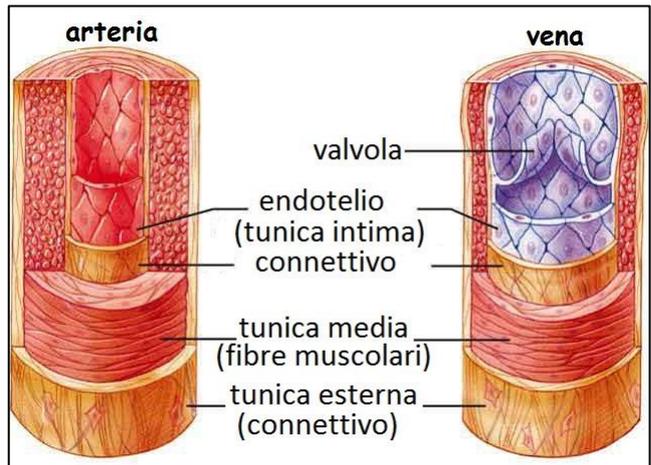


## L'insufficienza venosa degli arti inferiori

### Arterie e vene

Le arterie sono dei vasi strutturati in modo da resistere alla pressione che fa circolare il sangue: hanno quindi pareti robuste, costituite da:

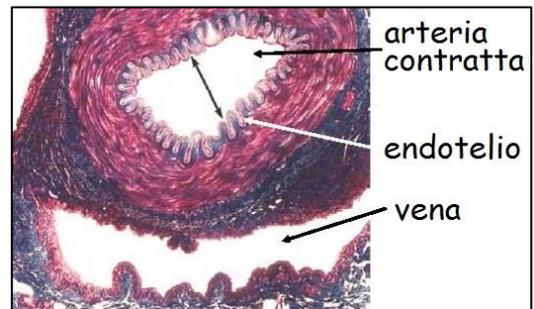
- un *endotelio* detto anche tunica intima, formato da un unico strato di cellule piatte, avvolte in un sottile strato di connettivo;
- una robusta *tunica media*, formata da fibre muscolari con il compito di regolare il diametro del vaso;
- una *tunica esterna*, formata da tessuto connettivo elastico.



Le vene sono invece dei vasi adatti a contenere sangue non in pressione; sono considerati dei *vasi di volume* ed infatti contengono più dei due terzi di tutto il sangue. Hanno una struttura simile a quella delle arterie, con due differenze:

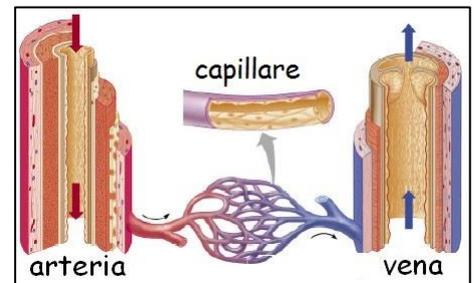
- la tunica media, muscolare, è più ridotta, come pure la tunica esterna;
- l'endotelio presenta delle *valvole a nido di rondine*, che permettono al sangue di fluire in un'unica direzione.

Nell'immagine a lato si può osservare un'arteria con la fascia muscolare contratta, per cui il diametro è ridotto e l'endotelio si è corrugato. Si osservi come l'arteria abbia una sezione grossomodo circolare mentre la sottostante vena appare schiacciata sull'arteria e con la fascia muscolare molto più ridotta.



Il sangue passa dalle arterie alle vene attraversando il letto capillare, dove cede ai tessuti ossigeno e glucosio e si carica di CO<sub>2</sub> e di scarti metabolici.

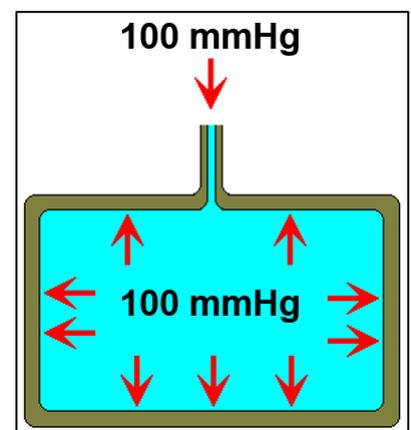
I capillari sono costituiti praticamente dalla sola tunica intima, cioè da un monostrato di cellule epiteliali avvolto in una sottile fascia di tessuto connettivo. Si tratta quindi di strutture piuttosto fragili che possono anche cedere, ad esempio a causa di traumi meccanici, con conseguenti emorragie, visibili quando sono superficiali (lividi e simili). In genere l'emorragia viene bloccata rapidamente dal processo di coagulazione.



### Il principio di Pascal

A metà del 1600, il filosofo e fisico Blaise Pascal riuscì a far scoppiare una botte piena d'acqua semplicemente aggiungendo dall'alto poca acqua attraverso un lungo tubo. Dimostrò così sperimentalmente il noto Principio di Pascal, secondo il quale in un liquido confinato in uno spazio chiuso, la pressione esercitata in un punto si trasmette perpendicolarmente con intensità uguale a tutte le superfici. Ciò significa che la pressione esistente all'interno dei vasi si esercita perpendicolarmente anche sulle pareti del vaso stesso, tendendo a dilatarlo. Inoltre la pressione esercitata da una colonna d'acqua dipende solo dall'altezza della colonna e non dalla quantità di acqua.

