

La malattia venosa cronica. Vecchio e rinnovato campo di applicazione per i bioflavonoidi

G.B. AGUS

Ordinario F.R. di Chirurgia Vascolare e Angiologia

Università degli Studi di Milano

Presidente d'Onore del Collegio Italiano di Flebologia (CIF)

Presidente del Comitato di Bioetica (AIUC)

Conflitti di interesse: nessuno

FLEBOLOGIA

IMPATTO SOCIO-SANITARIO e SOCIO-ECONOMICO

MALATTIA VENOSA CRONICA

- **ITALIA** 4° posto tra le malattie croniche in medicina di famiglia (MMG 2004)
- **USA** 7[^] malattia cronica trattata da GP (Registro Sanitario)



Il costo per le varie forme di malattia venosa cronica (MVC) è stimato nell' UE in 600-900 milioni € , rappresentando l'1-2% del budget totale per cure sanitarie, mentre negli USA è quotato in 2.5 miliardi € (US\$ 3 miliardi).

ENE VARICOSE

«Il termine è stato largamente usato per tanto tempo ed è diventato ormai un termine d'uso comune.

Sfortunatamente,

attira l'attenzione **su una** delle caratteristiche meno importanti di un gruppo vasto di malattie che interessano l'intero sistema venoso...



I sintomi di insufficienza venosa sono causati da collasso delle pompe venose dell'arto inferiore... espresso dall' **EDEMA**»

[George Fegan, 1977]

MALATTIA VENOSA CRONICA (MVC)

Nuovi concetti classificativi (CEAP)

- **Disturbo** (*disorder*) > Nutraceutici ?
- **Malattia** (*disease*) > Farmaci ?

Elevata prevalenza

Bassa mortalità (ma alta, se acuta)

Evoluzione clinica verso complicanze

Componente estetica non irrilevante

20 ANNI di CEAP

Nel Febbraio 1994 una commissione internazionale, si è dedicata alle problematiche dell'insufficienza venosa in occasione di un meeting organizzato dalla Straub Foundation in **Maui-Hawaii, USA**.



CLASSIFICAZIONE INTERNAZIONALE della MVC (1994)

CEAP > Clinica-Etiologica-Anatomica-fisioPatologica

C = segni clinici (C 0 > 6 ; a, asintomatico / s, sintomatico)

Classe 0: assenza di segni clinici visibili o palpabili di malattia venosa

Classe 1: presenza di teleangiectasie o vene reticolari



Classe 2: presenza di vene varicose

Classe 3: presenza di edema

Classe 4: turbe trofiche di origine venosa:

