

Studio multicentrico su un preparato topico ad azione linfodrenante nel trattamento dell'ulcera flebostatica degli arti inferiori

S. CHIUMMARIELLO¹, F. DE GADO, C. MONARCA, M. RUGGIERO,
B. CARLESIMO, N. SCUDERI, C. ALFANO¹

RIASSUNTO: Studio multicentrico su un preparato topico ad azione linfodrenante nel trattamento dell'ulcera flebostatica degli arti inferiori.

S. CHIUMMARIELLO, F. DE GADO, C. MONARCA, M. RUGGIERO,
B. CARLESIMO, N. SCUDERI, C. ALFANO

Le ulcere flebostatiche degli arti inferiori rappresentano una tipica complicanza dell'insufficienza venosa cronica e il loro trattamento è tuttora controverso. Infatti le comuni terapie non sono ancora standardizzate e non mostrano una totale efficacia.

Tra il 2005 e il 2007 è stato condotto presso il Dipartimento di Chirurgia Plastica e Ricostruttiva della "Sapienza", Università di Roma e presso il Dipartimento di Chirurgia Plastica e Ricostruttiva dell'Università di Perugia, uno studio multicentrico volto a valutare l'efficacia della crema linfodrenante Idrastin® in pazienti affetti da ulcere flebostatiche degli arti inferiori.

Lo studio è stato condotto su 80 pazienti, suddivisi in 2 gruppi omogenei di 40 pazienti: il gruppo A è stato trattato unicamente con terapia elastocompressiva, il gruppo B con terapia elastocompressiva associata all'utilizzo di Idrastin®. L'analisi multicentrica ha preso in considerazione parametri quali il dolore locale, la flogosi perilesionale, la comparsa di tessuto di granulazione, il trofismo dei tessuti perilesionali e il tempo di guarigione. I risultati evidenziati nel gruppo B sono: riduzione del dolore locale fino alla scomparsa in 72 ore; decremento dell'infiammazione con scomparsa in una settimana; crescita di tessuto di granulazione in una settimana; guarigione della lesione in 4 settimane.

Questi risultati confermano la significatività statistica delle variabili prese in considerazione. Riteniamo che, relativamente ai composti contenuti nell'Idrastin®, i fitoestratti di luppolo e di edera hanno contribuito all'effetto analgesico; i fitoestratti di Aesculus hippocastanum, di Vitis vinifera e di Ruscus aculeatus hanno mostrato attività antiflogistica; l'allantoina, la Centella asiatica l'acido ialuronico hanno coadiuvato la guarigione delle ulcere. Idrastin® fornisce un'efficace supporto al trattamento delle ulcere flebostatiche garantendo un processo di guarigione più veloce e più efficace rispetto alle lesioni trattate con la sola elastocompressione.

SUMMARY: Multicentric study on topical compound with lymphdraining action in the treatment of the phlebostatic ulcer of the inferior limbs.

S. CHIUMMARIELLO, F. DE GADO, C. MONARCA, M. RUGGIERO,
B. CARLESIMO, N. SCUDERI, C. ALFANO

Phlebostatic sore of the lower limbs is a typical chronic venous insufficiency complication and is still a widely controversial issue in its treatment. The common therapies, in fact, are not yet standardized and they not show complete efficacy.

Since 2005 to 2007 a multicentric clinical trial was conducted at the Plastic and Reconstructive Surgery of "Sapienza" University of Rome and at the Plastic and Reconstructive Surgery Department, University of Perugia, in order to evaluate the efficacy of the Idrastin® lymphdraining cream in patients with phlebostatic sores of the lower limbs.

This study enrolled on 80 patients, split on 2 homogeneous groups of 40 patients: group A was treated by only elastocompressive therapy, group B by elastocompressive therapy and Idrastin®. Multicentric analysis has considered the following parameters: local pain, perilesional flogosis, granulation tissue, perilesional tissue tropism healing time.