Una colonna di 10 metri di acqua esercita una pressione di circa 1 atmosfera, cioè 760 mmHg.

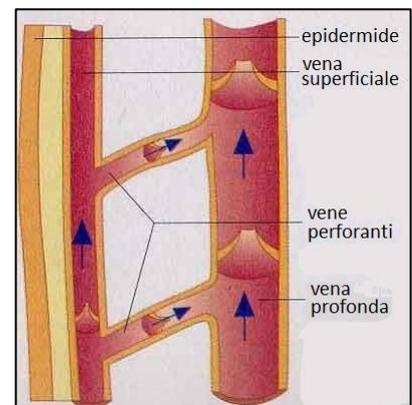
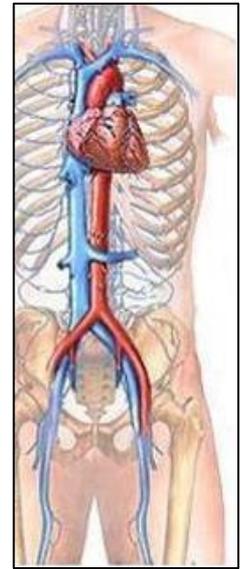


## Il sistema venoso degli arti inferiori

La distanza tra il letto capillare dei piedi ed il cuore è di circa 130 cm; se le vene che portano il sangue dai piedi al cuore fossero dei semplici vasi cavi, la pressione idrostatica che la colonna di sangue eserciterebbe sulle vene e sui capillari dei piedi sarebbe di circa 100 mmHg, cioè una pressione non sopportabile dalle fragili strutture venose e capillari. Ad evitare ciò provvedono le *valvole* che spezzano la colonna di sangue in colonne più corte per cui anche la pressione idrostatica che agisce perpendicolarmente alle vene viene ridotta di molto.

Il ritorno venoso dagli arti inferiori verso il cuore è contrastato dalla forza di gravità e sarebbe molto problematico se il sistema venoso degli arti inferiori non avesse una particolare struttura rappresentata da:

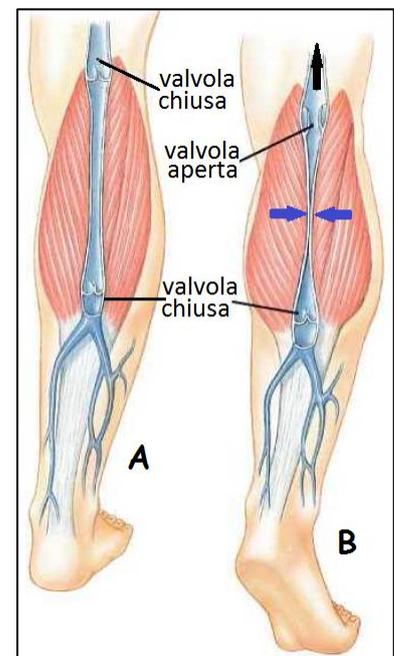
- un *sistema venoso profondo*, che raccoglie essenzialmente il sangue proveniente dai potenti muscoli delle gambe;
- una rete di vene *superficiali*, tra cui predomina la safena, che raccoglie il sangue proveniente dalla cute e dal sottocutaneo;
- un sistema di vene perforanti che collega le vene superficiali a quelle profonde;
- un sistema di valvole orientate in modo da permettere il flusso del sangue solo verso l'alto e solo dalla superficie verso le vene profonde.



## La pompa muscolare

La spinta del sangue arterioso che, superato il letto capillare entra dal basso nel sistema venoso non è sufficiente per far risalire il sangue lungo le gambe ed il tronco sino a farlo arrivare al cuore. Sono necessari altri sistemi di spinta, il più importante dei quali è la *pompa muscolare*, che funziona così:

- le vene profonde si trovano tra due muscoli o tra un muscolo e l'osso;
- quando la muscolatura scheletrica non è contratta, il tratto della vena compreso tra due valvole è pieno di sangue (A);
- quando si fa un passo, i muscoli si contraggono (B) e comprimono la vena;
- il sangue tra le due valvole non può scendere verso il basso perché la valvola inferiore è chiusa, e quindi viene spinto verso l'alto facendo aprire la valvola superiore;
- ad ogni passo si ottiene così lo spostamento verso l'alto di una porzione di sangue.
- anche l'azione pulsante delle arterie che decorrono accanto alle vene principali contribuisce a questo meccanismo di pompa.
- infine un contributo al ritorno venoso è dato dai vasi linfatici che raccolgono i liquidi interstiziali e li riversano nella safena a livello inguinale

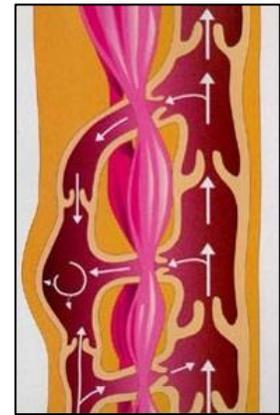
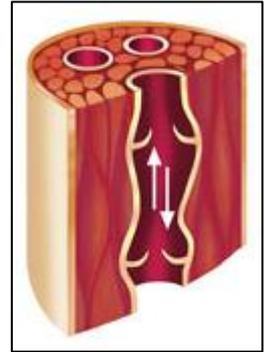


