

*Un metodo innovativo per il*

# **Trattamento conservativo della ragade, della irritazione anale e della malattia emorroidaria.**

*E' possibile modificare la storia clinica della stipsi cronica e della malattia emorroidaria? La combinazione di un regime dietetico specifico, igiene intima e terapia medica di supporto, a base di estratti vegetali, permette di prevenire l'ipertrofizzazione dei cuscinetti emorroidari, attenuare la fase acuta della ME, ridurre la frequenza degli episodi di acuzie, agevola l'eventuale fase postoperatoria.*

## **Massimo Chiaretti**

Dipartimento di Chirurgia Generale, Specialità Chirurgiche e Trapianti d'Organo 'Paride Stefanini', Università di Roma "La Sapienza", Italia

## **Teresa Maria Berlangieri, Giovanna Angela Carru**

Policlinico 'Umberto I', Università di Roma "La Sapienza", Italia

## **Raffaele Masciangelo**

Servizio Statistica Medica, Dipartimento di Medicina Sperimentale, Università di Roma "La Sapienza", Italia

## **Luigi Faticanti Scucchi**

Dipartimento di Scienze Radiologiche, Oncologiche ed Anatomo-Patologiche, Sezione Anatomia Patologica, Università di Roma "La Sapienza"

## **Annalisa Italia Chiaretti**

II Facoltà di Medicina e Chirurgia Università di Roma "La Sapienza", Italia

## **Manila Antonelli**

Dipartimento di Scienze Radiologiche, Oncologiche ed Anatomo-Patologiche, Sezione Anatomia Patologica, Università di Roma "La Sapienza"

## **Abstract**

La colonproctologia tratta disturbi talvolta al limite tra il fisiologico ed il patologico, così frequenti da configurare una problematica di interesse sociale. Il 70-80% della popolazione infatti, riferisce nel corso della vita, almeno un episodio attribuibile alla semplice infiammazione emorroidaria. Tale disturbo ha indubbi riflessi negativi sulla qualità della vita sociale e lavorativa. La patologia emorroidaria

ha un'incidenza stimata di circa il 25% nella popolazione adulta, interessa oltre il 50% degli ultracinquantenni con picco di prevalenza tra i 45 ed i 65 anni. La prevenzione può diventare efficace se il paziente riesce a superare i tabù relativi alla sessualità, alla propria riservatezza intima e quindi a sottoporsi tempestivamente alla visita colonproctologica. Le norme dietetiche atte a contrastare l'insorgenza della stipsi, prevedono una porzione alimentare giornaliera di circa 500 grammi tra frutta e verdura, per assumere la quantità ottimale di fibra vegetale e cellulosa, accompagnata dall'assunzione di almeno 1500cc d'acqua, non gassata, per assicurare l'idratazione delle fibre e prevenire la formazione di gas intestinale. Vanno invece evitati o ridotti i fritti, i grassi, le spezie, l'alcool, il cioccolato e i cibi piccanti che possono avere effetto irritante sulla mucosa anale per la presenza degli alcaloidi della capsicina (8-metil-N-vanillil-6nonenamida o  $C_{18}H_{27}NO_3$ ). Periodi prolungati di diarrea o di stipsi provocano, aggravano o riaccendono i disturbi provocati dalla malattia emorroidaria (ME). La sintomatologia può manifestarsi come una modificazione temporanea dell'alvo, tracce di sangue nelle feci, ematocrazia, dolenzia addominale, prurito anale, ano umido, mucorrea, discomfort al termine della defecazione, senso di peso anale e tenesmo, tutti segni ai quali spesso non è data la giusta importanza. Questi sintomi, invece, possono rappresentare possibili segnali

d'allarme di insorgenza o sviluppo, di una malattia importante o di un tumore. I flavonoidi e la Centella Asiatica sono da poco tempo utilizzati nella pratica clinica colonproctologica. L'associazione di cure igieniche con detergente specifico, l'abolizione dell'impiego della carta igienica, la dieta specifica, in associazione con il supporto terapeutico farmacologico orale e topico, possono far regredire la fase acuta della ME, attenuare il sanguinamento e il dolore, in alcuni casi evitare, o procrastinare l'intervento chirurgico di emorroidectomia. Infatti, nella nostra casistica la percentuale dei casi trattati chirurgicamente (7.28% del totale dei casi osservati presso il nostro ambulatorio) risulta al di sotto del 9%, indicata da altri Autori. I dati mostrano che l'uso della dieta specifica fornisce ai pazienti il corretto apporto calorico, di fibre e cellulosa, volti a dare il benessere psicofisico. L'esperienza clinica indica un effetto favorevole ottenuto dal concorso sinergico di tutti i presidi terapeutici indicati, rispetto al gruppo di controllo.

Nel gruppo con diagnosi di **emorroidi di III e IV grado** risulta che nel trattamento del dolore da infiammazione acuta, prevale Centella, nel sanguinamento e sensazione di peso prevale invece Flavonil, sul tenesmo sono efficaci entrambi.

Nel portatore di **ragade anale**, nel trattamento del dolore sono entrambi efficaci, nel sanguinamento prevale Flavonil.

Per i pazienti affetti da **irritazione anale**, nel trattamento del dolore Centella e Flavonil sono entrambi efficaci, nel sanguinamento, tenesmo e sensazione di peso sembra invece prevalere Flavonil.

Nel gruppo dei pazienti sottoposti ad **emorroidectomia**, quelli trattati con terapia tradizionale ma senza supporto di flavonoidi o Centella Asiatica, mostrano all'esame istologico una scarsa ectasia vascolare ma un avanzato grado di fibrosi, esito di un lungo ed intenso processo flogistico. Invece, i pazienti sottoposti ad intervento chirurgico con supporto di flavonoidi hanno avuto un migliore risultato

rispetto a quelli trattati tradizionalmente, documentato istologicamente dalla riduzione dell'ectasia vascolare.

### **Introduzione**

Ricerche preliminari relative all'impiego di flavonoidi e dieta specifica per il trattamento preventivo e della fase acuta della ME, svoltesi in ambito universitario e riportate in congressi di settore (2,14,15) ed anche dal nostro gruppo, prospettano effetti interessanti, relativamente al calo degli indici di infiammazione (PCR), al miglioramento della qualità di vita e alla maggiore compliance dei pazienti verso questo nuovo approccio terapeutico, nella allettante prospettiva di evitare l'intervento chirurgico. La patologia emorroidaria ha un'incidenza stimata di circa il 25% nella popolazione adulta, interessa oltre il 50% degli ultracinquantenni con picco di prevalenza tra i 45 ed i 65 anni. (1,2,3). I fattori favorevoli sono numerosi ed agiscono in egual misura nei due sessi ma la donna sembra essere più suscettibile all'infiammazione emorroidaria in gravidanza (fino all'80% delle puerpere) e il ciclo mestruale sembra essere un fattore condizionante (3,4).

### **Eziopatogenesi**

L'eziologia di alcune affezioni proctologiche ed in particolare della patologia emorroidaria non è ancora ben definita. Probabilmente, come in molte altre patologie, esiste la corresponsabilità di più fattori: la stipsi, la prolungata stazione eretta, la gravidanza, l'ereditarietà, l'età avanzata, nonché fattori socio-economici e una dieta povera di fibre ed acqua (5,6,7,8,9). Hass ritiene però che nel sesso femminile la patologia si presenti con sintomi molto più severi (4). Inoltre alcuni studi hanno cercato di indagare se l'ipertono dello sfintere anale è condizione primitiva o secondaria alla ME. In pazienti con emorroidi sintomatiche la manometria anorettale documenta una ipertonia sfinteriale basale, rispetto ai controlli, mentre la massima contrazione volontaria non risulta alterata, indicandone la secondarietà (10,11).

La riduzione dell'ipertonia sfinteriale si riscontra in tutte le procedure chirurgiche, ma quella di Longo, risulta statisticamente significativa (10,11).

### **Obiettivi**

Lo studio si prefigge la valutazione degli effetti terapeutici di preparazioni farmaceutiche a base di estratti di flavonoidi e di Centella Asiatica, a confronto tra loro e con un gruppo di controllo, in relazione ai sintomi delle più comuni affezioni di interesse proctologico.

