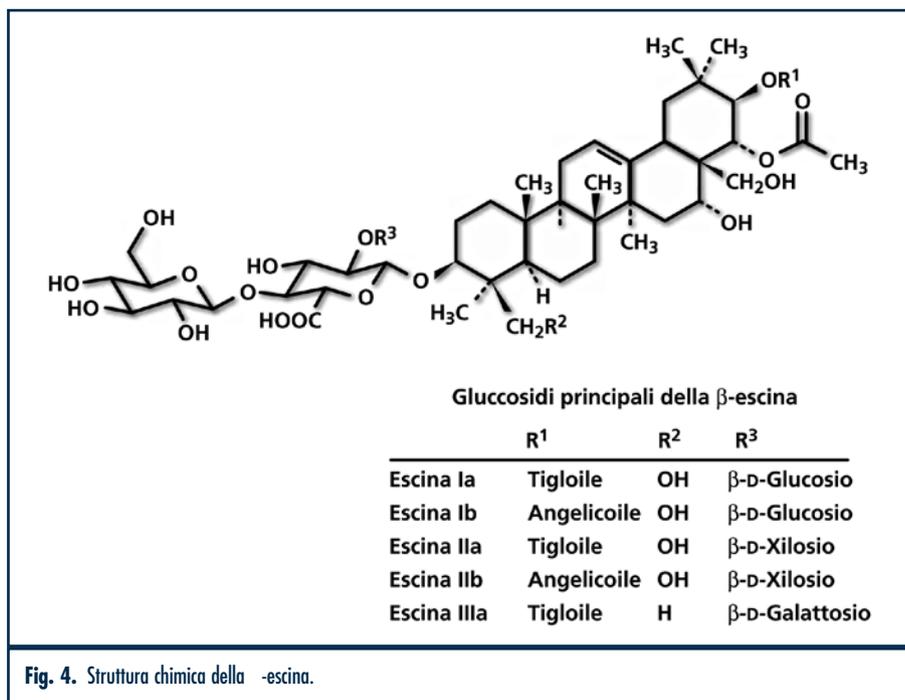


Fig. 4. Struttura chimica della β -escina.

fusione sanguigna della cute, la quale risulta protetta da eventuali ulcerazioni^{37,38}.

Numerosi sono gli studi clinici che dimostrano l'efficacia dell'Ippocastano nel trattamento delle problematiche legate alla circolazione venosa e del linfedema. Gli autori di una recente revisione sistematica hanno identificato l'esistenza di 13 studi clinici randomizzati, in doppio cieco, contro placebo, per un totale di 1051 pazienti affetti da insufficienza venosa cronica. Sulla base di studi clinici randomizzati e di studi di coorte si può affermare che l'efficacia clinica dell'Ippocastano è ben documentata ed il suo effetto è paragonabile a quello ottenuto in seguito ad un trattamento farmacologico con diosmina, beta idrossietilrutoside o in seguito ad una terapia elasto-compressiva³⁹. È da notare infine che in numerosi studi clinici randomizzati è stata dimostrata l'efficacia di gel contenenti escina nei casi di lesioni e traumi sportivi (contusioni, lividi e distorsioni)⁴⁰. Una revisione di tutti gli studi clinici controllati pubblicati fino al 2006 dimostra un'efficacia dell'Ippocastano superiore al placebo nel ridurre i sintomi che si manifestano in soggetti con insufficienza venosa quali l'edema, il dolore, il prurito ed il senso di fatica e tensione dell'arto inferiore. Uno studio ha paragonato l'effetto dell'estratto secco titolato di Ippocastano con quello della terapia elasto-compressiva, riscontrando un effetto simile dopo 6 mesi di trattamento. In tutti gli studi citati gli effetti collaterali sono stati rari e di lieve entità⁴¹.

Profilo di rischio

L'associazione di *Ippocastano* con farmaci che possono interferire con la coagulazione è ritenuta potenzialmente pericolosa⁴². L'uso sistemico di *Ippocastano* dovrebbe essere evitato anche in presenza di epatopatie e in caso di insufficienza renale⁴³.