a, pigmentazione e/o eczema

b, lipodermatosclerosi e/o atrofia bianca



Classe 5: come classe 4 con ulcere cicatrizzate

Classe 6: come classe 4 con ulcere in fase attiva



RISCHIO di COMPLICANZE della MVC



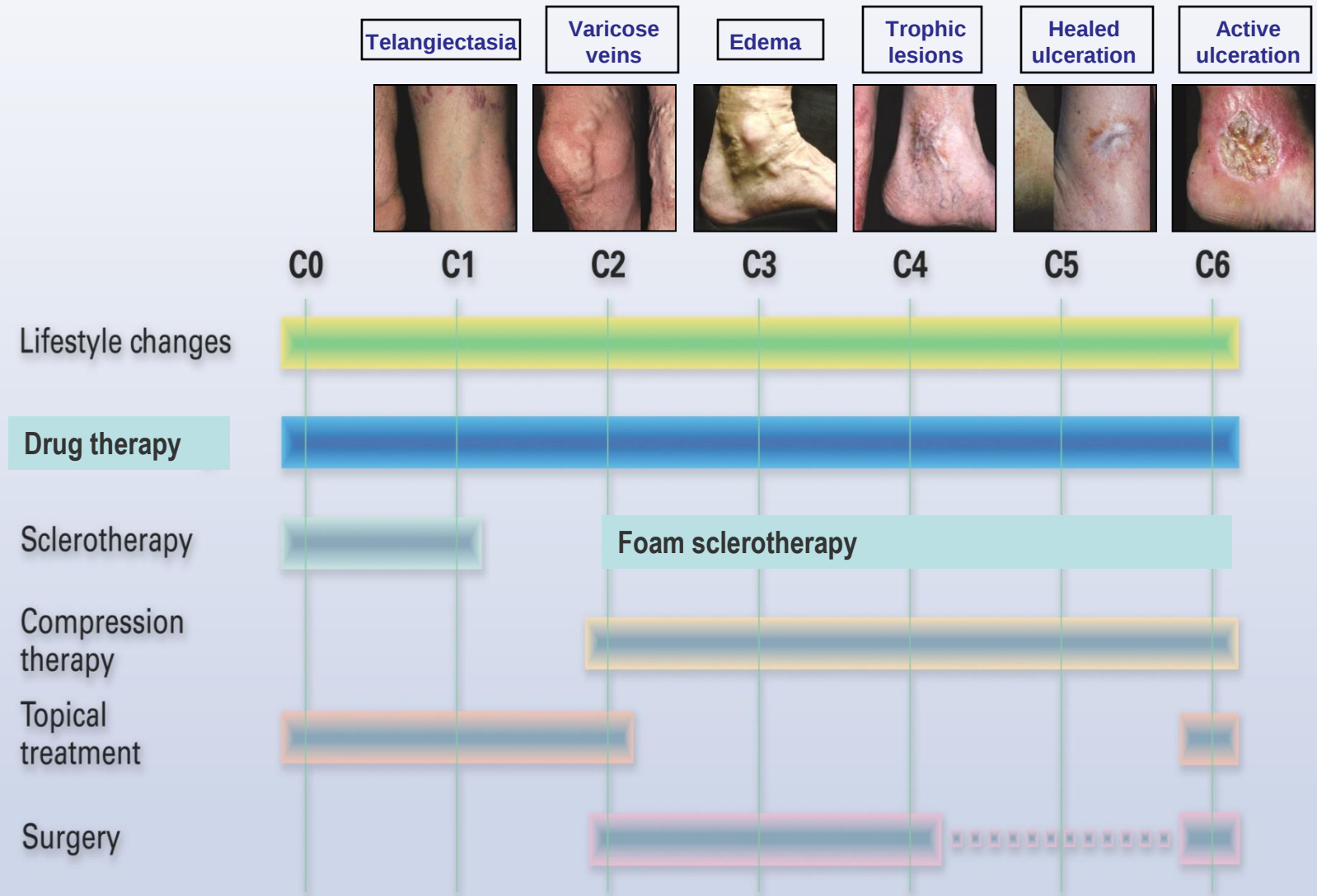
**TROMBOSI VENOSE PROFONDE
e SUPERFICIALI = RISCHIO TEV**

1. TROMBOEMBOLISMO VENOSO

2. ULCERE FLEBOSTATICHE

3. VARICORRAGIA

MVC e SCelte TERAPEUTICHE sec. CEAP



La farmacoterapia della MVC

Contributi vecchi e nuovi

**Mascherpa P. Farmaci del sistema venoso.
Gazzetta Sanitaria 1939; 18: 3-5.**

Farmaci flebotonici anni '80

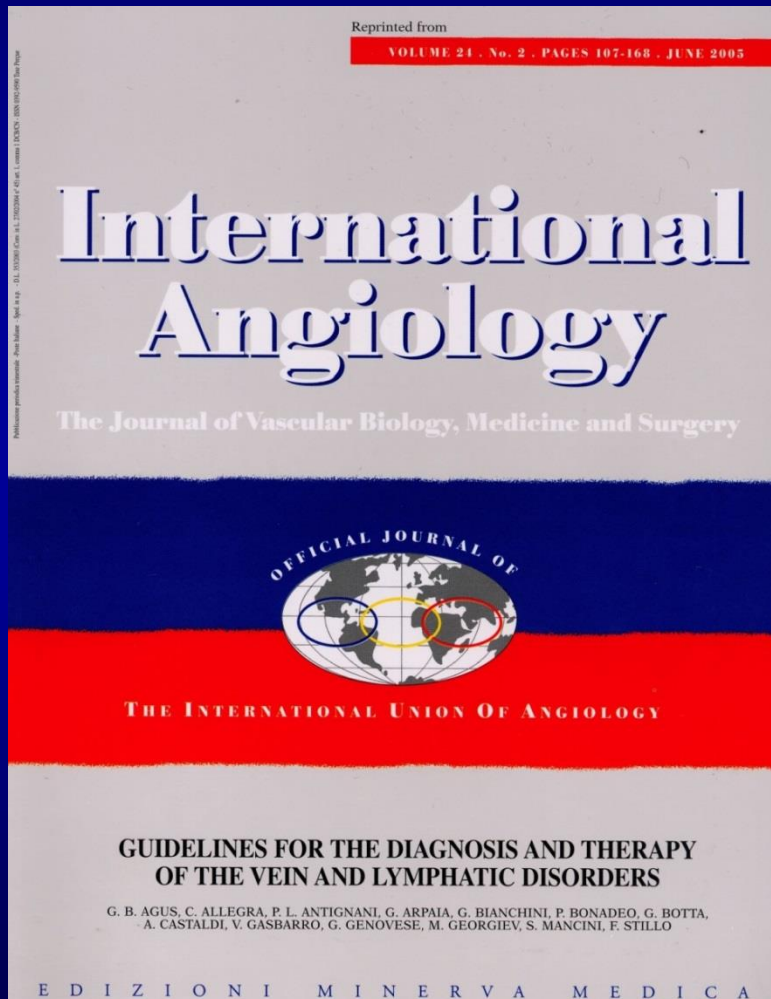
La regolazione del tono venoso, ovvero la tensione parietale attivata dalla muscolatura liscia della tonaca media, è un importante aspetto dell'adattamento del volume e funziona in concerto con il tono arterioso. Sono significative l'azione del sistema simpatico e le condizioni termiche.

[Rush Nj, Shepherd JT, Vanhoutte PM The effect of cooling and adrenergic neurotransmission in canine cutaneous veins. J Physiol 1981; 311: 57-65.