I pazienti sono stati selezionati e raccolti in quattro gruppi di diagnosi: emorroidi di 3 e 4 grado (raggruppati insieme), ragade anale, irritazione anale, pazienti con emorroidi di 4 grado sanguinanti sottoposti ad intervento di emorroidectomia.

All'interno di ogni gruppo con la stessa diagnosi, i pazienti sono stati distribuiti nei 3 tipi di trattamento: protocollo Flavonil, protocollo Centella e Controlli ed alimentati con lo stesso tipo di dieta e cure igieniche.

I tre gruppi terapeutici (protocollo Flavonil, protocollo Centella e Controlli), all'interno della stessa diagnosi, sono omogenei per età, sesso e BMI e sono stati osservati per 8 settimane.

Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad una "dieta ricca di fibre, acqua non gassata e priva di spezie, fritti, condimenti piccanti (16), alcool e cioccolato", bilanciata, da circa 1400 Kilocalorie (Kcal) (5,6,7,8,9). La riduzione dello stato ansioso di alcuni pazienti in sovrappeso, la stabilità del BMI e del senso di sazietà, simultaneamente alla modificazione del comportamento alimentare, indicano la correttezza del regime dietetico (9).

Tutti i pazienti hanno ricevuto la stessa dieta. Inoltre, a quelli sottoposti al protocollo Flavonil, sono stati somministrati flavonoidi per via orale e ad uso topico, dopo cure igieniche con sapone medicato (Fisian-Valderma). Ai pazienti sottoposti al protocollo Centella, sono stati somministrati estratti di Centella Asiatica per

via orale e ad uso topico, dopo cure igieniche con sapone medicato (Fisian-Valderma), abolendo in tutti i gruppi l'uso della carta igienica dopo evacuazione.

Il nostro studio si prefigge di dimostrare che il concorso della dieta specifica, di adeguate cure igieniche e del supporto farmacologico, possono modificare la clinica delle affezioni colonproctologiche più comuni, come emorroidi di III, IV grado, ragade anale, irritazione, stipsi ostinata e forse, perfino cambiare la storia naturale della ME ottenendone la regressione.

### **Flavonoidi**

Il nome deriva dal termine latino *flavus* (giallo) e si riferisce al ruolo che i flavonoidi giocano come pigmenti vegetali. Molti flavonoidi sono facilmente riconoscibili come pigmenti floreali nella maggior parte delle angiosperme. La distribuzione interessa fiori frutti e foglie. Vengono raggruppati con la denominazione di vitamina P, sono classificati tra i nutrienti semi-essenziali e costituiscono una classe di circa ottocento composti. La colorazione che conferiscono ai tessuti vegetali dipende dal pH e dai legami con ioni metallici. I pigmenti gialli si trovano negli agrumi, nella frutta e nelle verdure. I pigmenti blu si formano per chelazione con ioni ferrici o di alluminio. Un gruppo specifico di flavonoidi, le antocianine, pigmenta in rosso, blu e violetto fiori e frutta con un importante ruolo nell'impollinazione. Ai flavonoidi appartengono Esperidina troxouretina, quercetina e diosmina. Recenti ricerche all'estero (11,12,13) e La Torre in Italia (14,15,16) hanno dimostrato che i flavonoidi possono avere un ruolo nel trattamento e nella prevenzione delle malattie di interesse proctologico.

### **Chimica**

I **flavonoidi** sono dei composti polifenolici, metaboliti secondari di piante superiori, idrosolubili, di solito presenti come glicosidi. Si conoscono attualmente più di 4000 glicosidi dei flavonoidi e più di 1800 agliconi appartenenti a questa classe.

## Effetti farmacologici

I flavonoidi hanno un effetto modulatore sulla risposta dell'organismo nei confronti di allergeni, virus ed alcuni cancerogeni (13,17,18). Tale capacità è dimostrata dalle loro proprietà anti-infiammatoria (19), antiallergica (19), antivirale (19) ed antineoplastica (13,17,18). Ottimizzano l'assorbimento intestinale del ferro e del calcio alimentare, coadiuvando la terapia dell'osteoporosi, come antiossidanti forniscono maggiore protezione rispetto alle vitamine C, E, selenio e zinco, contro i danni da radicali liberi dell'ossigeno (19). Esperidina, troxouretina e diosmina esercitano un effetto terapeutico sulla osteoporosi (21) e potenziano la reazione immunitaria contro l'Herpes labialis (22). I flavonoidi agiscono inoltre sulla permeabilità capillare e sul circolo sanguigno favorendo la biosintesi del collagene. La quercetina rallenta la proliferazione fibroblastica e stimola il rilascio delle metallo-proteinasi (MMP-1) giocando un ruolo importante nella riduzione della formazione dei cheloidi cicatriziali (23). I bioflavonoidi influiscono sul metabolismo del collagene in vari modi: rafforzando i legami molecolari crociati, inibendo l'idrolisi enzimatica del collagene ad opera di enzimi secreti dai leucociti durante l'infiammazione e dai microbi in corso di infezione. I bioflavonoidi prevengono inoltre la liberazione e la biosintesi delle molecole dell'infiammazione e della risposta iperergica quali istamina, serina-proteasi, prostaglandine e leucotrieni (24).

## Rutina

SINONIMI rutoside, vitamina P, quercetina-3-rutinoside, soforina. La rutina (Fig. 1), è estratta dai frutti dell'albero di Fava D'Anta (*Dimorphandra gardneriana*) flora tipica del nord-est del Brasile (25). La rutina è un composto solido che cristallizza con tre molecole d'acqua, è un glicoside flavonoico, presente nelle piante del genere *Citrus*, nelle foglie e petali delle piante del genere *Rheum*, nel grano saraceno, nel vino rosso, nella menta piperita e nell'eucalipto. Il glicoside è formato dal flavonolo quercetina (aglicone) legato al

disaccaride rutinosio. La rutina ha maggiore capacità antiossidante tra sette flavonoidi comparati: rutina, quercetina, morina, acacetina, hispidulina, esperidina e naringina (25,26). La rutina, legando il ferro bivalente, previene la formazione del legame con il perossido di idrogeno che si produce nel metabolismo citoplasmatico e quindi previene la formazione di radicali liberi che possono danneggiare gli organuli citoplasmatici (26). La rutina e i suoi derivati glicosidici hanno anche la proprietà di rafforzare la parete dei capillari, riducendo il sanguinamento come nel caso di ematomi o nelle emorroidi sanguinanti. La rutina in clinica viene utilizzata per fornire sollievo dai sintomi dovuti alla stasi linfatica ed al rallentamento della circolazione venosa agli arti inferiori (27) così come risulta anche nella nostra esperienza. La rutina può ridurre gli effetti legati all'ossidazione del colesterolo LDL e diminuire il rischio di ischemia cardiaca (9) e possiede attività antistaminica. Infine, in passato, in America Latina, il tè o le foglie di rutina masticate ed ingerite, venivano utilizzate come anticoncezionali orali, per indurre aborto e nella contraccezione di emergenza (28).

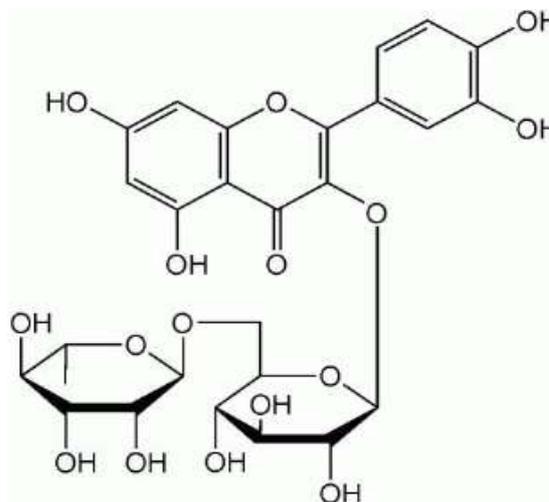


Fig.1 Formula molecolare della Rutina

## Diosmina

Ha azione protettiva sul microcircolo capillare grazie alle sue proprietà antiflogistiche; riesce infatti a bloccare la ciclossigenasi inibendo la formazione di prostaglandine e trombossani.