PUNGITOPPO (*RUSCUS ACULEATUS*)

Il *Pungitopo* è una pianta legnosa sempreverde alta fino a 80 cm diffusa in Europa e Medio Oriente; la parte usata in fitoterapia è il rizoma.

Oggi il *Pungitopo* è impiegato, oltre che nelle emorroidi e negli edemi, anche nelle varici, nei postumi delle flebiti, nei gonfiori degli arti inferiori, nelle artriti, nei congelamenti e, sebbene raramente, anche come ipotensivo. I costituenti principali di questa pianta sono saponine a nucleo steroideo (ruscogenina, neoruscogenina, ruscina, ruscocide), flavonoidi, fitosteroli (sitosterolo, campesterolo, stigmasterolo). Vi sono poi benzofuramine (euparone, ruscodibenzofurano) e acidi grassi. Le saponine steroidee hanno dimostrato proprietà venotoniche e vaso protettive (Fig. 5). Estratti di *Pungitopo* hanno rivelato, grazie al loro contenuto in saponine steroidee, proprietà antiessudative, antiflogistiche, vasocostrittrici sulla microcircolazione periferica e modulatrici della resistenza e permeabilità capillari⁴⁴. Sembra anche che esercitino un effetto protettivo sui capillari, sull'endotelio vasale e sulla muscolatura liscia. È stato dimostrato che il *Pungitopo* inibisce l'attività dell'elastasi, sistema enzimatico coinvolto nel turnover dei principali componenti della matrice perivascolare, opponendosi così alla sua demolizione⁴⁵. Il *Pungitopo*, grazie al suo contenuto in ruscogenine, è anche un agonista alfa-adrenergico, che causa la costrizione venosa attivando direttamente i recettori alfa₁ e alfa₂ adrenergici postgiunzionali delle cellule muscolari lisce della parete vasale, e stimolando il rilascio di noradrenalina a livello della parete vascolare⁴⁶. Vi sono alcuni studi clinici che supportano il dato che il *Pungitopo* abbia effetti positivi sui disturbi della circolazione, in particolare sulla fragilità venosa e sulle vene varicose. Gli effetti flebotonici del *Pungitopo* sono stati esaminati in tre diversi studi in combinazione con altre sostanze. Nel primo si è valutato il suo effetto sull'insufficienza

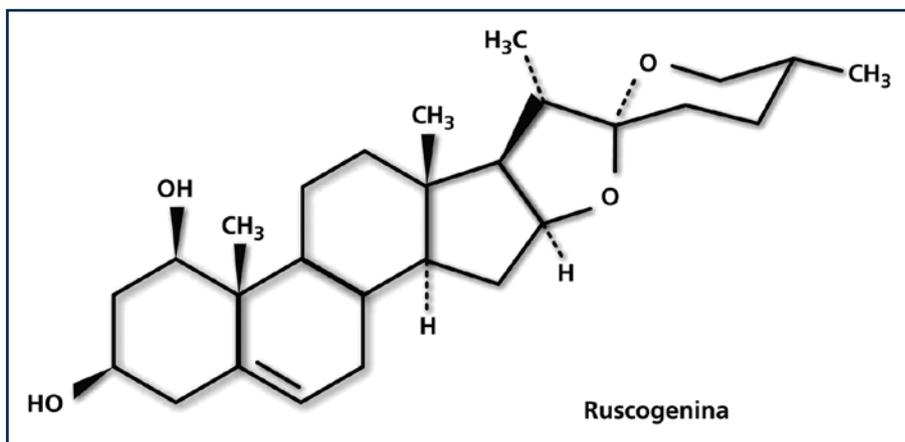


Fig. 5. Struttura molecolare della ruscogenina, saponina steroidea di *Ruscus aculeatus*.