Vanhoutte PM Control of venous function. Int Angiol 1984; 3, Suppl 1: 40-46]

Linee Guida flebologiche

Collegio Italiano di Flebologia-CIF 2000-2013



La farmacoterapia della MVC si è sviluppata negli ultimi 50 anni.

Sino ad allora poteva apparire sorprendente che non esistessero apporti clinici o sperimentali che perseguissero l'intento di studiare i problemi del tono e della contrattilità delle vene nonché della pressione venosa in rapporto coi problemi terapeutici.

I **farmaci** del sistema venoso furono dapprima chiamati **flebotonici** in relazione al più ipotizzato meccanismo d'azione sul tono venoso e impiegati per il trattamento sintomatico e di conforto al paziente.

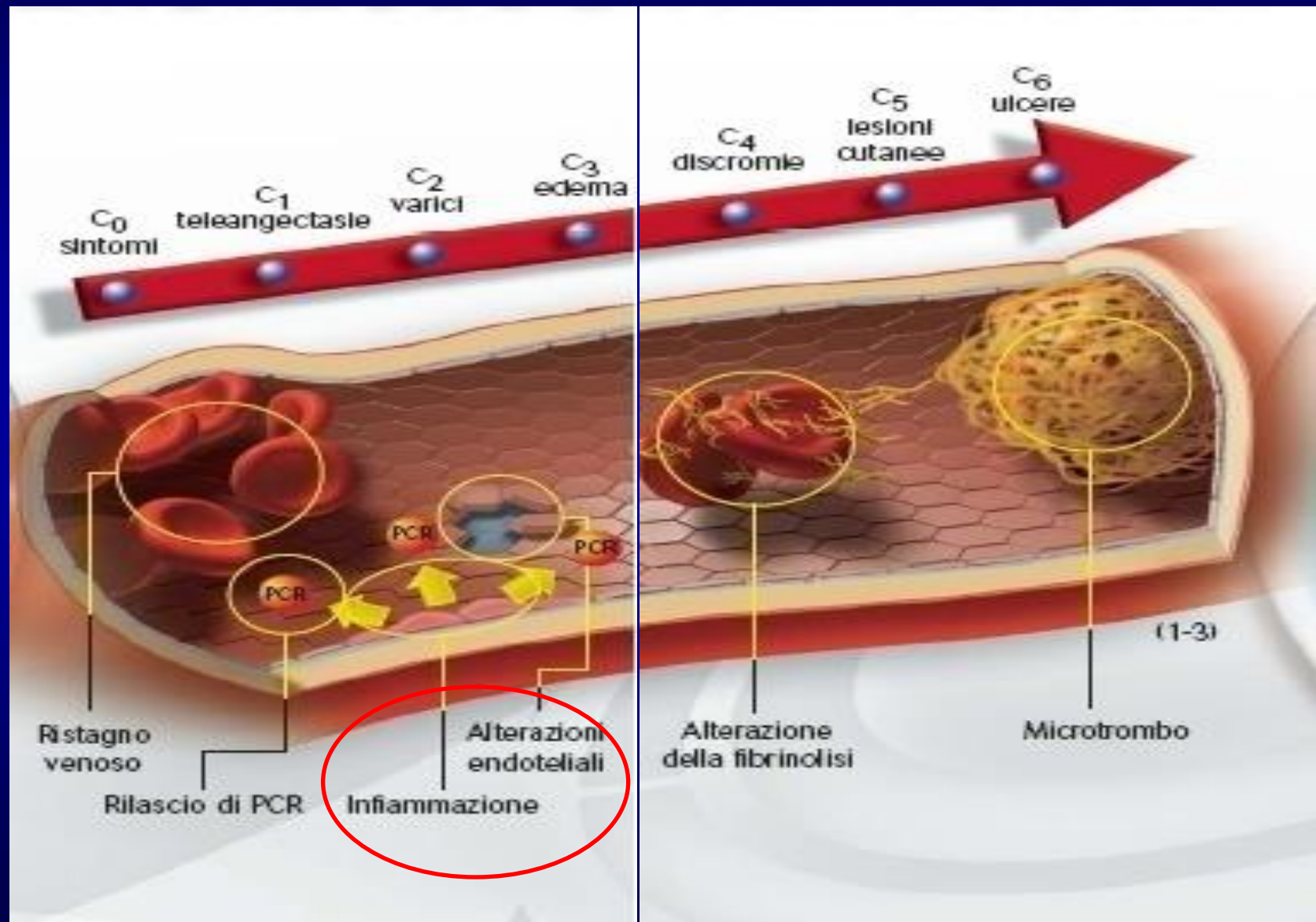
I **farmaci flebotropi**, nella più moderna accezione, viceversa comprendono molteplici potenziali target d'azione.