Attraverso la riduzione delle molecole di adesione endoteliali la diosmina (Fig. 2), riduce la chemiotassi, l'attivazione dei leucociti e dei macrofagi. L'effetto antiedemigeno della diosmina si esplica mediante l'aumento della portata linfatica e della pressione oncotica. La diosmina ha proprietà anti-ossidanti, induce un aumento dei livelli di glutatione-perossidasi, nel paziente diabetico determina la riduzione dei livelli di emoglobina glicata, riduce le resistenze vascolari con effetto terapeutico contro la stasi ematica (La Torre 14,15). Non sono stati documentati casi di interazioni farmacologiche avverse con altri farmaci ad eccezione del metronidazolo, utilizzato nella chirurgia addominale e nella peritonite (12).

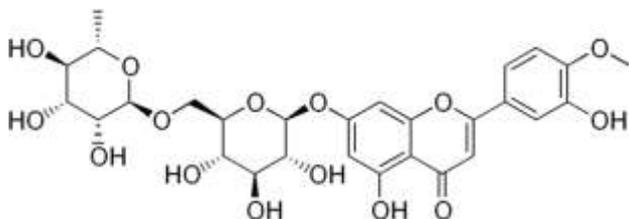


Fig.2 Formula molecolare della Diosmina

### Centella Asiatica

SINONIMO *Hydrocotyle asiatica* (*Gotu Kola*) è una pianta originaria della fascia tropicale compresa tra il tropico del Cancro ed il tropico del Capricorno e comprende Africa, Madagascar, nord e sud America, fascia settentrionale del continente australe e il sud-est asiatico. Appartiene alla famiglia delle Apiaceae e Umbrellifere e cresce spontaneamente in luoghi umidi, acquitrinosi e alcuni Autori ritengono che l'etimologia del suo nome "Centella" derivi dal "centellinare, sorseggiare" continuamente l'acqua nelle zone umide nelle quali vive. L'attività farmacologica degli esteri triterpenici caratterizza l'estratto di questa pianta officinale (acido asiatico e madecassico) ed i derivati glicosidi (asiaticoside, madecassoside) (Fig. 3). I triterpeni hanno un'affinità per la microcircolazione e per il tessuto connettivo sul quale si ritiene svolgano un'attività di supporto fisiologico (azione trofodermica). Il fito-complesso di Centella è ricco di polifenoli. L'estratto di Centella asiatica è usato in cosmetologia per il trattamento della

cellulite. Il fito-complesso contiene molecole che stimolano la sintesi del collagene di tipo 1, la produzione ed accumulo di nuova matrice extracellulare, migliora il trofismo vascolo-connettivale, accelera i processi di riparazione del danno tissutale, riduce il linfedema (29,36).

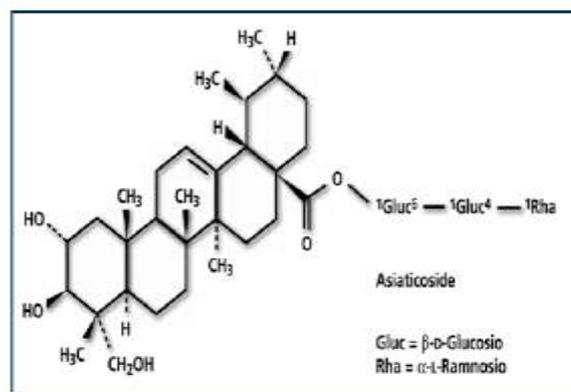


Fig.3 Formula molecolare dell'asiaticoside, glicoside triterpenico della Centella Asiatica

Uno dei primi studi ha evidenziato che l'asiaticoside è in grado di accelerare la guarigione di numerosi tipi di ferita, anche grazie alla stimolazione selettiva dell'attività del sistema reticoloendoteliale (30). 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 strutturale importante per la tenuta della parete dei vasi venosi (31,32). 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 e migliorare il flusso ematico negli arti colpiti (33). Per quanto riguarda gli aspetti clinici, la *Centella a.* si è rivelata efficace in diversi disturbi legati all'insufficienza venosa cronica, quali l'ipertensione venosa e la micro-angiopatia diabetica (35,36). In tutti gli studi clinici, la frazione triterpenica, somministrata per via orale, generalmente alla dose giornaliera di 120 mg ha determinato un aumento della saturazione transcutanea di ossigeno, una diminuzione della saturazione transcutanea di CO<sub>2</sub>, una diminuzione dell'edema del collo-piede ed una

diminuzione della permeabilità capillare (33,34). Una metanalisi ha valutato vari fitoterapici in pazienti con insufficienza venosa cronica. Le sostanze naturali incluse nella valutazione sono state Ippocastano, flavonoidi, estratti di semi e bucce di uva rossa, procianidine, frazione triterpenica di *Centella a.* Lo studio conclude che tutte le sostanze valutate sono in grado di determinare un miglioramento significativo del microcircolo venoso, con riduzione della frazione di filtrazione capillare, della saturazione transcutanea di CO<sub>2</sub> ed aumento della saturazione transcutanea dell'O<sub>2</sub> con miglioramento dei sintomi soggettivi e oggettivi (35).

### **Hamamelis virginiana**

E' un arbusto cespuglioso, originario dell'America settentrionale, utilizzato come pianta ornamentale ed officinale per l'alto contenuto di tannini con potere antiossidante.

### **Aesculus hippocastanum**

Pianta arborea originaria dell'Europa orientale il cui frutto non è commestibile per l'uomo ma ricca di principi attivi, utili nel miglioramento del microcircolo, favorendo il riassorbimento dei liquidi interstiziali.

### **Profilo di rischio**

In nessuno degli studi di Arpaia (33), Incandela (34), Cesarone (35), sono stati rilevati eventi avversi gravi, tuttavia la *Centella asiatica* può potenziare l'effetto farmacologico degli ormoni tiroidei e può interagire con anticonvulsivanti, antidepressivi, anticolinergici, antistaminici, statine ed ipoglicemizzanti orali, anche se tali interazioni non sono ancora state ben definite (36,37).

### **Materiali e metodi**

*Caratteristiche dei soggetti, regime dietetico, caratteristiche dei trattamenti conservativo e chirurgico a confronto.*

211 pazienti, 117m/94f. I pazienti sono stati arruolati nello studio a partire dal 01/09/2008 fino al 01/03/2010 presso l'Ambulatorio Chirurgico (colonproctologico) del

*Dipartimento di Chirurgia Generale, Specialità Chirurgiche e Trapianti d'Organo "Paride Stefanini", Università degli Studi di Roma "La Sapienza", Azienda Policlinico Umberto I.*

Le **diagnosi** studiate sono state emorroidi di III e IV grado, ragadi, irritazione anale e l'outcome nei pazienti operati per emorroidi di IV grado sanguinanti.

I Pazienti sono stati seguiti in un **follow-up di 8 settimane**.

Abbiamo confrontato, all'interno della stessa diagnosi, il gruppo di **controllo** (sottoposto a terapia dietetica specifica e cure igieniche specifiche), contro altri due gruppi di pazienti (**trattati**), sottoposti alla medesima dieta e cure igieniche del gruppo di controllo, associate o al **protocollo Flavonil** oppure al **protocollo Centella**.

Il **protocollo terapeutico Flavonil**, consiste nella somministrazione di Flavonil capsule da 300 mg, 1 cp due volte al dì, per 14 giorni e Flavonil pomata ad uso topico, da applicarsi in regione anale dopo cure igieniche da eseguire con sapone medicato (Fisian-Valderma). Il Flavonil è un estratto di Rutina-Bromelina-semi di borragine.

I Pazienti sottoposti al **protocollo Centella** sono stati arruolati a partire dal 01/03/2009. Il **protocollo terapeutico Centella** consiste nella somministrazione di Centella Complex in compresse da 60 mg, 1 cp due volte al dì per 14 gg e Proctocella pomata ad uso topico, da applicare in regione anale, dopo cure igieniche con sapone medicato (Fisian-Valderma). Il principio attivo di Centella Complex e di Proctocella è l'Estere triterpenico della **Centella asiatica**.