## L'insufficienza venosa degli arti inferiori

Con l'età, il tessuto connettivo che rinforza le pareti dei capillari può iniziare a cedere sotto l'azione della pressione idrostatica. Si innesca così una serie di eventi concatenati che porta alla insufficienza venosa:

1. aumenta la permeabilità dei capillari, in particolare quelli del piede e delle caviglie;
2. ne deriva la formazione di *edema*, cioè accumuli di liquido infiltrato nei tessuti;

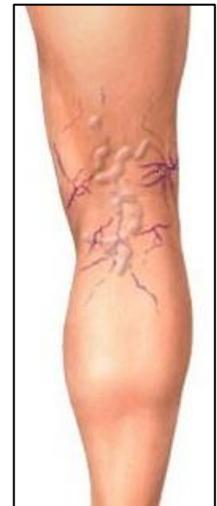
3. la presenza di edema causa *gonfiore*, visibile soprattutto a livello del piede; l'edema inoltre rende più lenta la diffusione dell'ossigeno dal sangue ai tessuti;
4. la riduzione dell'apporto di ossigeno pone in sofferenza i tessuti circostanti, con innesco di una *reazione infiammatoria* che porta ad un ulteriore aumento della permeabilità dei capillari. Inizia così un circolo vizioso;
5. il peggioramento della situazione a livello dei capillari comincia ad interessare anche le vene: si riduce il tono della fascia muscolare e cala la resistenza della fascia connettiva;
6. ciò porta alla dilatazione della vena, con allontanamento tra di loro dei lembi delle valvole; di conseguenza le valvole non si chiudono più, per cui il sangue può fluire nei due sensi; la colonna di sangue non è più interrotta e la pressione idrostatica aumenta;
7. ne deriva che il sangue non circola più solo dal basso verso l'alto e dall'esterno verso l'interno ma comincia a muoversi "contro mano" (riflusso venoso) con formazione di *stasi venosa* e conseguente ulteriore calo dell'ossigenazione ed aumento della sofferenza dei tessuti circostanti;
8. il cedimento della parete venosa avviene anche in senso longitudinale per cui le vene superficiali oltre ad ingrossarsi si allungano, assumendo un andamento serpentino e dando luogo alle *varici*;
9. il permanere della stasi venosa determina un danno a livello della pelle annessa, che può necrotizzare con formazione di *ulcere varicose* con un meccanismo simile a quello delle piaghe da decubito.



### Gli aspetti clinici

La progressione dell'insufficienza venosa si manifesta con una serie di segni clinici:

- all'inizio:
  - pesantezza e gonfiore transitori alle gambe;
  - dolori se si sta molto in piedi;
  - parestesie;
- poi ...
  - dilatazione delle vene e formazione di vene varicose;
  - aumento dei dolori;
- e alla fine:
  - lesioni cutanee e ulcere difficili da guarire.



### Come intervenire

Il primo approccio sarà quello sullo stile di vita, evitando i comportamenti che facilitano la stasi venosa. Sarà quindi importante incrementare il moto per rendere più efficace la pompa muscolare e, parallelamente, evitare di stare a lungo fermi in piedi.

Vanno anche evitate le situazioni che contrastano il ritorno venoso come l'accavallare le gambe, l'uso di sedie non anatomiche con un bordino rilevato e l'uso di indumenti troppo stretti.

Per quanto riguarda il trattamento vi sono due possibilità, il trattamento compressivo ed i farmaci.



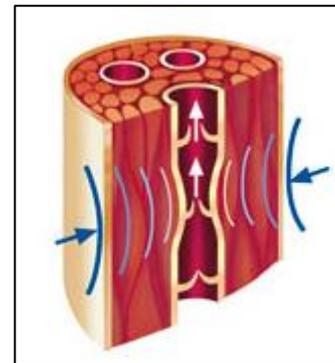
### Il trattamento compressivo

Applicando una pressione esterna alla gamba si equilibra la spinta verso l'esterno della pressione idrostatica e si riavvicinano i lembi delle valvole ridando funzionalità al sistema.

Già l'immersione dei piedi in 20 ÷ 30 cm di acqua dà un certo sollievo ma per avere un effetto significativo e duraturo bisogna impiegare compressioni più intense e soprattutto esercitate nei punti giusti e con intensità opportuna onde evitare di un controproducente ostacolo alla circolazione sanguigna.

Si possono utilizzare o le fasce elastiche, più efficaci ma più scomode oppure le calze elastiche di più semplice uso. Va comunque sottolineato che per individuare il corretto tipo di prodotto da impiegare è utile l'indicazione del flebologo.

Riportiamo qui sotto un esempio del risultato ottenibile con l'applicazione di fasce elastiche; la prima immagine mostra la situazione iniziale, con una importante ulcera alla caviglia ed un tessuto circostante fortemente infiammato, nella seconda immagine vediamo come sono state applicate le fasce e nella terza il risultato ottenuto.



### Il trattamento farmacologico

I punti di attacco per un trattamento farmacologico dell'insufficienza venosa degli arti inferiori sono tre, tra loro collegati:

- contenere l'infiammazione e l'edema che ne deriva;
- aumentare il tono venoso;
- rinforzare la resistenza dei vasi venosi e dei capillari.