venosa degli arti inferiori, unito a quelli di metilen-speridina-calcione e acido ascorbico⁴⁷. Nel secondo si è valutato il suo effetto, combinato a quello di metilesperidina calcione, sul tono venoso⁴⁸. Nell'ultimo, un trial in doppio cieco, controllato contro placebo su 40 pazienti, si è valutato il suo effetto, in combinazione con esperidina e acido ascorbico, sulla flebopatia cronica⁴⁹. In tutti gli studi è stato evidenziato un miglioramento significativo relativamente a sintomi quali edema, prurito, parestesie, pesantezza degli arti, crampi, e ai parametri pletismografici, nel gruppo trattato con *pungitopo* esperidina e acido ascorbico. Infine i risultati di una metanalisi, effettuata su 20 studi clinici randomizzati, in doppio cieco contro placebo, suggeriscono che un preparato composto da *pungitopo*, esperidina e acido ascorbico possa ridurre in grado maggiore rispetto al placebo la gravità dei sintomi legati alla insufficienza venosa in pazienti con insufficienza venosa cronica (dolore, crampi, parestesie, edema, sensazione di pesantezza delle gambe e circonferenza degli arti)⁵⁰. Anche un recente studio clinico multicentrico in aperto ha valutato l'effetto dell'associazione rusco (150 mg), esperidina metilcalcione (150 mg) e acido ascorbico (100 mg) in pazienti con insufficienza venosa cronica. I sintomi iniziali, presenti prima del trattamento, decrescono rapidamente successivamente alla terapia a partire dalla seconda settimana. L'esame capillaroscopico ha inoltre mostrato una riduzione della congestione dei vasi venosi dal 98% al 20% e un miglioramento del flusso sanguigno capillare dell'80%⁵¹.

Profilo di rischio

Sebbene la sua tollerabilità negli studi clinici sia ottima, in linea teorica, il *Pungitopo* può interagire in maniera

sinergica con farmaci alfa agonisti e in maniera antagonista ai farmaci alfa litici.

CONCLUSIONI

Diversi prodotti naturali sono stati ritenuti utili in letteratura nel ridurre l'edema tissutale, il linfedema e nel migliorare patologie post-trombotiche, specialmente del distretto venoso. Questi prodotti riconoscono come principali bersagli il tono venoso, l'emoconcentrazione, l'aumentata permeabilità capillare, l'edema, la ridotta attività fibrinolitica, l'incremento del fibrinogeno plasmatico, le anomalie della funzione leucocitaria, il controllo del dolore e delle sovrainfezioni.

Prove di efficacia sperimentali e cliniche documentano l'utilità dell'Ippocastano nel trattamento dell'insufficienza cronica della circolazione venosa e dei disturbi ad essa collegati (varici, ulcere venose, edemi agli arti inferiori, emorroidi). La frazione triterpenica della *Centella* migliora le alterazioni della parete delle vene promuovendo la sintesi del collagene e di altre proteine tissutali attraverso la modulazione dell'azione dei fibroblasti. Il *Melilotus officinale* contiene cumarine, flavonoidi e tannini, il cui effetto principale è quello di favorire il drenaggio linfatico. Composti presenti nella *Vitis vinifera* hanno una valida azione fleboprotettiva e venotonica, possiedono attività antiossidante e possono essere utilizzati nel trattamento di disturbi della circolazione periferica. Estratti di *Pungitopo* possiedono proprietà antiessudative, antiflogistiche, vasocostrittrici sulla microcircolazione periferica e modulatrici della resistenza e permeabilità capillari. Infine, anche i risultati di una Cochrane Review, sebbene limitata dalla estrema eterogeneità dei *trials* clinici valutati, sostengono che i fitoterapici presentano un beneficio globale significativo per l'insufficienza venosa (rischio relativo 0,72 con intervallo di confidenza al 95% 0,65-0,81) specialmente nella diminuzione dell'edema. La scarsa omogeneità degli studi ad oggi disponibili non permette però ancora di trarre conclusioni definitive sull'efficacia clinica di questi prodotti, essendo necessaria la conduzione di ulteriori studi clinici randomizzati e controllati⁵².