Per tutti i pazienti abbiamo abolito l'uso della carta igienica dopo evacuazione e prescritto la detersione perineale, con sapone medicato (Fisian-Valderma), completata dall'asciugatura con asciugamano in cotone morbido, da usarsi tamponando delicatamente, senza sfregare la superficie anocutanea.

Considerando selettivamente i pazienti con **diagnosi di emorroidi di III grado**, il gruppo è costituito da 65 (38m/27f), come sintetizzato in Tab. 1.

diagnosi di emorroidi di III grado				
	Terapia			
sex	Flavonil	Centella	Controlli	Tot
<b>m</b>	12	13	13	38
Età media	46.1±17.5	47.2±14.2	64.0±22.1	
BMI medio	26.0±2.7	24.8±5.0	24.5±3.5	
<b>f</b>	9	2	16	27
Età media	51.2±18.0	39.0±12.7	56.9±12.6	
BMI medio	23.5±3.9	24.9±5.7	25.5±2.5	
<b>Tot</b>	21	15	29	65

**Tab.1:** sintesi delle caratteristiche dei pazienti con diagnosi di emorroidi di III grado.

Considerando selettivamente i pazienti affetti da **emorroidi di IV grado**, non sanguinanti e non sottoposti ad intervento chirurgico il gruppo è costituito solamente da 16 (14m/2f), come sintetizzato in Tab. 2.

diagnosi di emorroidi di IV grado				
	Terapia			
sex	Flavonil	Centella	Controlli	Tot
<b>m</b>	4	3	2	9
Età media	51.2±8.5	42.3±2.5	43.0±8.54	
BMI medio	24.5±2.8	25.8±0.4	23.0±1.2	
<b>f</b>	5	2	0	7
Età media	58.6±8.3	54.0±4.2		
BMI medio	31.3±8.4	26.3±8.3		
<b>Tot</b>	9	5	2	16

**Tab.2:** sintesi delle caratteristiche dei pazienti con diagnosi di emorroidi di IV grado, non sanguinanti.

Per la **diagnosi di emorroidi di III e IV grado**, studiati **cumulativamente**, il gruppo è costituito da 81 pazienti, 47m/34f, di cui l'età

media ed il Body Mass Index (BMI) medio sono sintetizzati in Tab. 3.

diagnosi di emorroidi di III e IV grado				
	Terapia			
sex	Flavonil	Centella	Controlli	Tot
<b>m</b>	16	16	15	47
Età media	47.4±15.6	46.3±12.9	61.2±21.8	
BMI medio	25.7±2.7	25.0±4.5	24.3±3.3	
<b>f</b>	14	4	16	34
Età media	53.9±16.0	46.5±11.6	56.9±12.6	
BMI medio	25.9±6.2	25.5±5.9	25.5±2.5	
<b>Tot</b>	30	20	31	81

**Tab.3:** Sintesi delle caratteristiche dei pazienti con diagnosi di emorroidi di III e IV grado, non sanguinanti, considerati **cumulativamente** perché il gruppo di IV grado è statisticamente esiguo.

Per la **diagnosi di ragade anale** il gruppo è costituito da 17 pazienti (11m/6f), di cui 13 trattati con il protocollo Flavonil e 4 con il protocollo Centella, descritti in Tab. 4. Abbiamo trattato questi i pazienti con terapia dilatativa sfinteriale (DILATAN), prescrivendo l'introduzione del dilatatore, dopo applicazione di gel lubrificante e ipoestesizzante (Luan). Abbiamo prescritto il dilatatore anale di piccolo calibro (diametro 18mm) per 5 minuti serali la prima settimana, medio calibro (20mm) per 5 minuti serali nella seconda settimana, medio e grande calibro (30mm) per 5+5 minuti nella terza settimana e dilatatore di grande calibro per 10 minuti serali nella quarta settimana.

diagnosi di ragade anale			
	Terapia		
sex	Flavonil	Centella	Tot
<b>m</b>	8	3	11
Età media	51.1±16.3	57.3±6.6	
BMI medio	24.9±2.4	27.1±2.8	
<b>f</b>	<b>5</b>	<b>1</b>	<b>6</b>
Età media	51.0±17.3	48	
BMI medio	22.7±2.2	22.6	
<b>Tot</b>	<b>13</b>	<b>4</b>	<b>17</b>

**Tab.4:** sintesi delle caratteristiche dei pazienti con diagnosi di ragade anale.

Ai 13 pazienti (8m/5f) con diagnosi di Ragade Anale e trattati con **protocollo Flavonil**, è stato prescritto Flavonil 300 mg, 1 cp per 2, per 14 giorni e ad uso topico Flavonil pomata dopo le cure igieniche. Ai 4 pazienti (3m/1f) trattati con **protocollo Centella** è stato prescritto Centella Complex 60 mg cp 1 per 2 per 14 giorni e ad uso topico Proctocella pomata, dopo le cure igieniche. Questo gruppo non prevede il sottogruppo di controllo.

Il gruppo di pazienti con **emorroidi di IV grado sanguinanti e sottoposti a trattamento chirurgico (operati)**, è costituito da 19 pazienti (17m/2f) ed è descritto in Tab. 5. Tutto il **gruppo operati** è stato sottoposto a protocollo medico tradizionale (antibioticoterapia, liquidi, antidolorifico al bisogno e gastroprotezione). Di questi pazienti:

- 10 (9m/1f), sono stati sottoposti al **protocollo aggiuntivo Flavonil** e la procedura chirurgica è stata in 7 casi l'intervento di Parks e in 3 casi Ligasure;
- 4 (3m/1f) sono stati sottoposti ad un **protocollo aggiuntivo Centella** e la procedura chirurgica è stata in 3 casi l'intervento di Parks, 1 caso è stato trattato con Rubber Band;
- 5 (5m), **controlli**, sono stati trattati 4 con l'intervento di Parks e 1 con Ligasure.

diagnosi di emorroidi di IV grado operati				
	Terapia			
sex	Flavonil	Centella	Controlli	Tot
<b>m</b>	9	3	5	17
Età media	52.8±9.2	41.0±1.7	46.2±3.4	
BMI medio	24.3±4.3	24.2±1.9	26.7±1.8	
<b>f</b>	<b>1</b>	<b>1</b>		<b>2</b>
Età media	55.0	51.0		
BMI medio	35.6	32.0		
<b>Tot</b>	<b>10</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>19</b>

**Tab.5:** sintesi delle caratteristiche dei pazienti **operati** di emorroidectomia con diagnosi di emorroidi di IV grado sanguinanti.

Il gruppo di **pazienti con diagnosi di irritazione anale** è costituito da 19 pazienti, come sintetizzato in Tab. 6.

diagnosi di irritazione anale				
	Terapia			
sex	Flavonil	Centella	Controlli	Tot
<b>m</b>	26	4	12	42
Età media	51.0±13.7	52.5±8.1	57.6±17.4	
BMI medio	24.8±2.7	24.3±5.0	23.8±7.9	
<b>f</b>	<b>14</b>	<b>5</b>	<b>33</b>	<b>52</b>
Età media	52.4±19.4	67.8±13.8	57.1±14.8	
BMI medio	25.6±3.8	28.1±4.4	23.8±3.3	
<b>Tot</b>	<b>40</b>	<b>9</b>	<b>45</b>	<b>94</b>

**Tab.6:** sintesi delle caratteristiche dei pazienti affetti da irritazione anale.

I pazienti sono stati studiati in condizioni di base e durante le 4 settimane di trattamento.

### Regime dietetico

Per tutti è stato istituito un regime alimentare con dieta ricca di fibre (verdure scelte a gusto del/della paziente, bollite senza sale), privo di spezie, condimenti piccanti (16), alcool e cioccolato, di circa 1600 Kcal al dì (9), ed almeno 1500 cc di acqua.