Siamo dunque nel campo dei farmaci capillaroprotettori (codice ATC = C05C) in cui sono presenti quasi esclusivamente farmaci vegetali o di diretta derivazione vegetale, che si rifanno a due classi di strutture chimiche:

- le saponine;
- i flavonoidi.

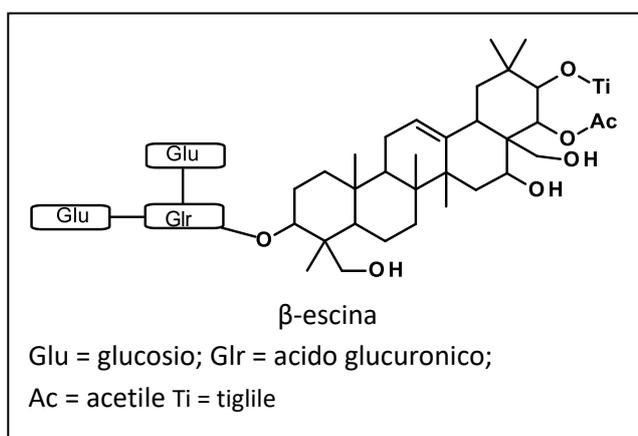
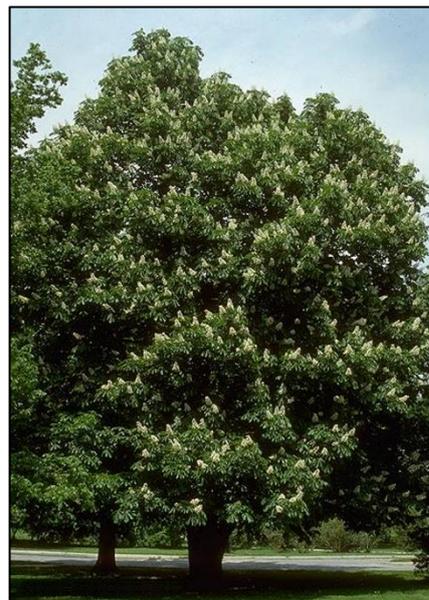
Tra le droghe a saponine impiegate come nell'insufficienza venosa ricorderemo l'ippocastano e il pungitopo; tra quelle a flavonoidi vedremo i derivati della rutina, i flavonoidi del genere *Citrus* ed il mirtillo nero.

## Ippocastano

L'ippocastano, *Aesculus hippocastanum*, è un grande albero di origine orientale, diffuso in Italia centro-settentrionale come pianta ornamentale in viali e parchi.

La droga è costituita dai *semi*, noti anche come “castagne d'India”, da non confondere con le castagne alimentari, che sono invece i frutti del castagno (*Castanea sativa*).

Il principio attivo è: una miscela di saponine detta *escina*. L'escina fu originariamente considerata una sostanza pura e solo più tardi si scoprì che si trattava di una miscela di oltre 15 saponine diverse. Si tratta però di sostanze molto simili tra loro e difficili da separare tra loro, per cui gli estratti ed i prodotti continuano ad essere titolati in escina.



### Farmacologia

Oltre alle altre proprietà delle saponine, legate alla loro natura anfipatica come il potere tensioattivo e quello emolitico, l'escina ha anche proprietà particolari che vengono sfruttate nell'insufficienza venosa:

- è in grado di ridurre la permeabilità dei capillari con un effetto che viene chiamato “sealing” (sigillatura) e così contrasta la formazione degli edemi.
- riduce l'infiltrato leucocitario, da cui deriva un contenimento delle risposte infiammatorie;
- inibisce la ialuronidasi, un enzima che degrada i proteoglicani; questi sono delle glicoproteine che conferiscono resistenza alla matrice extracellulare ed in particolare alla membrana basale dei capillari. Inibendo la loro degradazione da parte della ialuronidasi, l'escina aumenta la resistenza meccanica dei capillari ma anche del connettivo che circonda le vene.
- aumenta il tono della muscolatura vascolare, aumentando la prostaglandina F2a.

Troviamo quindi anche qui un fitoterapico che agisce con un meccanismo multifattoriale.

L'assorbimento per via orale è sufficiente per la risposta terapeutica, ma la presenza di cibo rallenta l'assorbimento.

[Sirtori, *Pharmacol. Res.* 2001]

### La clinica

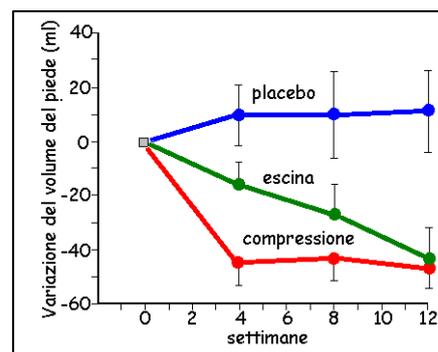
Il modo in cui si esplica l'azione di escina a livello clinico e l'entità del suo effetto sono ben rappresentate in uno studio clinico nel quale l'effetto di escina è stato posto a confronto con quello di un placebo e con quello di un trattamento compressivo. Il campione era costituito da 240 pazienti con insufficienza venosa cronica divisi in tre gruppi. Il primo ha ricevuto un placebo, al secondo è stata

applicata la terapia complessiva mediante calze elastiche di classe II mentre al terzo sono stati somministrati 100 mg/die di escina, in due somministrazioni. Il parametro considerato era la riduzione del volume del piede, misurata per via platismografica.