Linee Guida flebologiche CIF 2000-2013

Processi fisiopatologici venosi influenzati dalla farmacoterapia

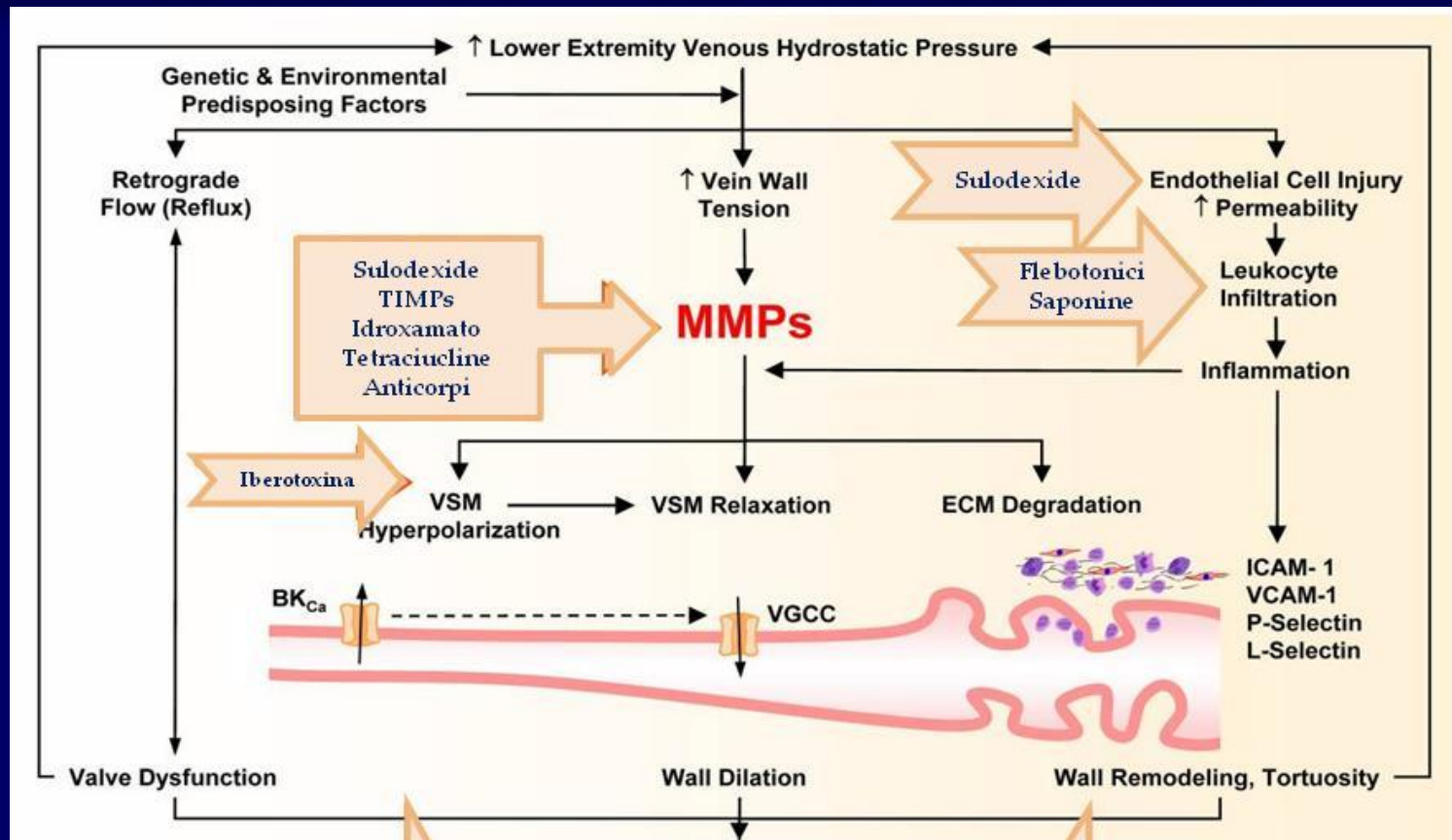
- Ridotto tono venoso
- Emoconcentrazione
- Depressione del reflusso venoarteriolare
- Disturbo della vasomozione
- Aumento della permeabilità capillare
- Edema
- Cuffia di fibrina pericapillare
- Ridotta fibrinolisi
- Aumento del plasminogeno plasmatico
- Alterazioni della reologia leucocitaria ed eritrocitaria
- Attivazione leucocitaria
- Microtrombosi capillare
- Stasi del microcircolo
- Ridotto drenaggio linfatico