Sono state indicate percentuali fisse di macronutrienti in termini di proteine (27,6%), carboidrati (44,2%) e grassi (32%) con rapporto grassi saturi/grassi insaturi 1:2, controllati tramite un diario alimentare giornaliero (8,9) secondo i principi dettati dai LARN "Livelli di Assunzione giornalieri Raccomandati di energia e Nutrienti per la popolazione italiana" (40). Definiamo come "Dieta ricca di fibre, acqua e priva di spezie, condimenti, piccanti, alcool e cioccolato" un regime dietetico equilibrato, finalizzato alla stabile modificazione del comportamento alimentare del paziente (9), costituito da componenti nutrizionali ricchi di fibra alimentare e scorie di cellulosa da assumersi in 5 pasti, con l'assunzione di almeno 500 gr verdura bollita senza sale (perché l'età media del campione totale è di  $53.4 \pm 15.4$  anni e quindi l'aggiunta di cloruro di sodio, potrebbe influire sulla pressione arteriosa) più la frutta ed i succhi di frutta.

Abbiamo consigliato l'uso di acqua di rubinetto per i pazienti con creatininemia, azotemia e clearance della creatinina nella norma, acqua oligominerale non gassata per quelli con lievi alterazioni dei parametri ematochimici. Tale indicazione, accompagnata dall'abolizione delle bevande dolci e gassate è motivata dalla presenza di CO<sub>2</sub> in soluzione che aumenta l'acidificazione fecale, il meteorismo e il discomfort nei pazienti (5,6).

### **Materiali e Metodi dello studio Anatomopatologico dei preparati anatomici**

Per tutti i pazienti operati sono stati eseguiti preparati istologici che sono stati colorati con Eosina-Ematossillina e colorazione tricromica di Masson. I parametri morfologici valutati istologicamente con istomorfometria, con valori numerici da 1 a 3, sono stati: fibrosi, vascolarizzazione venosa e grado d'ectasia vasale.

### **Criteri di esclusione**

Sono stati esclusi dallo studio i pazienti che presentavano problemi cardiovascolari e/o metabolici (diabete conclamato, ipercolesterolemia, ipertensione arteriosa in terapia farmacologica) e tutti i pazienti

trombocitopenici o in trattamento con anticoagulanti orali per il rischio di interferenza con la dieta per formazione di fitati. Sono stati, inoltre, esclusi dall'analisi statistica, 24 casi per incompletezza dei dati clinici.

### **Parametri rilevati a G0, G7, G14, G21, G28 nei 4 gruppi di diagnosi**

In tutti i pazienti, oltre ad età e sesso, sono stati rilevati all'inizio dell'osservazione (G0) e settimanalmente per 4 settimane (G7, G14, G21, G28) i seguenti parametri:

- BMI;
- Score del questionario per la valutazione della sensazione di dolore, irritazione, prurito, sensazione di peso, sanguinamento, tenesmo (con ausilio della VAS: Visual Analogue Scale scala da 0 a 9) (All. 1).

### **Consenso informato dei partecipanti allo studio**

Abbiamo ottenuto l'approvazione del comitato etico del nostro ospedale e la sperimentazione è stata realizzata nel rispetto della Dichiarazione di Helsinki del 1964. Tutti i pazienti hanno espresso il proprio consenso informato prima di essere inclusi nel protocollo sperimentale. Tutti i pazienti che hanno partecipato allo studio, sono stati informati sulle finalità, sulle metodiche e sui risultati attesi. Sono stati impiegati farmaci comunemente in commercio, di facile reperibilità, con ricetta medica.

### **Criteri e metodo dell'analisi statistica**

La casistica è stata sottoposta ad analisi retrospettiva. Lo studio è iniziato il 01/09/2008, confrontando i pazienti sottoposti al protocollo Flavonil con i pazienti trattati con terapia tradizionale (controlli). Dal 01.03.2009, abbiamo aggiunto anche il protocollo Centella.

I 211 pazienti (117m/94f) sono stati osservati e studiati nell'arco di tempo di 6-8 settimane. Abbiamo osservato che la maggior parte dei pazienti guariva entro la IV settimana, quindi, i dati clinici dalla V alla VIII non sono stati considerati, in quanto esigui per assicurare la significatività statistica. Comunque, tutti i casi sono stati chiusi entro le 8 settimane.

Le elaborazioni statistiche sono state eseguite con i software SPSS 13.0 per Windows (Northwestern University Information Tecnology (NUIT) SPSS Inc, 1800 Sherman Avenue Evanston, Illinois 60201 e Microsoft Excel Offis™ 2003.

### Analisi statistica

Le diagnosi studiate sono state: emorroidi di III grado, emorroidi di IV grado, emorroidi di III e IV grado cumulativamente, ragade anale, operati di emorroidectomia per emorroidi di IV grado sanguinanti e irritazione anale.

Abbiamo studiato la sensazione di dolore (con la VAS: Visual Analogue Scale, scala numerica con valori compresi da 0 a 9), comparando le variazioni della sensazione di dolore, calcolate con il metodo dei delta, orizzontalmente all'interno dello stesso gruppo di **diagnosi**, confrontando i valori ad ogni tempo con quello precedente (VAS7-VAS0; VAS14-VAS7 ecc.) per ognuna delle terapie ed analizzati con il **Friedman test** e quando significativo, con il **Wilcoxon test** per dati appaiati.

Nello stesso gruppo **diagnostico**, per la sensazione di dolore, abbiamo confrontato quindi, verticalmente, i tre gruppi terapeutici, due a due, utilizzando il **Kruskal-Wallis test** e, quando significativo, il **Mann Whitney test**.

Le altre variabili (sanguinamento, tenesmo, sensazione di peso) sono di tipo binario (1 o 0, SI o NO) e sono state studiate orizzontalmente nel tempo, per ogni diagnosi, per ogni tipo di trattamento con il **Cochran test**. I risultati significativi, sono stati rivalutati con il test di **McNemar**.

Nello stesso gruppo **diagnostico**, per sanguinamento, tenesmo, sensazione di peso, abbiamo confrontato verticalmente, i tre gruppi terapeutici utilizzando il **Chi-quadro**. L'analisi è stata eseguita con un livello di significatività del 5% nel confronto tra 2 gruppi (39). Nel confronto tra più gruppi è stata considerata la correzione di Bonferroni.

### Risultati

Il gruppo di pazienti affetti da **EMORROIDI di**

**III grado**, non sanguinanti e non sottoposti ad intervento chirurgico, è costituito da 65 pazienti (38m/27f). Questo gruppo è stato suddiviso nei tre trattamenti, in particolare: **Protocollo Flavonil** 21 pazienti (12m/9f), **Protocollo Centella** 15 pazienti (13m/2f), **controlli** 29 pazienti (13m/16f).

Abbiamo studiato la sensazione di dolore, comparando le variazioni della sensazione di dolore orizzontalmente all'interno dello stesso gruppo diagnostico (**EMORROIDI di III GRADO**), confrontando i valori ad ogni tempo, con i valori al tempo precedente (VAS7-VAS0; VAS14-VAS7 ecc.) per ognuno dei tre protocolli terapeutici, con il **Friedman test** e quando significativo rivalutati con il **Wilcoxon test**. Abbiamo osservato che il dolore diminuisce significativamente in tutti i gruppi: **protocollo Flavonil** ( $p < 0,0001$ ), **protocollo Centella** ( $p < 0,0001$ ), **controlli** ( $p < 0,0001$ ). Al **Wilcoxon test**, all'interno di ogni gruppo terapeutico, studiato per le prime 3 settimane di trattamento, abbiamo osservato quanto sintetizzato in Tab. 7.

Emorroidi III grado			
	VAS-Wilcoxon test		
	VAS7-VAS0	VAS14-VAS7	VAS21-VAS14
protocollo Flavonil Asymp. Sig. (2-tailed)	0,0001	0,005	0,026
protocollo Centella Asymp. Sig. (2-tailed)	0,001	0,002	0,408
Controlli Asymp. Sig. (2-tailed)	0,003	0,0001	0,001

**Tab. 7:** sintesi del **Wilcoxon test** sul dolore nei tre protocolli terapeutici.

Abbiamo confrontato verticalmente i tre gruppi due a due con il **Kruskal-Wallis test** con il metodo dei delta, osservando differenze significative tra i trattamenti ( $p < 0,05$ ). In particolare osserviamo che i pazienti trattati con il protocollo Flavonil, partono da un valore medio di VAS più elevato rispetto agli altri protocolli e quindi è più evidente il miglioramento. Approfondendo l'analisi con il **Mann Whitney test** non abbiamo osservato differenze significative al confronto Flavonil contro Centella mentre l'effetto sul dolore è migliore nel confronto protocollo Centella/controlli, rispetto al confronto protocollo Flavonil/controlli, perché il numero dei pazienti guariti in prima settimana è maggiore come sintetizzato in Tab. 8.