In the group B results highlighted: reduction of the local pain, stopped in 72 hours; flogosis decrease disappeared in one week; tissue granulation growth in one week; lesion healing in 4 weeks. These results pointed out statistically significance of the variables considered.

In our opinion Idrastin® compounds as phytoessence of hop and Hedera helix, had contributed to analgesia; Aesculus hippocastanum, and Vitis vinifera and Ruscus aculeatus phytoessence showed anti-flogistic action; allantoina and Centella asiatica and jaluronic acid aided to sore healing.

Idrastin® give an effective support to the treatment of the phlebostatic sores warrants a faster and more effective healing process, than to the wounds treated by only the elastocompressive therapy.

KEY WORDS: Ulcera flebostatica - Insufficienza venosa cronica - Arti inferiori - *Vitis vinifera* - *Ruscus aculeatus* - Acido ialuronico.
Phlebostatic ulcer - Chronic venous insufficiency - Lower limbs - *Vitis vinifera* - *Ruscus aculeatus* - Jaluronic acid.

"Sapienza" Università di Roma
Cattedra di Chirurgia Plastica e Ricostruttiva

¹ Università degli Studi di Perugia
Cattedra di Chirurgia Plastica e Ricostruttiva

© Copyright 2009, CIC Edizioni Internazionali, Roma

Introduzione

L'insufficienza venosa cronica (CVI) è una patologia di comune riscontro (1) associata non soltanto alla comparsa di modificazioni morfo-funzionali del circolo venoso profondo ma anche del microcircolo. Inoltre è stato rilevato, mediante laser Doppler, che in corso di CVI il flusso sanguigno a livello dell'arto inferiore e il letto capillare risultano gravemente compromessi anche a riposo (2, 3).

Le tipiche complicanze delle CVI sono rappresentate dalle ulcere flebostatiche degli arti inferiori il cui trattamento risulta tuttora controverso. Infatti nella maggior parte dei casi le comuni terapie non sono ancora standardizzate e non hanno mostrato una totale efficacia (4, 5).

In letteratura, le ulcere venose trattate mediante terapia chirurgica o in maniera conservativa hanno un'incidenza compresa tra il 5% e il 31% (6).

L'obiettivo dello studio consiste nella valutazione prospettica della guarigione e delle modificazioni dei tessuti perilesionali in due gruppi di pazienti affetti da "ulcus cruris" e trattati rispettivamente con la sola elastocompressione (gruppo A) e con l'associazione di Idrastin® ed elastocompressione (gruppo B).

Pazienti e metodi

Lo studio è stato condotto dal Dipartimento di Chirurgia Plastica e Ricostruttiva della "Sapienza" Università di Roma e dal Dipartimento di Chirurgia Plastica e Ricostruttiva dell'Università di Perugia a partire dal dicembre 2005 fino al dicembre 2007; successivamente i pazienti sono stati seguiti per almeno 6 mesi.

Nel nostro studio sono stati inclusi 80 pazienti affetti da ulcere flebostatiche degli arti inferiori che sono stati poi suddivisi in maniera randomizzata in due gruppi, il gruppo A è stato trattato con soli bendaggi elastocompressivi, mentre il gruppo B con bendaggi elastocompressivi associati alla crema linfodrenante Idrastin®.

Per ridurre potenziali *bias* tutti i soggetti sono stati trattati dallo stesso chirurgo, che ha effettuato nei due gruppi un *debridement* della lesione seguito nel gruppo A dall'elastocompressione per 3 giorni e nel gruppo B da apposizione di Idrastin® sull'ulcera e sui tessuti perilesionali e dal bendaggio elastocompressivo sempre per 3 giorni. I pazienti reclutati avevano aderito volontariamente allo studio proposto, avevano dimostrato di essere in grado di conformarsi con il trattamento e di fornire un valido consenso.