Il rapporto beneficio/rischio è sostanzialmente elevato per tutti i fitoterapici citati, i quali sono in genere privi di effetti collaterali gravi. Non bisogna però dimenticare che un ruolo significativo può essere giocato dalle interazioni farmacodinamiche e farmacocinetiche, specialmente nei

pazienti sottoposti a terapie anticoagulanti o comunque in politerapia. In alcuni di questi casi l'utilizzo di fitoterapici può essere esplicitamente controindicato, in altri dovrà essere invece sempre condotto sotto stretto controllo del medico, il quale avrà anche il compito di segnalare eventuali interazioni o eventi avversi al competente sistema di fitovigilanza e farmacovigilanza.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Firenzuoli F. *Fitoterapia*. Masson 2002.
- 2 Rosendaal FR. *Venous thrombosis: a multicausal disease*. The Lancet 1999;353:1167-73.
- 3 Shin-Etsu Chemical Co. USP Hypromellose METOLOSE SR. *Sustained Release Agent for Matrix System 2005*.
- 4 Della Loggia R. *Atlante di Fitoterapia*, UTET 2006.
- 5 Bonte F, Dumas M, Chaudagne C, Meybeck A. *Influence of asiatic acid, madecassic acid, and asiaticoside on human collagen I synthesis*. Planta Med 1994;60:133-5.
- 6 Lu L, Ying K, Wei S, Fang Y, Liu Y, Lin H, et al. *Asiaticoside induction for cell-cycle progression, proliferation and collagen synthesis in human dermal fibroblasts*. Int J Dermatol 2004;43:801-7.
- 7 Arpaia MR, Ferrone R, Amitrano M, Nappo C, Leonardo G, del Guercio R. *Effects of Centella asiatica extract on mucopolysaccharide metabolism in subjects with varicose veins*. Int J Clin Pharmacol Res. 1990;10:229-33.
- 8 Incandela L, Cesarone MR, Cacchio M, De Sanctis MT, Santavenere C, D'Auro MG, et al. *Total triterpenic fraction of Centella asiatica in chronic venous insufficiency and in high-perfusion microangiopathy*. Angiology 2001;52:9-13.
- 9 Cesarone MR, Belcaro G, Rulo A, Griffin M, Ricci A, Ippolito E, et al. *Microcirculatory effects of total triterpenic fraction of Centella asiatica in chronic venous hypertension: measurement by laser Doppler, TcPO2-CO2, and leg volumetry*. Angiology 1992;52(Suppl.2):S45-8.
- 10 Cesarone MR, Incandela L, De Sanctis MT, Belcaro G, Bavera P, Bucci M, et al. *Evaluation of treatment of diabetic microangiopathy with total triterpenic fraction of Centella asiatica: a clinical prospective randomized trial with a microcirculatory model*. Angiology 2001;52(Suppl.2):S49-54.
- 11 Wollina U, Abdel-Naser MB, Mani R. *A review of the microcirculation in skin in patients with chronic venous insufficiency: the problem and the evidence available for therapeutic options*. Int J Low Extrem Wounds 2006;5:169-80.
- 12 Casley-Smith JR, Földi-Böresök E, Földi M. *Fine structural aspects of lymphoedema in various tissues and the effects of treatment with coumarin and troxerutin*. Br J Exp Pathol 1974;55:88-93.
- 13 Piller NB. *An integration of the modes of action of coumarin. An explanation of its effectiveness as a therapy for thermally injured tissue*. Arzneimittelforschung 1977;27:1135-8.
- 14 Capasso F, Grandolini G, Izzo AA. *Fitoterapia*. Springer 2006.