<b>Emorroidi III grado</b>		
<b>VAS - Mann Whitney test</b>		
Asymp. Sig. (2-tailed)	deltavas1	deltavas2
Flavonil vs Centella	ns	ns
Flavonil vs controllo	<b>0,0001</b>	0,119
Centella vs controllo	<b>0,0001</b>	<b>0,001</b>

**Tab. 8:** sintesi del **Mann Whitney test** sul dolore nei tre protocolli elaborato con il metodo dei delta.

Abbiamo studiato le variazioni del **sanguinamento**, con il **Cochran test** osservando una differenza significativa nel gruppo **Centella** (**p<0,001**) e nei gruppi **Flavonil** e controlli (**p<0,0001**). Con il **McNemar test** la differenza risulta significativa solo per il **protocollo Flavonil** nella prima settimana di trattamento per la guarigione di 11/12 pazienti (**p<0,001**).

Per quanto riguarda il sintomo **tenesmo**, il **Cochran test** è risultato significativo solamente nel gruppo di **controllo** (**p<0,0001**) in prima settimana rivelando l'inefficacia dei due protocolli terapeutici sul tenesmo.

Per quanto riguarda il sintomo di **sensazione di peso**, al **Cochran test** risulta una differenza significativa nel gruppo di **controllo** (**p<0,015**), molto significativa nel gruppo **Flavonil** (**p<0,001**).

Abbiamo esaminato cumulativamente 81 pazienti (47m/34f) con **diagnosi di EMORROIDI di III e IV grado**, confrontando tra loro, il gruppo di 30 pazienti (16m/14f), trattato con **protocollo Flavonil**, il gruppo di 20 pazienti (16m/4f) trattato con **protocollo Centella** e il gruppo di 31 pazienti di **controllo** (15m/16f).

Abbiamo studiato nel tempo il comportamento del sintomo **dolore** (VAS) con il **Friedman test** osservando in tutti i gruppi differenze altamente significative nella prima settimana (**p<0,0001**). Abbiamo eseguito quindi il **Wilcoxon test** sulle differenze tra VAS7-VAS0, VAS14-VAS7, VAS21-VAS14, osservando differenze altamente significative per il **protocollo Flavonil** in I e II settimana (**p<0,0001**) e in III settimana (**p<0,011**).

Anche nel gruppo trattato con **protocollo Centella** abbiamo osservato differenze altamente significative in I e II settimana (**p<0,0001**). Nel gruppo di **controllo** le differenze risultano significative in I settimana (**p<0,001**), in II settimana (**p<0,0001**) e in III settimana (**p<0,001**) come sintetizzato in Tab. 9.

<b>Emorroidi III e IV grado</b>			
<b>VAS-Wilcoxon test</b>			
	VAS7-VAS0	VAS14-VAS7	VAS21-VAS14
protocollo Flavonil Asymp. Sig. (2-tailed)	0,0001	0,0001	0,011
protocollo Centella Asymp. Sig. (2-tailed)	0,0001	0,0001	0,279
Controlli Asymp. Sig. (2-tailed)	0,001	0,0001	0,001

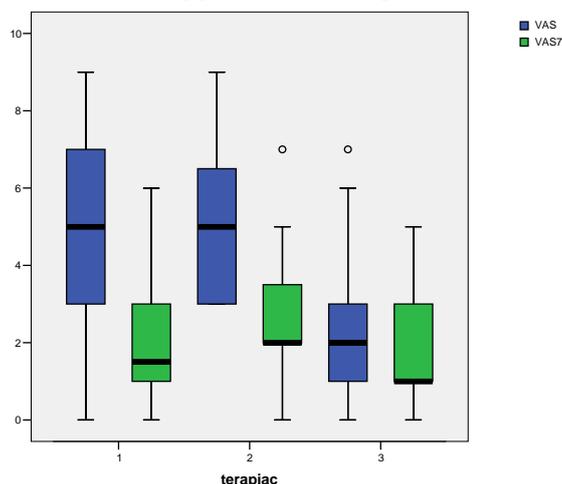
**Tab. 9:** sintesi del **Wilcoxon test** sul dolore nei tre protocolli terapeutici.

Abbiamo confrontato i tre gruppi due a due con il **Kruskal-Wallis test**, osservando differenze significative in tutti i protocolli ma i controlli migliorano di meno. Approfondendo l'analisi con il **Mann Whitney test** non abbiamo osservato differenze significative al confronto tra protocollo Flavonil/protocollo Centella nelle tre settimane, seppure osservando i ranks, notiamo un miglior trend nella sintomatologia dolorosa per il protocollo Flavonil. Abbiamo osservato una differenza significativa nella I settimana di trattamento nel confronto **protocollo Flavonil/controlli** (**p<0,0001**) e tra **protocollo Centella** e controlli nella I e II settimana (**p<0,0001**) come riportato in Tab. 10.

<b>Emorroidi III e IV grado</b>		
<b>VAS - Mann Whitney test</b>		
Asymp. Sig. (2-tailed)	deltavas1	deltavas2
Flavonil vs Centella	ns	ns
Flavonil vs controllo	0,0001	ns
Centella vs controllo	0,0001	0,0001

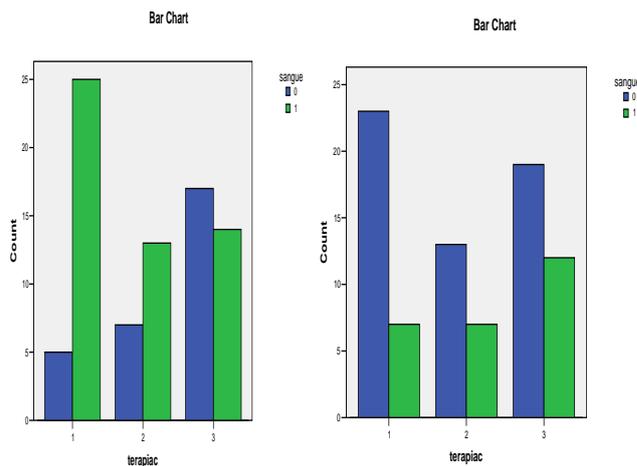
**Tab. 10:** sintesi del **Mann Whitney test** sul dolore confrontando i tre protocolli due a due.

Abbiamo sintetizzato nel grafico 1 la variazione dell'intensità del sintomo **dolore**, al tempo 0 e dopo la prima settimana di trattamento confrontando l'effetto dei tre protocolli: Flavonil (1), Centella (2) e controlli (3). Dal grafico si osserva che la media dell'intensità del dolore iniziale sovrapponibile nei protocolli 1 e 2, diminuisce maggiormente nel protocollo 1.



**Grafico 1:** variazione dell'intensità del sintomo **dolore** studiato con la VAS (in ordinata 0-9) al tempo 0 (VAS0 colonna di colore blu) e dopo la prima settimana di trattamento (VAS7 colonna di colore verde), confrontando i tre protocolli Flavoni (1), Centella (2), controlli (3) elencati in ascissa (terapia c).

Del **sanguinamento**, abbiamo studiato le variazioni con il **Cochran test** osservando differenze altamente significative in tutti i gruppi ( $p < 0,0001$ ). Abbiamo quindi eseguito il **McNemar test** osservando una differenza molto significativa nella I settimana di trattamento con il **protocollo Flavonil** ( $p < 0,0001$ ) con la guarigione di 18 pazienti su 25. Nel gruppo trattato con **protocollo Centella** abbiamo osservato una differenza significativa nella I settimana di trattamento ( $p < 0,031$ ) con la guarigione di 6 pazienti su 14. Nel gruppo di controllo non abbiamo osservato miglioramento della sintomatologia se non a partire dalla II settimana, come sintetizzato nel Grafico 2.