Il grafico qui a lato riassume il risultato. Si vede come il placebo non produca nessuna riduzione dell'edema; si osserva invece un leggero incremento che però non è statisticamente significativo.

Il trattamento compressivo determina una forte riduzione dell'edema nelle prime 4 settimane, senza che successivamente si abbia un ulteriore miglioramento.

L'escina mostra invece un'azione più graduale e in 12 settimane di trattamento raggiunge lo stesso risultato ottenuto con le calze elastiche. .



[Diehm et al. *Lancet* 1996]

L'efficacia dell'escina è stata confermata da una metanalisi di qualche anno fa che ha esaminato 14 studi clinici e giunge alla seguente conclusione:

“Le prove presentate suggeriscono che l'estratto del seme di ippocastano è efficace e sicuro per il trattamento a breve termine dell'insufficienza venosa cronica.”

[Pittler & Ernst, *Cochrane Database Syst Rev* 2012]

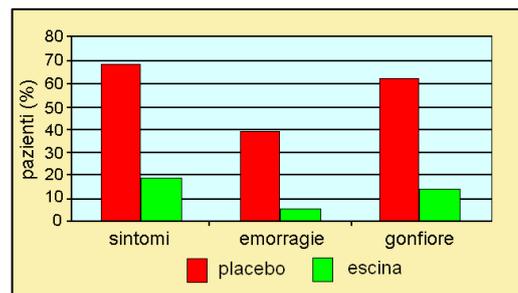
### Il trattamento delle emorroidi

Le vene del plesso emorroidale presentano problematiche molto simili a quelle dell'insufficienza venosa che possono essere trattate con flebotonici come l'escina.

L'efficacia è stata valutata in uno studio clinico non molto recente, nel quale l'effetto dell'escina è stato confrontato con un placebo su un campione di 80 pazienti con malattia emorroidale trattato per 8 settimane con:

- placebo;
- escina, 40 mg tre volte al giorno;

Il grafico qui accanto mostra il risultato dello studio: dopo le 8 settimane il 70% dei trattati con placebo presentava ancora dei sintomi contro il 20% dei trattati con escina.



Le emorragie erano ancora presenti nel 40% del gruppo placebo ma solo nel 5% nel gruppo dell'escina ed il gonfiore, residuo nel 60% dei trattati, si riscontrava in meno del 15% dei trattati con escina.

[Pirard et al. *Rev. Med. Liege* 1976]

### La posologia

La Commissione E prevede una posologia da 5500 a 625 mg/die di estratto, in due somministrazioni, corrispondente a 100 mg escina, dosaggio utilizzato nella maggior parte degli studi clinici. Negli studi clinici vengono in genere usate 2 compresse da 50 mg al giorno. È efficace anche per via topica.

### Forme d'uso

- Infusi e tisane. L'escina è solubile in acqua calda, quindi tale forma d'uso è possibile; dato che la droga di Farmacopea è al 3% di escina, per avere 50 mg di escina sono necessari circa 1,7 g di droga. Tuttavia visto che la saponina è schiumogena, ciò può comportare qualche difficoltà nella preparazione.
- Tinture 1:10. Si tratterebbe di assumere per lunghi periodi l'equivalente di 3,4 g di droga al giorno, cioè circa 34 ml di soluzione alcolica, pari a circa 24 g di alcool puro; è possibile ma rischioso per il fegato a casa dell'alcool.
- Capsule di estratto secco titolato.  
Capsule da 125 mg di un estratto al 40% contengono 50 mg di escina; due capsule al giorno soddisfano la posologia richiesta. È la soluzione migliore.

- Capsule di escina pura.
- Gel per applicazioni topiche, all'1% di escina.

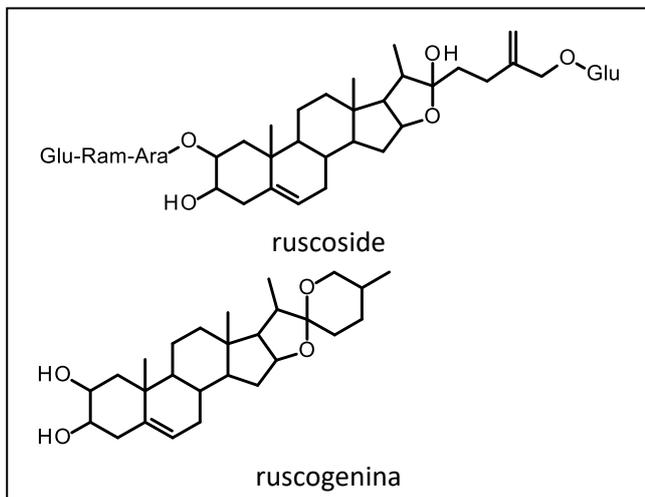
**Prodotti**

- **Edevexin** – compresse:
  - escina 40 mg;
  - medicinale con obbligo di ricetta.
- **Edevexin** – Soluzione per infusione:
  - escina 5 mg in 5 ml;
  - medicinale con obbligo di ricetta.
- **Reparilexin** – compresse:
  - uguale a Edevexin compresse;
  - medicinale con obbligo di ricetta.
- **Flebostasin R** - capsule
  - estratto secco di ippocastano semi 300 mg pari a escina 50 mg;
  - medicinale da banco (OTC).
- **Essaven Gel**
  - escina all'1% + fosfatidilcolina
  - medicinale da banco (OTC)
- **Rectoreparil** – crema
  - escina 0,5%;
  - tetracaina (anestetico locale) 4,5%;
  - medicinale non soggetto a prescrizione medica (SOP).