- ¹⁵ Bartos V, Brzek V. *Effect of Esberiven forte on lymph flow in the human thoracic duct*. Med Klin 1970;65:1701-3.
- ¹⁶ Cataldi A, Gasbarro V, Viaggi R, Soverini R, Gresta E, Mascoli F. *Efficacia clinica di un'associazione di alfatociferoli, rutina, meliloto e centella asiatica nel trattamento di pazienti con insufficienza venosa cronica*. Minerva Cardioangiol 2001;49:159-63.
- ¹⁷ Pastura G, Mesiti M, Saitta M, Romeo D, Settineri N, Maisano R, et al. *Lymphedema of the upper extremity in patients operated for carcinoma of the breast: clinical experience with coumarinic extract from Melilotus officinalis*. Clin Ter 1999;150:403-8.
- ¹⁸ Casley-Smith JR, Morgan RG, Pillar NB. *Treatment of lymphedema of the arms and legs with 5,6-benzo-[alpha]-pyrone*. N Engl J Med 1993;329:1158-63.
- ¹⁹ Murray M, Pizzorno J. *Chapter 106: Procyanidolic Oligomers. A Textbook of Natural Medicine 2nd edition*. London: Churchill-Livingstone 1999, pp. 899-902.
- ²⁰ Tixier JM, Godeau G, Robert AM, Hornebeck W. *Evidence by in vivo and in vitro studies that binding of pycnogenols to elastin affects its rate of degradation by elastases*. Biochem Pharmacol 1984;33:3933-9.
- ²¹ Facino RM, Carini M, Aldini G, Bombardelli E, Morazzoni P, Morelli R. *Free radical scavenging action and anti-enzyme activities of procyanidines from Vitis vinifera. A mechanism for their capillary protective action*. Arzneimittelforschung 1994;44:592-601.
- ²² Castillo J, Benavente-García O, Lorente J, Alcaraz M, Redondo A, Ortuño A, et al. *Antioxidant activity and radioprotective effects against chromosomal damage induced in vivo by X-rays of flavan-3-ols (Procyanidins) from grape seeds (Vitis vinifera): comparative study versus other phenolic and organic compounds*. J Agric Food Chem 2000;48:1738-45.
- ²³ Kiesewetter H, Koscielny J, Kalus U, Vix JM, Peil H, Petrini O, et al. *Efficacy of orally administered extract of red vine leaf AS 195 (folia vitis viniferae) in chronic venous insufficiency (stages I-II). A randomized, double-blind, placebo-controlled trial*. Arzneimittelforschung 2000;50:109-17.
- ²⁴ Schaefer E, Peil H, Ambrosetti L, Petrini O. *Oedema protective properties of the red vine leaf extract AS 195 (Folia vitis viniferae) in the treatment of chronic venous insufficiency. A 6-week observational clinical trial*. Arzneimittelforschung 2003;53:243-6.
- ²⁵ Delacroix P. *Double blind study of Endotelon in chronic venous insufficiency*. La Revue de Medicine 1793-1802,1981;31:27-28.
- ²⁶ Baruch J. *The effects of endotelon on postoperative edema: results of a double-blind study v placebo in thirty two patients*. Ann Chir Plast Esthet 1984;29:393-5.
- ²⁷ Chang WC, Hsu FL. *Inhibition of platelet aggregation and arachidonate metabolism in platelets by procyanidins*. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids 1989;38:181-8.
- ²⁸ Bombardelli J, Morazzoni P. *Vitis vinifera L*. Fitoterapia 1995;66:291-317.
- ²⁹ Polagruto JA, Gross HB, Kamangar F, Kosuna K, Sun B, Fujii H, et al. *Platelet reactivity in male smokers following the acute consumption of a flavanol-rich grape seed extract*. J Med Food 2007;10:725-30.
- ³⁰ Chandler RF. *Herbal medicine: Horse chestnut*. Can Pharm J 1993;297:300-6.
- ³¹ Bisler H, Pfeifer R, Klüken N, Pauschinger P. *Effects of horse-chestnut seed extract on transcapillary filtration in chronic venous insufficiency*. Dtsch Med Wochenschr 1986;111:1321-9.
- ³² Diehm C. *The role of oedema protective drugs in the treatment of chronic venous insufficiency. A review of evidence based on placebo-controlled clinical trials with regard to efficacy and tolerance*. Phlebology 1996;11:23-29.
- ³³ Bielanski TE, Piotrowski ZH. *Horse-chestnut seed extract for chronic venous insufficiency*. J Fam Pract 1999;48:171-2.
- ³⁴ Matsuda H, Li Y, Murakami T, Ninomiya K, Yamahara J, Yoshikawa M. *Effects of escins Ia, Ib, IIa, and IIb from horse chestnut, the seeds of Aesculus hippocastanum L., on acute inflammation in animals*. Biol Pharm Bull 1997;20:1092-5.
- ³⁵ Guillaume M, Padioleau F. *Veinotonic effect, vascular protection, antiinflammatory and free radical scavenging properties of horse chestnut extract*. Arzneimittelforschung 1994;44:25-35.
- ³⁶ Carrasco OF, Vidrio H. *Endothelium protectant and contractile effects of the antivaricose principle escin in rat aorta*. Vascul Pharmacol 2007;47:68-73.
- ³⁷ Ruffini I, Belcaro G, Cesarone MR, Dugall M. *Efficacy of topical treatment with aescin + essential phospholipids gel in venous insufficiency and hypertension*. Angiology 2004;55(Suppl.1):S19-21.
- ³⁸ Ricci A, Ruffini I, Cesarone MR, Cornelli U, Corsi M, Belcaro G, et al. *Variations in plasma free radicals with topical aescin + essential phospholipids gel in venous hypertension: new clinical data*. Angiology 2004;55(Suppl.1):S11-4.
- ³⁹ Siebert U, Brach M, Sroczynski G, Berla K. *Efficacy, routine effectiveness, and safety of horsechestnut seed extract in the treatment of chronic venous insufficiency. A meta-analysis of randomized controlled trials and large observational studies*. Int Angiol 2002;21:305-15.
- ⁴⁰ Belcaro G, Nicolaides AN, Geroulakos G, Cesarone MR, Incandela L, De Sanctis MT. *Essaven gel – review of experimental and clinical data*. Angiology 2001;52(Suppl.3):S1-4.
- ⁴¹ Pittler MH, Ernst E. *Horse chestnut seed extract for chronic venous insufficiency*. Cochrane Database Syst Rev 2006;1: CD003230.
- ⁴² Heck AM, DeWitt BA, Lukes AL. *Potential interactions between alternative therapies and warfarin*. Am J Health Syst Pharm 2000;57:1221-7.
- ⁴³ Rothkopf M, Vogel G, Lang W, Leng E. *Animal experiments on the question of the renal toleration of the horse chestnut saponin aescin*. Arzneimittelforschung 1977;27:598-605.
- ⁴⁴ Beltramino R, Penenory A, Buceta AM. *An open-label, randomized multicenter study comparing the efficacy and safety of Cyclo 3 Fort versus hydroxyethyl rutoside in chronic venous lymphatic insufficiency*. Angiology 2000;51:535-44.
- ⁴⁵ Facino RM, Carini M, Stefani R, Aldini G, Saibene L. *Anti-elastase and anti-hyaluronidase activities of saponins and sapogenins from Hedera helix, Aesculus hippocastanum, and Ruscus aculeatus: factors contributing to their efficacy in the treatment of venous insufficiency*. Arch Pharm (Weinheim) 1995;328:720-4.