**Grafico 2:** variazione del sintomo **sanguinamento al tempo 0** (grafico sinistro "sanguie") e dopo la prima settimana di trattamento (grafico destro "sanguie7"). In ordinata è riportato il numero dei pazienti: **sanguinanti** colonna verde, **non sanguinanti** colonna blu. Confronto dei tre protocolli Flavoni (1), Centella (2), controlli (3) elencati in ascissa (terapia c)

Per quanto riguarda il **tenesmo**, con il **Cochran test**, abbiamo osservato una riduzione significativa della sintomatologia in tutti i gruppi come sintetizzato in Tab. 11.

<b>Emorroidi III e IV grado</b>	
<b>Tenesmo-Cochran test</b>	
Prot.Flavonil Asymp. Sig. (2-tailed)	0,0001
Prot.Centella Asymp. Sig. (2-tailed)	0,003
controlli Asymp. Sig. (2-tailed)	0,0001

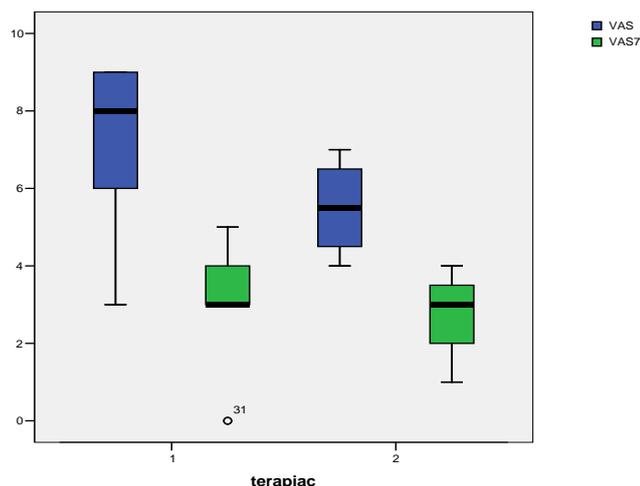
**Tab. 11:** sintesi del **Cochran test** per **tenesmo** nei pazienti con diagnosi di emorroidi di III e IV grado nei tre protocolli.

Con il **McNemar test** abbiamo osservato per il **protocollo Flavonil** una differenza significativa già nella I settimana di trattamento ( $p < 0,04$ ), nel **protocollo Centella** nessuna significatività nelle tre settimane di osservazione, nel gruppo controlli si osserva un miglioramento spontaneo dalla II settimana ( $p < 0,004$ ).

Con il **Cochran test** abbiamo studiato il comportamento della **sensazione di peso** nel tempo.

Dall'analisi dei dati della I settimana di trattamento risulta una differenza molto significativa nei pazienti trattati con il protocollo **Flavonil** ( $p < 0,001$ ), significativa nei trattati con il **protocollo Centella** ( $p < 0,039$ ) e scarsa significatività nel gruppo di **controllo** ( $p < 0,05$ ). Abbiamo quindi approfondito l'analisi con il **McNemar test** osservando una differenza significativa nella I settimana ( $p < 0,012$ ) e II settimana ( $p < 0,031$ ) di trattamento con il **protocollo Flavonil**. Nei pazienti trattati con il **protocollo Centella** e nei controlli non è stata rilevata nessuna significatività nelle tre settimane di osservazione.

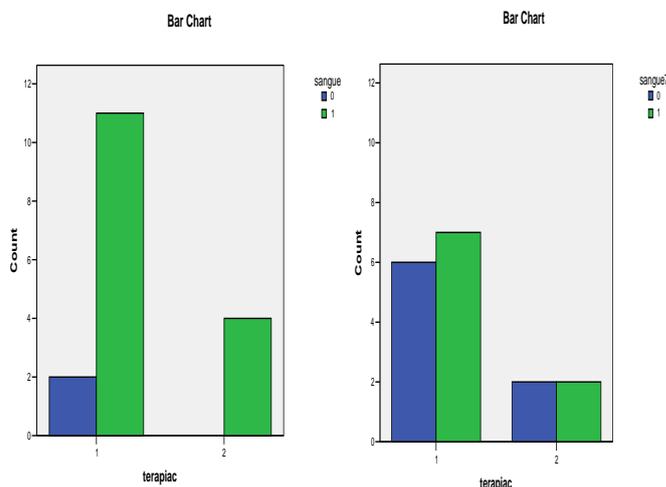
Abbiamo studiato 17 pazienti (11m/6f). con **diagnosi di RAGADE ANALE**, tutti trattati con terapia dilatativa sfinteriale (DILATAN), di questi, 13 (8m/5f) sottoposti anche a **protocollo aggiuntivo Flavonil**, e 4 (3m/1f) al **protocollo aggiuntivo Centella**. Per l'analisi del **dolore** abbiamo eseguito il **Friedman test** ed abbiamo osservato una differenza significativa nei pazienti del **protocollo Flavonil** ( $p < 0,0001$ ) confermata al **Wilcoxon test** nella I settimana ( $p < 0,02$ ) ma in media, questo gruppo accusava inizialmente una maggiore intensità di dolore, rispetto ai casi trattati con **protocollo Centella** ( $p < 0,012$ ), confermata con il **Wilcoxon** nella I settimana ( $p = 0,066$  perché solo pochi casi), come sintetizzato nel Grafico 3.



**Grafico 3:** variazione dell'intensità del **dolore** studiata con la VAS (in ordinata da 0 a 9) confrontando i due protocolli Flavonil (1) e Centella (2), elencati in ascissa (terapia c), considerati al tempo iniziale 0 (VAS0 colore blu) e dopo la prima settimana di trattamento (VAS7 colore verde). Si osserva che i pazienti del gruppo 1 (protocollo Flavonil) accusavano inizialmente in media, una maggiore intensità del

dolore.

Per l'analisi del **sanguinamento**, abbiamo eseguito il **Cochran test** osservando in I settimana una differenza significativa nei pazienti trattati con **protocollo Flavonil** ( $p < 0,022$ ) come evidenziato nel Grafico 4.



**Grafico 4:** variazione del sintomo **sanguinamento** al tempo 0 (**grafico sinistro "sanguie"**) e dopo la prima settimana di trattamento (**grafico destro "sanguie7"**). In ordinata è riportato il numero dei pazienti: **sanguinanti** (colonna verde), **non sanguinanti** (colonna blu). Confronto dei due protocolli Flavoni (1), Centella (2), elencati in ascissa (terapia c).

Il gruppo **operati** è costituito da 19 pazienti (17m/2f) trattati con **TERAPIA CHIRURGICA** per emorroidi di IV grado sanguinanti, di cui 10 pazienti (9m/1f) supportati con **protocollo aggiuntivo Flavonil**, 4 pazienti (3m/1f) supportati con **protocollo aggiuntivo Centella**, 5 pazienti (5m) costituiscono il gruppo **controllo** trattato esclusivamente con terapia tradizionale. Dall'analisi del sintomo **dolore** al **Friedman test** risultano differenze significative nei tre gruppi: **protocollo Flavonil** ( $p < 0,0001$ ), **protocollo Centella** ( $p < 0,009$ ), **controlli** ( $p < 0,002$ ). Abbiamo quindi eseguito il **Wilcoxon test** sulle differenze tra VAS7-VAS0, VAS14-VAS7, VAS21-VAS14, osservando differenze significative solamente per il **protocollo Flavonil** in I e II settimana ( $p < 0,01$ ).

Abbiamo esaminato i risultati del gruppo di 94 pazienti (42m/52f). con diagnosi di **IRRITAZIONE ANALE** confrontando tra loro, il gruppo di 40 pazienti (26m/14f) trattati con **protocollo Flavonil**, il gruppo di 45 pazienti (12m/33f) trattato con **protocollo Centella** e il gruppo dei 9 pazienti di **controllo** (4m/5f). Il **Friedman test** per lo studio del **dolore** è risultato altamente significativo in tutto il periodo osservazionale per tutti i gruppi ( $p < 0,0001$ ). Abbiamo quindi eseguito il **Wilcoxon test** osservando differenze altamente significative per il **protocollo Flavonil** in I e II settimana ( $p < 0,0001$ ). Nel gruppo trattato con **protocollo Centella** abbiamo osservato differenze significative in I, II e III settimana. Nel gruppo di **controllo** le differenze risultano altamente significative come sintetizzato in Tab. 12.