**Pungitopo**

Il pungitopo, *Ruscus aculeatus*, Asparagaceae, è un piccolo cespuglio mediterraneo, caratterizzato dall'assenza di foglie che sono sostituite da brevi rami appiattiti (clatodi) con una punta spinosa, al centro dei quali compaiono i piccoli fiori e poi i frutti costituiti da bacche rosse. Il nome deriva dall'usanza dei contadini di intrecciare un rametto della pianta allo spago da cui pendevano i salami: le punte spinose rivolte verso l'alto dissuadevano i topi dallo scendere lungo lo spago per rosicchiare il salame.

La droga è costituita dal rizoma in cui sono contenute delle saponine steroidee (ruscosidi). Per idrolisi della componente zuccherina si separano le genine corrispondenti (ruscogenine)



## Farmacologia

Gli estratti del rizoma di *Ruscus* hanno proprietà analoghe a quelle dell'escina, compresa quella di rafforzare il connettivo, ma in questo caso grazie all'inibizione di un altro enzima, l'elastasi, che degrada l'elastina, importante componente del connettivo.

## Clinica

Gli studi clinici con il solo *Ruscus* sono rari. Possiamo ricordare uno studio su 148 donne affette da insufficienza venosa cronica. Nello studio, l'effetto di un trattamento con 70 mg di estratto di *Ruscus* è stato confrontato con quello di un placebo; il parametro valutato è stato la riduzione dell'edema misurato come volume del piede. Il risultato è riassunto nella tabella sottostante.

Riduzione del volume del piede (mL)		
Settimane di trattamento	<i>Ruscus aculeatus</i>	Placebo
4	- 4,5	4,4
8	- 11,5	5,5
12	- 25,5	5,3

Si può osservare come nei tre mesi di trattamento il placebo non abbia provocato alcuna riduzione del volume del piede; si nota anzi un leggero peggioramento della situazione, anche se non significativo. Il trattamento con il fitoterapico ha invece provocato una graduale ma sensibile riduzione del volume del piede e quindi dell'edema. Gli autori concludono che il prodotto è efficace e ben tollerato.

[Vanscheidt et al. *Arzneimittelforschung* 2002]

Oggi in Italia vengono usati prevalentemente i prodotti a base degli agliconi, soprattutto per il trattamento delle emorroidi.

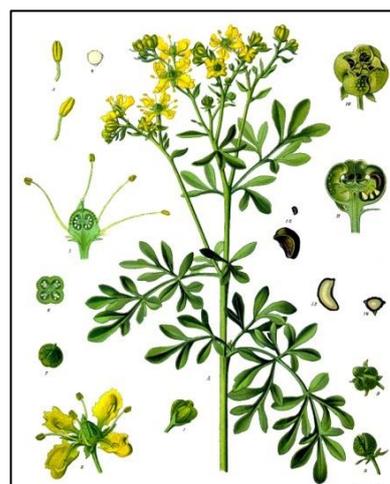
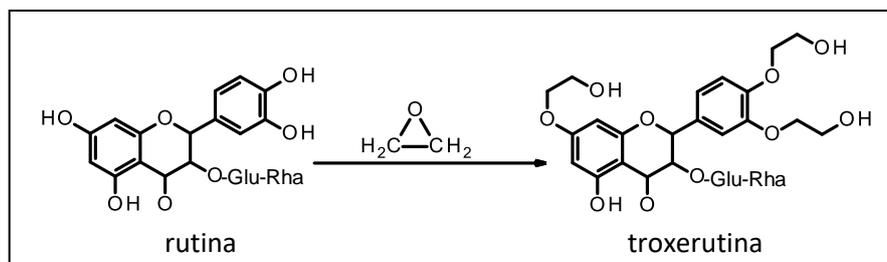
## Prodotti

- **Ruscoroid** – supposte:
  - ruscogenine 25 mg;
  - tetracaina (anestetico locale) 25 mg;
  - medicinale da banco (OTC).

## I derivati della rutina

Il precursore di questo gruppo di farmaci è stata la rutina, un glicoside flavonico molto diffuso e di basso costo. Originariamente è stato estratto da *Ruta graveolens* ma oggi si ricava industrialmente dalle foglie di vari *Eucalyptus*.

La rutina tuttavia ha una pessima biodisponibilità in quanto pochissimo solubile in acqua e fortemente metabolizzata nel fegato. Se ne preparò quindi un derivato semisintetico grazie ad una semplice reazione con l'ossido di etilene.



Si forma una miscela di idrossietilderivati detta *oxerutina*, il cui componente più abbondante è il derivato trisostituito detto *troxerutina*. La miscela è più solubile, non è molto metabolizzata ed ha una biodisponibilità accettabile.

## Farmacologia

L'oxerutina possiede varie proprietà utili nell'insufficienza venosa:

- riduce l'edema grazie ad un miglioramento della microcircolazione ed alla riduzione della permeabilità dei capillari;
- facilita la lisi di complessi di fibrina attorno ai capillari e stimola l'attività macrofagica.