Dai farmaci flebotonici ai flebotropi nella MVC



MALATTIA VENOSA CRONICA (MVC) - Clinica CEAP

SCHEMA FISIOPATOLOGICO AGGIORNATO



Malattia Venosa Cronica

Insufficienza Venosa Cronica

C0

C1

C2

C3

C4A

C4B

C5

C6

No Clinical Signs
of Venous Disease

Telangiectasias
and
Reticular Veins

Varicose Veins

Edema

Pigmentation
or
Eczema

Atrophie Blanche
or
LOS

Healed
Venous Ulcer

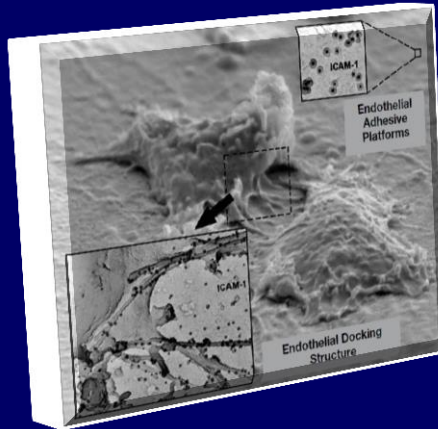
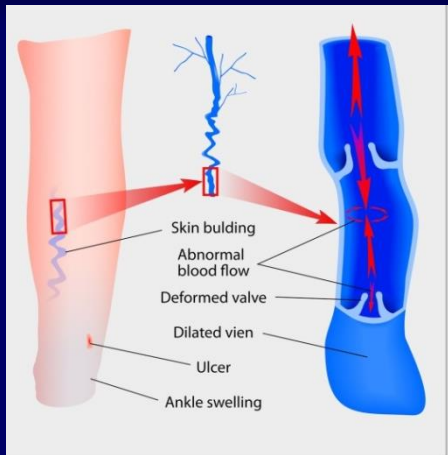
Active
Venous Ulcer

Curr Drug Targets 2013; 14: 287-324

Int Angiol 2014; 33, n 3

MALATTIA VENOSA CRONICA (MVC)

NUOVI TARGET TERAPEUTICI



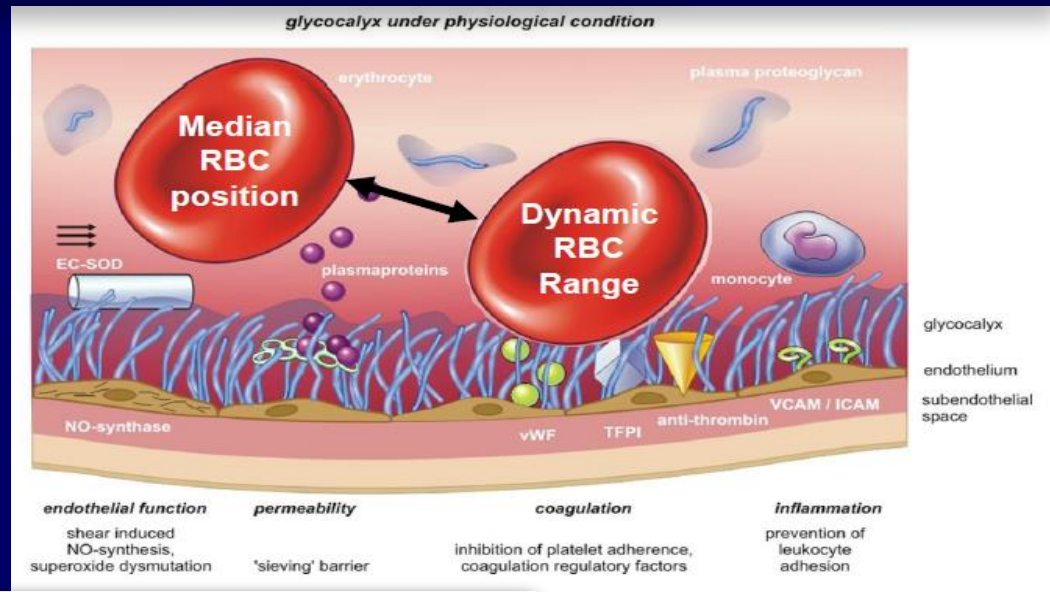
IPERTENSIONE VENOSA

INFIAMMAZIONE ENDOTELIALE

ATTIVAZIONE PROTROMBOTICA

MALATTIA VENOSA CRONICA (MVC)

TERAPIA MEDICA: TARGET INFIAMMAZIONE



Necessità di farmaci flebotropi

Vasoattivi con proprietà antitrombotiche e profibrinolitiche.

Protezione fisiologica antinfiammatoria dell'endotelio vascolare, nella genesi e nella progressione della MVC.