È stato necessario approntare un protocollo terapeutico che prevedeva criteri di inclusione e di esclusione per la selezione dei pazienti oltre a criteri di controllo basati su evidenze oggettive per la valutazione dell'andamento delle lesioni nel tempo. I criteri di inclusione prevedevano che i partecipanti fossero di razza caucasica, con età compresa tra 18 e gli 80 anni. Sono stati inseriti anche pazienti con storia di diabete, ipertensione e trombosi venosa profonda con obiettività clinica di circoli venosi collaterali pervi (varici superficiali). Anche le caratteristiche della lesione quali la localizzazione esclusivamente monolaterale a livello del solo arto inferiore, l'estensione compresa tra i 2 cm² e i 10 cm² e la comparsa di questa entro i 24 mesi precedenti, sono stati utilizzati nella selezione dei pazienti da trattare. Tra i criteri di esclusione, oltre al mancato rispetto dei criteri

di inclusione sopraelencati, si era previsto un indice di Winsor <0,90%, la diagnosi di ulcera correlata a patologie differenti dalla stasi venosa, la presenza in anamnesi di complicanze correlate a trattamenti medici, l'evidenza di condizioni cliniche deteriorate o di precedenti trattamenti con cortisonici. Tutti i pazienti selezionati presentavano una storia clinica indicante una buona compliance al trattamento medico.

I criteri oggettivi utilizzati per la valutazione della lesione nel tempo prevedevano la misura dell'estensione, e la valutazione del letto della ferita (tessuto di granulazione, fibrina, necrosi) e la presenza nel tessuto perilesionale di edema, ipodermite, atrofia bianca. I criteri di controllo prevedevano che i pazienti venissero valutati ogni 3 giorni fino alla guarigione dell'ulcera prendendo in considerazione il dolore nel periodo successivo al trattamento, per l'analisi del quale è stato adottata la *Visual Analogue Scale* (VAS) (6), che prevede che i pazienti redigano un documento relativo all'intensità della sensazione dolorosa e al disagio nella rimozione del bendaggio espressi con una scala graduata da 0 a 10. Sono stati inoltre considerati la presenza di edema ed eritema, la crescita del tessuto di granulazione, il tempo necessario per la cicatrizzazione oltre alle modificazioni del tessuto perilesionale.

Risultati

Le caratteristiche demografiche nei due gruppi erano equamente distribuite con un'età media di 62,1 anni nel gruppo A e di 60,7 del gruppo B; entrambi i gruppi erano composti da 10 maschi e 30 femmine. Patologie quali il diabete e la TVP erano presenti rispettivamente in 4 pazienti, 2 nel gruppo A e 2 nel gruppo B, e in 80 pazienti, 40 nel primo gruppo e 40 nel secondo. Nel gruppo A 18 pazienti erano stati sottoposti a safenectomia (contro 8 del gruppo B). L'esame obiettivo locale prima del trattamento evidenziava piodermite nella totalità dei pazienti nei due gruppi, edema (gruppo A: 34 pazienti; Gruppo B 32), atrofia bianca in 16 del primo gruppo e in 14 del secondo.

In 22 pazienti del gruppo B era presente storia di ulcere recidivanti contro 14 del gruppo A. I risultati del trattamento evidenziano la presenza di edema in 17 pazienti del gruppo A contro i 16 del gruppo B, atrofia bianca in 8 pazienti del primo gruppo contro i 7 del secondo; in 40 pazienti, distribuiti nei due gruppi, era presente flogosi subcutanea. Il dolore è una variabile costante in entrambi i gruppi tuttavia nel gruppo trattato con Idrastin® ed elastocompressione questo tendeva a risolversi in circa 72 ore mentre nei pazienti trattati con il solo *debridement* seguito da elastocompressione questo si manteneva per più di una settimana.

Dai dati da noi raccolti il tempo di guarigione è stato più rapido per i pazienti del gruppo B ed è variato proporzionalmente alle dimensioni della lesione (< 2 cm²; 2,1-5 cm²; 5,1-10 cm²) (Tab. 1 e Fig. 1).

In media nel gruppo B si evidenzia la comparsa di tessuto di granulazione in 9 giorni a confronto del gruppo A in cui la sua comparsa si riscontra in circa 15 giorni.