- ⁴⁶ Bouskela E, Cyrino FZ, Marcelon G. *Possible mechanisms for the venular constriction elicited by Ruscus extract on hamster cheek pouch.* J Cardiovasc Pharmacol 1994;24:165-70.
- ⁴⁷ Weindorf N, Schultz-Ehrenburg U. *Controlled study of increasing venous tone in primary varicose veins by oral administration of Ruscus aculeatus and trimethylhesperidin-chalcone.* Z Hautkr 1987;62:28-38.
- ⁴⁸ Rudofsky G. *Improving venous tone and capillary sealing. Effect of a combination of Ruscus extract and hesperidine methyl chalcone in healthy probands in heat stress.* Fortschr Med 1989;107:52, 55-8.
- ⁴⁹ Cappelli R, Nicora M, Di Perri T. *Use of extract of Ruscus aculeatus in venous disease in the lower limbs.* Drugs Exp Clin Res 1988;14:277-83.
- ⁵⁰ Boyle P, Diehm C, Robertson C. *Meta-analysis of clinical trials of Cyclo 3 Fort in the treatment of chronic venous insufficiency.* Int Angiol 2003;22:250-62.
- ⁵¹ Aguilar Peralta GR, Arévalo Gardoqui J, Llamas Macías FJ, Navarro Ceja VH, Mendoza Cisneros SA, et al. *Clinical and capillaroscopic evaluation in the treatment of chronic venous insufficiency with Ruscus aculeatus, hesperidin methylchalcone and ascorbic acid in venous insufficiency treatment of ambulatory patients.* Int Angiol. 2007;26:378-84.
- ⁵² Martinez MJ, Bonfill X, Moreno RM, Vargas E, Capellà D. *Phlebotonics for venous insufficiency.* Cochrane Database Syst Rev 2005;3:CD003229.