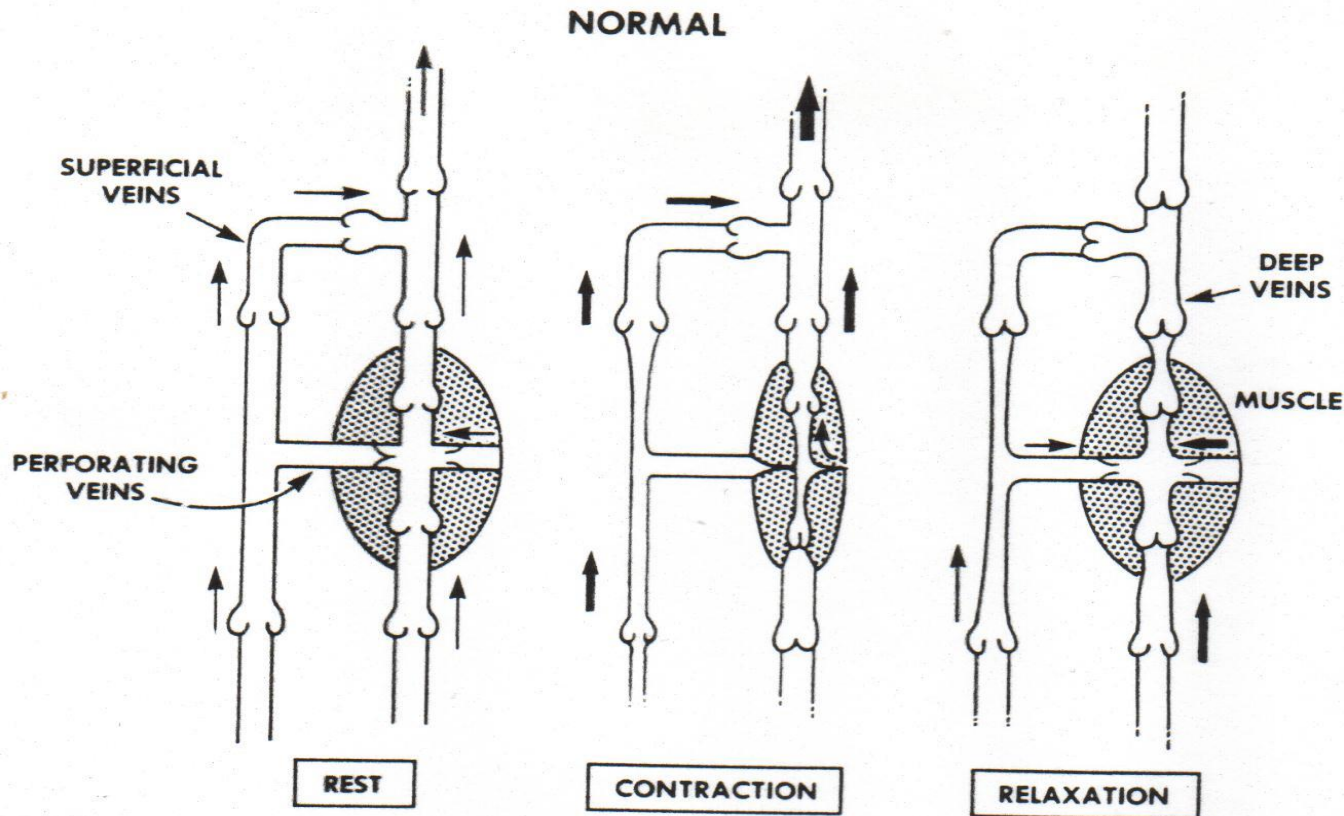
Agus GB et al. LG CIF 2013.

Acta Phlebol 14 - Suppl. 1 al No. 2 - Agosto 2013

Adesione e migrazione dei leucociti



FUNZIONE e EMODINAMICA dei MUSCOLI del POLPACCIO



Dynamics of venous blood flow in a normal limb. From Sumner DS: Venous dynamics—varicosities. Clin Obstet Gynecol 24:743-760, 1981

Il sistema venoso, contrariamente a quello arterioso, è caratterizzato da una valenza emodinamica della rete venosa prevalente su quella del singolo vaso.

Di fatto, i sistemi venosi superficiale, profondo e delle perforanti si comportano come tre sistemi idraulici in equilibrio tra essi.

TRATTAMENTO FARMACOLOGICO delle ULCERE VENOSE

David Negus

Le ulcere delle gambe

Butterworth-Heinemann Ltd, Oxford 1991

(Edi-Ermes, Milano 1992)

Cap. 9 “Farmaci attivi sul sistema venoso”

“Tenete d’occhio questo spazio”

(pronti ad essere disponibili a provare i farmaci in un campo così difficile come quello delle ulcere venose)

TRATTAMENTO FARMACOLOGICO della MVC (The Alexander House Group, 1992)

Phlebology (1992) 7:48-58
© 1992 The Venous Forum of the Royal Society
of Medicine and Societas Phlebologica Scandinavica

PHLEBOLOGY

Consensus Statement

Consensus Paper on Venous Leg Ulcers

The Alexander House Group

Participants

H. K. Bredt, Frankfurt am Main, Germany
N. L. Browse, London, UK
P. D. Coleridge Smith, London, UK
A. Cornu-Thénard, Paris, France
J. A. Dormandy, London, UK
U. K. Franzek, Zurich, Switzerland
A. Fronek, San Diego, USA
M. Hume, Boston, USA
J. P. Kulper, Nijmegen, The Netherlands
C. C. Michel, London, UK

L. Norgren, Lund, Sweden
H. Parts, Vienna, Austria
C. V. Ruckley, Edinburgh, UK
G. W. Schmid-Schönbein, San Diego, USA
U. Schultz-Ehrenburg, Bochum, Germany
J. H. Scurr, London, UK
J. P. van der Stricht, Brussels, Belgium
W. Vanscheidt, Freiburg im Breisgau, Germany
J. L. Villavicencio, Bethesda, USA
L. K. Widmer, Basel, Switzerland

Introduction

No justification is needed for a group of specialists trying to summarize current knowledge about the pathophysiology, investigation and management of venous leg ulcers. It is a very common and still largely neglected condition where ignorance is sometimes matched by dogmatic opinions. This paper is the outcome of the deliberations of 20 – specialists in various aspects of venous ulcer disease from the United States and several European countries. The Alexander House Group met initially in May 1990 and again in October 1991 to identify those aspects of venous ulceration where consensus exists between leading experts from Europe and the United States. The participants in these meetings have tried to confine their statements to those areas where there is widespread agreement but, at the same time, they have sought to identify areas where much further research is required. Statements made in this document are supported by an extensive bibliography.