[Wadworth e Faulds *Drugs*, 1992]

## Clinica

Una recente metanalisi condotta su 15 studi con più di 1.600 pazienti conclude che l'oxerutina:

- riduce la sintomatologia dolorosa;
- riduce il senso di pesantezza delle gambe;
- riduce i crampi;
- non manifesta seri problemi di effetti avversi.

Gli studi risultano comunque di qualità non elevata e richiederebbero ulteriori conferme.

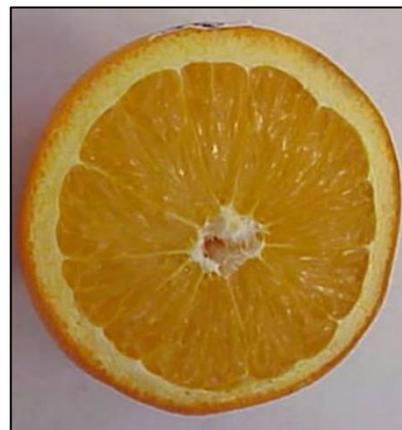
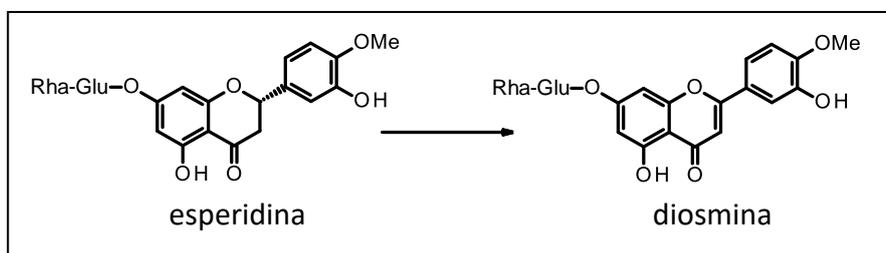
[Aziz et al., *J. Clin. Pharm. Therap.*, 2015]

## Prodotti

- **Venolen** - Capsule
  - troxerutina 300 mg
  - medicinale con obbligo di ricetta.
- **Venoruton** – Gel:
  - oxerutina 2%;
  - medicinale da banco (OTC).
- **Venoruton 1000** - Granulato
  - oxerutina 1000 mg
  - medicinale da banco (OTC).

## I flavonoidi del genere *Citrus*

Il mesocarpo di molti agrumi (albedo) contiene significative quantità di derivati flavonici, tra cui predomina l'*esperidina*. Da questa molecola si ottiene per ossidazione la *diosmina*; la reazione di ossidazione non è in genere completa e si ottiene una miscela al 90% di diosmina e 10% di esperidina. Tale miscela è nota come *frazione flavonoidica purificata* ed è quella spesso usata nei prodotti, senza separazione dei due componenti.



## Farmacologia

La frazione flavonoidica dei frutti di *Citrus* possiede varie proprietà utili nel trattamento dell'insufficienza venosa:

- aumenta il tono venoso;
- riduce l'edema per aumento del drenaggio linfatico;
- ha un'azione antiinfiammatoria che porta alla riduzione della permeabilità capillare e quindi dell'edema.

[Ramelet, *Angiology* 2001]

Come tutti i glicosidi flavonici, i flavonoidi del *Citrus* non hanno una buona biodisponibilità. Il problema viene risolto con la somministrazione di dosaggi piuttosto elevati, dell'ordine del grammo. La biodisponibilità può anche essere un po' aumentata grazie alla micronizzazione, riducendo cioè la dimensione delle particelle al di sotto dei 2 micron.

[Lyseng-Williamson, *Drugs* 2003]

### Clinica

Tra vari altri, esiste un importante studio clinico prospettico sull'efficacia dei flavonoidi del *Citrus* nel migliorare la qualità della vita dei pazienti con insufficienza venosa cronica, in circa metà dei quali era già presente il reflusso venoso. Lo studio si è esteso su oltre 5.000 pazienti di 22 Paesi che presentavano sintomatologia di vario grado ed ha previsto il trattamento per sei mesi con 1,0 grammi di Frazione flavonoidica micronizzata. Sono stati considerati i seguenti parametri:

- qualità della vita, mediante apposito questionario;
- sintomatologia soggettiva: dolore, pesantezza alle gambe, sensazione di gonfiore e crampi;
- sintomatologia oggettiva: edema (circonferenza della caviglia).

Risultato:

- miglioramento di tutti i parametri e della qualità della vita;
- alcuni sintomi (dolori e crampi) migliorano di più nei pazienti con reflusso venoso;
- altri sintomi (pesantezza ed edema) migliorano in maniera uguale nei due gruppi di pazienti.

[Jantet, *Angiology* 2002]

### Prodotti

Sono presenti sul mercato italiano svariati medicinali contenenti la frazione flavonoidica, anche se spesso viene dichiarata la sola diosmina. Il più diffuso è Daflon 500.