Nel gruppo A (trattato con terapia elastocompressiva) la valutazione obiettiva del tessuto perilesionale ha

TABELLA 1 - TEMPO DI GUARIGIONE MINIMO, MASSIMO E MEDIO NEI DUE GRUPPI IN RELAZIONE ALLE DIMENSIONI DELLA LESIONE.

Dimensioni lesione	Tempo di guarigione (giorni)		
		Gruppo A	Gruppo B
< 2 cm ²	Min	20	7
	Max	60	22
	Media	28	15
2,1 - 5 cm ²	Min	20	20
	Max	45	35
	Media	35	20
5,1 - 10 cm ²	Min	37	30
	Max	60	45
	Media	45	32

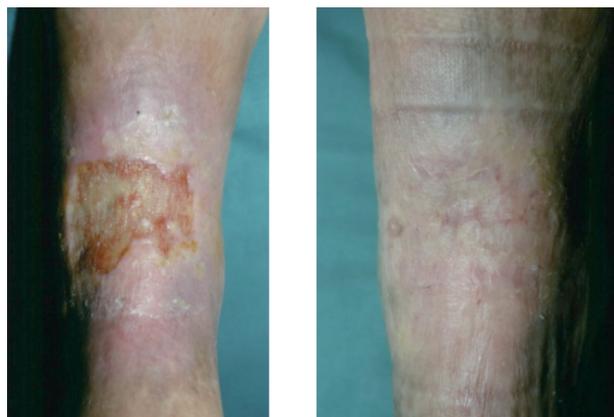


Fig. 3 - Ulcera flebostatica gruppo B: 34 giorni.

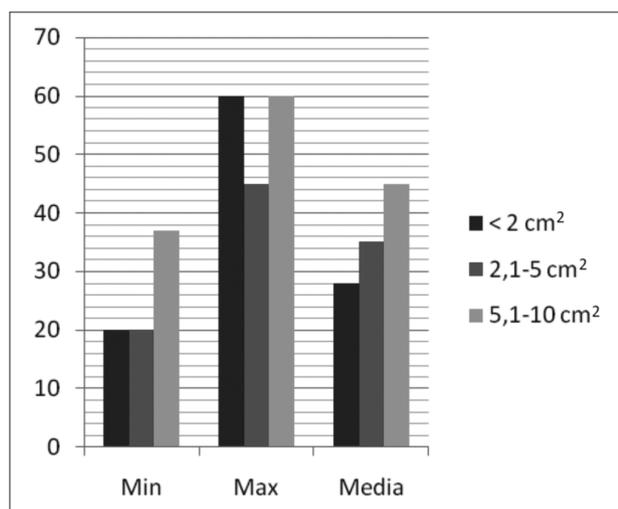


Fig. 1 - Gruppo A: tempo di guarigione minimo, massimo e medio in relazione alle dimensioni della lesione.

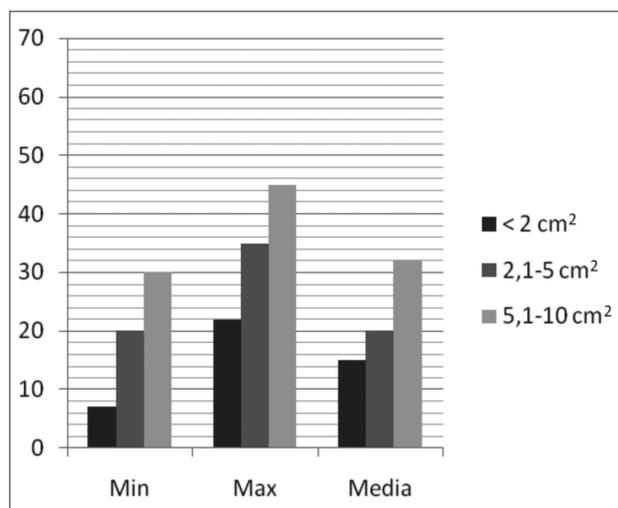


Fig. 2 - Gruppo B: tempo di guarigione minimo, massimo e medio in relazione alle dimensioni della lesione.