Correspondence and offprint requests to: Dr E. Druckrey, Leitung
SGE Vasotheapeutika, Hoechst AG, D-6230 Frankfurt am Main,
Postfach 80 03 20, Germany.

The Alexander House Group freely recognizes the outstanding contributions of the pioneers in the field of phlebology and acknowledges that many of the conclusions presented here are superimposed on the correct (although sometimes empirical) conclusions of their predecessors. Much of the early research has been summarized in a number of classic textbooks [1-4], and the recent publication of further excellent monographs bears eloquent testimony to the continuing renaissance of scientific research into the pathology, diagnosis and treatment of venous leg ulceration [5,6].

This is a consensus paper, which represents the opinion of the vast majority, if not all the participants. Unanimity was not necessarily reached concerning all the opinions and recommendations contained in this paper, but the Alexander House Group hopes that this synthesis will provide a useful discussion document which can form the basis for further investigation of the specific problems.

Epidemiology of Venous Leg Ulceration

Chronic ulceration of the leg is a common problem in clinical practice and although leg ulcers may have a wide

TRATTAMENTO della MVC: ALGORITMO CLINICO



1. FARMACOTERAPIA*

2. COMPRESSIONE**

3. SCLEROTERAPIA

4. CHIRURGIA

*** Termalismo (riabilitazione)**

**** Correzione delle disfunzioni di pompa plantare e muscolare**

FARMACOTERAPIA

QUALE PRESCRIZIONE ?



Flebotropi

Targets terapeutici nella MVC

SINTOMI e SEGNI

EVOLUZIONE della MALATTIA

RISCHIO TROMBOTICO

GAGs

EBPM

FARMACI FLEBOTROPI

- I **farmaci** utilizzati sono prodotti di origine naturale, seminaturale e prodotti sintetici, taluni con più principi attivi associati razionalmente per migliorarne l'efficacia, sottoposti a trial clinici secondo normative vigenti (ITALIA e UE).
- La maggior parte di questi prodotti appartiene alla famiglia dei **bioflavonoidi** e dei **lattoni**.
- Il razionale si basa sulla correzione dell'**emodinamica microcircolatoria** del reflusso venoso, dell'**infiammazione** di parete, dell'**impalcatura in cui i vasi sono contenuti**.

FARMACOTERAPIA della MVC

(Classificazione ATC)

C05	Vasoprotettori
C05BA	Antivaricosi topici
C05C	Capillaroprotettori
M02AA	FANS topici

B0 1AB/X	Antitrombotici
(fibrinolitici/profibrinolitici come il sulodexide)	

FARMACOTERAPIA della MVC

(ATC C05 Vasoprotettori)

- **BIOFLAVONOIDI**

diosmina

esperidina

rutine

cumarina

escina

antocianosidi

ruscus aculeatus

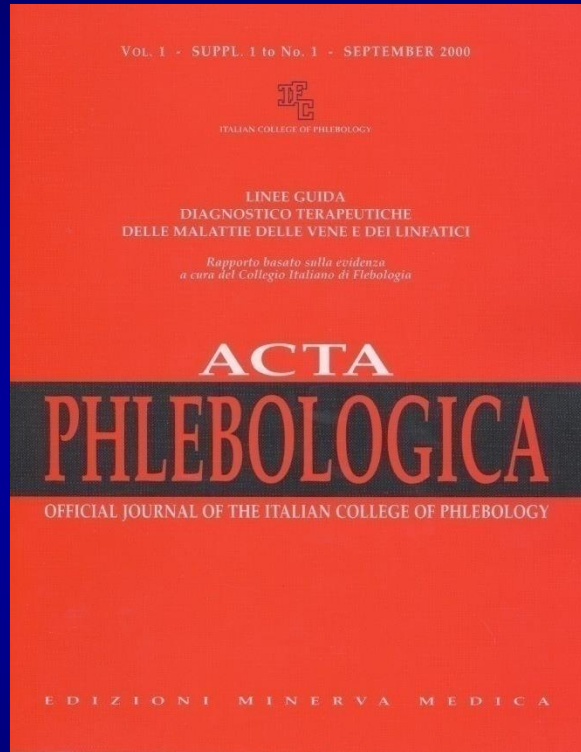
.....

- **LATTONI**

centella asiatica

.....

FARMACOTERAPIA della MVC (LG CIF in ACTA PHLEBOLOGICA 2000-2003-2005)



Raccomandazione:

Sono numerose le evidenze per una strategia terapeutica di scelta con farmaci flebotropi nell'IVC quando la chirurgia non sia indicata, non sia possibile o possa essere coadiuvata dalla farmacoterapia. L'uso dei farmaci flebotropi trova la sua indicazione clinica sui sintomi soggettivi e funzionali dell'IVC (stancabilità, crampi notturni, gambe irrequiete, pesantezza, tensione) e sull'edema. **Grado A.**

FARMACOTERAPIA della MVC (CVD) (New England Journal of Medicine 2006)

"Early treatment aimed at preventing venous hypertension, reflux, and inflammation could alleviate symptoms of chronic venous disease and reduce the risk of ulcers... Treatment to inhibit inflammation may offer the greatest opportunity to prevent disease-related complications.