- **Daflon 500** - Compresse
  - frazione flavonoidica purificata micronizzata 500 mg (diosmina 450 mg + esperidina 50 mg);
  - medicinale senza obbligo di ricetta (SOP).
- **Arvenum** - Compresse
  - frazione flavonoidica purificata micronizzata 500 mg (diosmina 450 mg + esperidina 50 mg);
  - medicinale senza obbligo di ricetta (SOP).
- **Resmina** - Compresse
  - diosmina 450 mg;
  - medicinale senza obbligo di ricetta (SOP).
- **Doven** - Crema
  - diosmina 5%;
  - medicinale senza obbligo di ricetta (SOP).



### Una recente valutazione complessiva

Uno studio di qualche anno fa ha confrontato gli studi clinici riguardanti oxerutina, estratti di *Ruscus* ed i flavonoidi del *Citrus*. La metanalisi su 10 pubblicazioni con oltre 1.000 pazienti ha fruttato i seguenti risultati:

- tutti e tre i farmaci danno risultati superiori a quelli del placebo;
- i flavonoidi del *Citrus* danno risultati migliori rispetto agli altri due;
- oxerutina e *Ruscus* si equivalgono.

Lo studio conclude che i flavonoidi del *Citrus* sono da considerare come la prima opzione nel trattamento dei sintomi dell'insufficienza venosa.

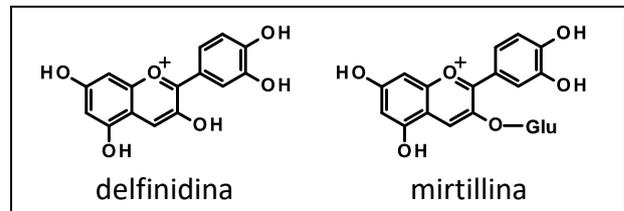
[Allaert, *Int. Angiol.* 2012]

## Gli antocianosidi del Mirtillo

Pianta madre: *Vaccinium myrtillus*, Ericaceae; mirtillo nero. Piccolo cespuglio dei boschi alpini o di pianura nei climi nordici, che non va confuso con altri mirtilli molto meno ricchi di principi attivi.

Droga: la droga è costituita dai frutti; è da segnalare che la Farmacopea Europea riporta una monografia per i frutti essiccati ed una distinta per i frutti freschi (congelati).

Principio attivo: miscele di glicosidi di antociani, tra cui prevale la *mirtillina*, un glucoside della *delfinidina*.



### Farmacologia

Gli estratti arricchiti di mirtillo nero:

- hanno notevoli proprietà antiossidanti;
- stabilizzano le fibre di collagene e ne promuovono la biosintesi;
- diminuiscono la permeabilità capillare;
- riducono la produzione di mediatori pro-infiammatori.

[Anonimo, *Altern. Med. Rev.* 2001]

Inoltre gli antociani vengono assorbiti direttamente come glicosidi per *trasporto attivo*, il che comporta una biodisponibilità superiore a quella degli altri flavonoidi.

[Matsumoto, *J. Agric. Food Chem.* 2001]

### Clinica

Nonostante l'ampio uso non sono stati pubblicati studi clinici sull'efficacia del mirtillo nero nell'insufficienza venosa. Esiste tuttavia qualche studio che ne dimostra l'attività antiinfiammatoria e la riduzione dello stato infiammatorio generale, tanto in individui sani quanto in soggetti con problemi endoteliali o sindrome metabolica.

[Dohadwala, *Am. J. Clin. Nutr.* 2011]

[Kolehmainen, *Mol. Nutr. Food Res.* 2012]

[Kuntz, *Br. J. Nutr.* 2014]

La posologia usuale corrisponde a 100 ÷ 150 mg di antocianosidi al giorno.

### Preparati

La Farmacopea Ufficiale Italiana prevede un estratto secco di *Vaccinium myrtillus* arricchito al 23 ÷ 26 % in antocianosidi, mentre la Ph. Eur. riporta la monografia dell'estratto secco al 32,4 ÷ 39,6 %. Tra i prodotti pronti possiamo ricordare:

- **Mirtilene forte** – Capsule
  - Mirtillo nero estratto secco idroalcolico al 25% di antocianidine: mg 177;
  - circa 45 mg di antociani per capsula;
  - medicinale con obbligo di ricetta.
- **Tegens** - Capsule
  - Mirtillo nero estratto secco idroalcolico al 36% di antocianidine: mg 160;
  - circa 60 mg di antociani;
  - medicinale da banco (OTC).

Il mirtillo nero è anche un alimento e si trova sul mercato come tale. La posologia richiesta può quindi essere raggiunta anche in altro modo:

- **Frutto fresco** – come tale o congelato:
  - il frutto fresco contiene circa l'1% di antociani (almeno 0,3% per la Ph.Eur.), accanto al 2% di tannini;
  - la posologia ideale si raggiunge quindi con 10 ÷ 15 g di mirtilli freschi al giorno.

- attenzione alle sofisticazioni: sono in commercio mirtilli neri di grandi dimensioni che però appartengono ad una specie diversa, povera in antociani.
- **Frutto secco** – in infuso:
  - il frutto essiccato contiene circa il 5% di antociani (almeno l'1,0% per la Ph.Eur);
  - la posologia ideale si raggiunge quindi con 2 o 3 g di mirtilli essiccati di buona qualità al giorno.
- **Tintura 1:10** :
  - la posologia ideale si raggiunge quindi con 20 o 30 ml di tintura;
  - attenzione all'apporto di alcool.