Fig. 4 - Ulcera flebostatica gruppo A: 46 giorni.



Fig. 5 - Ulcera flebostatica sopra malleolare esterna gruppo B: 31 giorni.

evidenziato 13 casi con prognosi infausta, caratterizzata dalla persistenza di edema, piodermite e atrofia bianca; 7 pazienti hanno mostrato una moderata riduzione dell'edema, dell'ipodermite e della stessa atrofia bianca. Nel gruppo B (trattato con terapia *elastocompressive* e Idrastin®) la valutazione obiettiva del tessuto perile-

sionale ha evidenziato buoni risultati in 19 casi mostrando assenza di edema, piodermite ed atrofia bianca; risultati non soddisfacenti si sono presentati in un solo caso. Nel gruppo B il test di Wilcoxon per valutare il tessuto perilesionale è risultato statisticamente significativo. Nel gruppo B non è stata riscontrata al follow-up clinico nessuna reazione avversa al farmaco

Discussione e conclusione

Dall'analisi dei dati da noi ottenuti, i principi attivi contenuti nella crema Idrastin® hanno la capacità di migliorare la qualità del letto della ferita, con un notevole effetto sulla neoangiogenesi e sulla comparsa del tessuto di granulazione che si esplica già in prima giornata.

Inoltre, Idrastin® arresta il dolore nel giro di pochi giorni e il processo di guarigione risulta più rapido e trofico.

Dalla valutazione delle condizioni loco-regionali sono risultate caratteristiche differenti del neo-epitelio nei due gruppi presentandosi con cute rosea, liscia ed idratata nel gruppo B, secca e desquamata nel gruppo A.

Responsabili di queste differenze di trofismo vengono ricercati in alcuni principi contenuti nell'Idrastin® come il TTFCA (Total Triterpenic Fraction of *Centella Asiatica*) nella *Centella Asiatica* e l'acido ialuronico probabilmente perché, come dimostrato da studi in vitro, sono in grado di garantire una maggior stimolazione alla deposizione di sostanza fondamentale connettivale, fibronectina e proteoglicani (7-11).

Inoltre il TTFCA, in base a dati ottenuti da 2 differenti studi (12, 13) si è dimostrato in grado di garantire effetti favorevoli sul microcircolo cutaneo incre-

mentando a livello locale i livelli di O₂ e riducendo i livelli di CO₂ con andamento dose-dipendente.

Anche l'allantoina e il PCO_s (*Procyanidolic oligomers*) contenuto negli estratti di *Vitis Vinifera* oltre a possedere proprietà antiessudative e capillarotoniche (14), in base a dati rilevati in letteratura, sembrano garantire un notevole effetto sulla proliferazione cellulare (15-18).

L'approvvigionamento esogeno di tali sostanze sembra quindi avere un ruolo fondamentale sulla stimolazione del tessuto danneggiato, favorendo una rapida riparazione e il mantenimento dell'omeostasi del microcircolo e del neo-periangio (19).

Anche l'analisi del tessuto perilesionale nei due gruppi ha rilevato notevoli differenze mostrando anche qui un significativo miglioramento del trofismo, del colore e dell'idratazione nei pazienti del gruppo B rispetto a quelli del gruppo A, con una buona circolazione e senza flogosi sub-cutanea né atrofia bianca.

Questi risultati possono esser spiegati dalla presenza di fitoestratti di *Aesculus Hippocastanum* e di *Ruscus Aculeatus* (20) che si sono rilevati in grado di ridurre l'edema e la flogosi (5, 19), di fitoestratti di *Equiseto* efficaci nell'incrementare l'elasticità della pelle e l'idratazione; inoltre l'effetto antiedemigeno di questi fitoestratti è benefico per le alterazioni del microcircolo e nella riduzione della lipodermatosclerosi (4).