Currently available drugs can attenuate various elements of the inflammatory cascade, particularly the leukocyte/endothelium interactions that are important in many aspects of the disease..."

[Mechanisms of disease. CHRONIC VENOUS DISEASE.

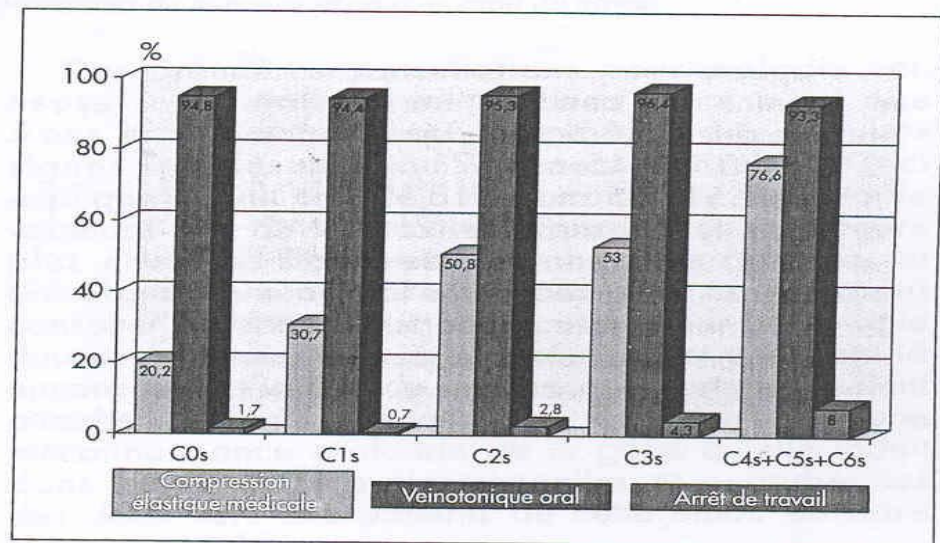
Bergan JJ, Schmid-Schönbein GW, Coleridge-Smith PD, Nicolaides AN, Boisseau MR, Eklof B
NEJM 2006;355: 488-98]

FARMACOTERAPIA della MVC (Phlébologie 2007)

PREMIÈRE PRISE en CHARGE d'une MALADIE VEINEUSE en MÉDECINE GÉNÉRALE (ÉTUDE PRIVILÈGE)

PATIENTS' FIRST CONSULTATION for VENOUS DISEASE
by GENERAL PRACTITIONERS

F.A. ALLAERT¹, F. VIN², M. CAZAUBON², O. REVEILLAUD³, L. IONESCU⁴



Graphique 5. – Prise en charge en fonction de la classe CEAP chez les patients symptomatiques

Fiore e foglia



Principio attivo Fitocomplesso

Sommità fiorita



Rizoma



Seme e corteccia

Bacca



PRODOTTI ERBORISTICI e INTEGRATORI

Senza sottovalutare rischi di eventi avversi

[Ernst E. Harmless herbs? A review of recent literature. Am J Med 1998; 104: 170-8]

- Standardizzazione delle preparazioni
- Componenti attivi
- Parti della pianta utilizzata
- Procedure di preparazione
- Contaminanti
- Variabilità secondaria alla raccolta
- Adulterazione
- Risposta biologica nell'uomo
- Reazioni avverse

Herbal healing ?

Herbal roulette !

Contamination !

Harmless herbs ?

La farmacoterapia della MVC

Contributi nuovi

Un nutraceutico a base di diosmina, troxerutina, esperidina, escina, cumarina e L-carnitina, appare particolarmente ben posizionato per la MVC.

Aggiungendosi l'azione antiossidante della L-carnitina soprattutto nei confronti di cellule ad alto metabolismo, come quelle muscolari.

L'effetto miotonico di questa migliora la spinta anti-gravità della pompa muscolare (*vis a tergo*).

Take home messages

- L'**incidenza** della patologia venosa è sottostimata, ma costosa e foriera di **complicanze** anche mortali.
- La **gestione** del “paziente venoso cronico” specie ai primi sintomi spetta in prima istanza al medico di famiglia (MMG) in collaborazione con lo specialista e i farmacisti.
- La **diagnosi** di MVC è essenzialmente **anamnestico-clinica**.
- La **diagnosi strumentale** più sofisticata dovrebbe essere riservata ai quadri clinici più complessi o pre-operatoria.
- La **terapia** è solo in parte chirurgica.
- La **terapia** è primariamente comportamentale (stili di vita), **farmacologica (nutraceutici ben studiati) e compressiva**.

CONCLUSIONI

- At the moment is a mix of good and bad products and good and bad informations.
 - Specific journal and meeting should define clinical aspects for each supplements.
- The clinical view is the key.
- Supplement can only be effectively used by professional with a strong clinical background.
- The evidence for supplements activity should have specific rules.