In conclusione, secondo l'elaborazione delle informazioni fornite dal nostro studio, i *debridement* della lesione associato ad elastocompressione ed applicazione di Idrastin® può ripristinare in un breve lasso di tempo il trofismo dei tessuti, andando a stimolare la sostanza fondamentale connettivale e lo sviluppo del neocollagene (come indicato dalla rapida riduzione del dolore), accelerando la comparsa di tessuto di granulazione e riducendo così il tempo di guarigione.

Bibliografia

1. Callejas JM, Manasanch J, ETIC Group. Epidemiology of chronic venous insufficiency of the lower limbs in the primary care setting. *Int Angiol* 2004;23:154-63.
2. Olivencia JA. Pathophysiology of venous ulcers: surgical implications, review, and update. *Dermatol Surg* 1999;25:880-5.
3. Fagrell B. Microcirculatory disturbances—the final cause for venous leg ulcers. *Vasa* 1982;11:101-3.
4. Negus D. Leg ulcers. A practical Approach to management. *Ann Chir Plast Esthet* 1984;29:4:393 – 395.
5. Tretbar LL. Patologia venosa degli arti inferiori. Principi e pratica. 2000, Antonio Delfino Editore, Roma.
6. Rosato EG. Trattamento chirurgico e trattamento conservativo dell'ulcera flebostatica degli arti inferiori. Risultati a distanza. *Atti del V Congresso Nazionale della Società Italiana di Flebologia Clinica e Sperimentale*. 1988, Monduzzi Editore, Bologna.
7. Tenni R, Zanaboni G, De Agostini MP, Rossi A, Bendotti C, Cetta G. Effect of triterpenoid fraction of *Centella asiatica* on macromolecules of the connective tissue matrix in human skin fibroblast cultures. *Ital J Biochem* 1988;37:69-77.
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 highperfusion microangiopathy. *Angiology* 2001;52:9-13.
9. Wollina, U, Abdel-Naser M.B, 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; 5:3: 169-80
10. Spinella G, Rosato EG. L'insufficienza venosa cronica trattata con *centella asiatica*. 1985;10:4:323 – 326.
11. Martinez-Zapata MJ, Bonfill Cosp X, Moreno RM, Vargas E, Capellà D. Phlebotonics for venous insufficiency *The Cochrane Library* 2008, Issue 4.

12. 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* 2001;52:45-8.
 13. Incandela L, Belcaro G, De Sanctis MT, Cesarone MR, Griffin M, Ippolito E, et al. Total triterpenic fraction of *Centella asiatica* in the treatment of venous hypertension: a clinical, prospective, randomized trial using a combined microcirculatory model. *Angiology* 2001;52:61-7.
 14. Zafirov D, Bredy-Dobrev G, Litchev V, Papasova M. Antiexudative and capillarotonic effects of procyanidines isolated from grape seeds (*V. Vinifera*) *Acta physiol Pharmacol Bulg.* 1990; 16:3: 50-4.
 15. Facino RM, et al. 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.
 16. Tixier JM .evidence by in vivo and in vitro studies that bindings of pycnogenols to elastin affects its rate of degradation by alstases. *Biochem Pharmacol* 1984;33:3933-3939.
 17. Veraart JCJM, Da Amen E, Neumann HAM. Short stretch elastic bandages: effect of time and walking. *Phlebology* 1997;26:19-24.
 18. Robert AM, Robert L, Renard G. Effect of procyanidolic oligomers of *Vitis vinifera* on the biosynthesis and excretion of corneal glycosaminoglycans. *Pathol Biol* 2005;53:411-15.
 19. Bratman S. *Natural Health Bible*. Edited by Steppen Bratman, David Kroll, 1999;270 -272.
 20. Aguilar Peralta GR, Arévalo Gardoqui J, Lmas Macías FJ, Navarro Ceja VH, Mendoza Cisneros SA, Martinez Macias CJ. 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 Ang.* 2007, Dec; 26 (4): 378-84.
-