Irritazione anale		
VAS - Mann Whitney test		
Asymp. Sig. (2-tailed)	deltavas1	deltavas3
Flavonil vs Centella	0,012	0,016
Flavonil vs controllo	0,0001	0,0001
Centella vs controllo	0,026	0,871

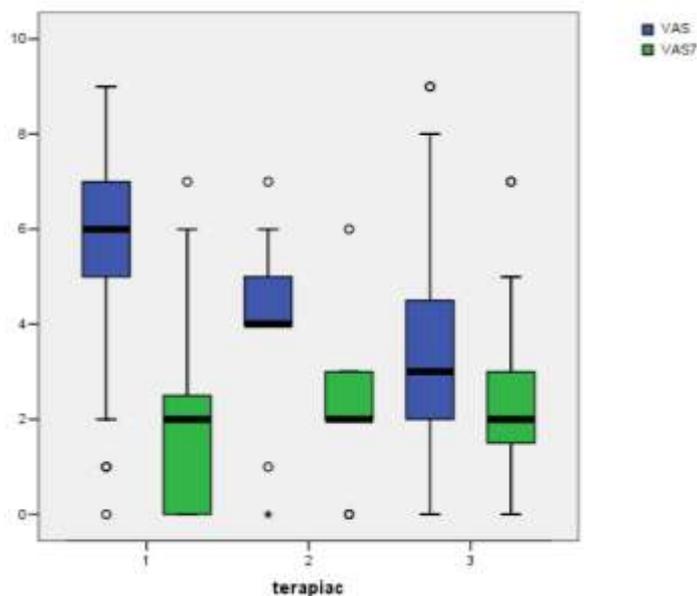
**Tab. 12:** sintesi del **Wilcoxon test** sul dolore nei pazienti con diagnosi di irritazione anale nei tre protocolli.

Abbiamo confrontato i tre gruppi due a due con il **Kruskal-Wallis test** con il metodo dei delta, osservando differenze altamente significative nel gruppo trattato con **protocollo Flavonil**. Approfondendo l'analisi con il **Mann Whitney test** abbiamo osservato i risultati sintetizzati in Tab. 13. Risultano significative le differenze a favore **protocollo Flavonil** contro il **protocollo Centella** ( $p < 0,012$ ), altamente significative tra **protocollo Flavonil** e **controlli** ( $p < 0,0001$ ). Il confronto Centella contro controlli è significativo solo nella I settimana ( $p < 0,026$ ).

Irritazione anale			
VAS-Wilcoxon test			
	VAS7-VAS0	VAS14-VAS7	VAS21-VAS14
protocollo Flavonil Asymp. Sig. (2-tailed)	0,0001	0,0001	ns
protocollo Centella Asymp. Sig. (2-tailed)	0,01	0,02	0,03
Controlli Asymp. Sig. (2-tailed)	0,0001	0,0001	0,0001

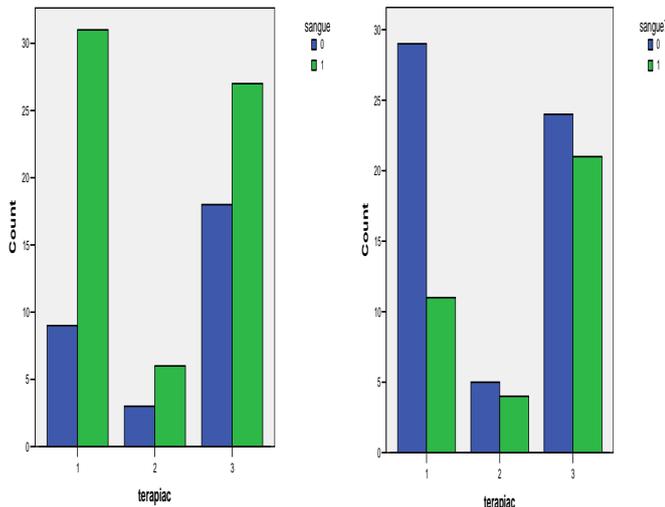
**Tab. 13:** sintesi del **Mann Whitney test** sul dolore confrontando i tre protocolli due a due, nelle prime tre settimane di trattamento. Risultano significative le differenze a favore del protocollo Flavonil/protocollo Centella e protocollo Flavonil/controlli. Il trattamento con centella contro controlli è significativo solo nella I settimana.

Abbiamo sintetizzato nel Grafico 5 la variazione dell'intensità del sintomo **dolore**, al tempo 0 e dopo la prima settimana di trattamento, confrontando l'effetto dei tre protocolli **Flavonil (1)**, **Centella (2)**, controlli (3). Dal grafico si evince che la media dell'intensità del dolore iniziale è più elevata nei pazienti del gruppo 1 (protocollo Flavonil).



**Grafico 5:** variazione dell'intensità del sintomo **dolore** studiato con la VAS (in ordinata da 0 a 9) confrontando i tre protocolli Flavonil (1), Centella (2), controlli (3) elencati in ascissa (terapia c), considerati al tempo iniziale 0 (**VAS0** colonna colore **blu**) e dopo la prima settimana di trattamento (**VAS7** colonna colore **verde**). Si osserva che i pazienti del gruppo 1 (protocollo Flavonil) accusavano inizialmente una maggiore intensità del dolore.

Il sintomo **sanguinamento**, nei pazienti affetti da irritazione anale lo abbiamo studiato con il **Cochran test**, osservando differenze altamente significative nel gruppo Flavonil e nel gruppo controlli ( $p < 0,0001$ ); significative nel gruppo Centella ( $p < 0,004$ ). Abbiamo quindi eseguito il **McNemar test** osservando una differenza altamente significativa nella I settimana di trattamento con il **protocollo Flavonil** ( $p < 0,0001$ ) e in II settimana ( $p < 0,039$ ). Nel gruppo trattato con **protocollo Centella** non abbiamo osservato differenze significative (a causa dell'esiguità numerica), ma i pazienti smettono di sanguinare in II settimana. Nel gruppo di controllo abbiamo osservato il miglioramento della sintomatologia a partire dalla II settimana ( $p < 0,0001$ ), come sintetizzato nel Grafico 6.



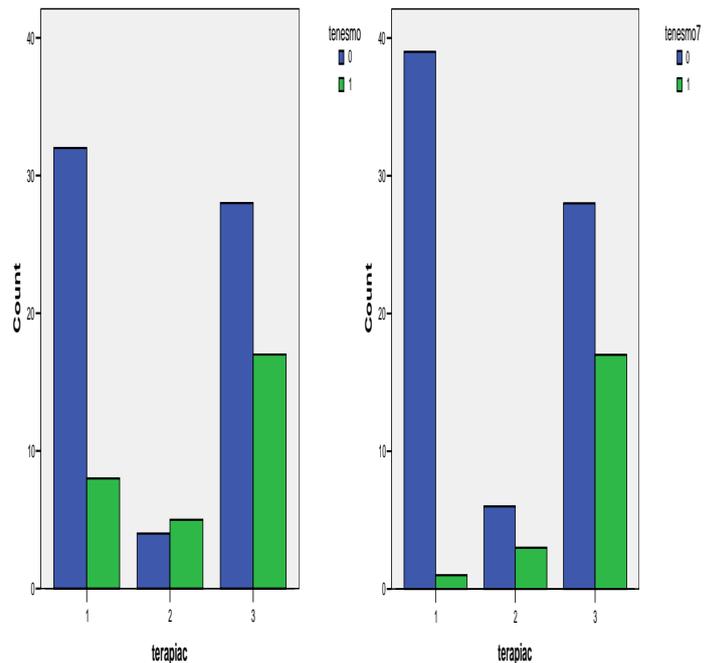
**Grafico 6:** variazione del sintomo **sanguinamento** al tempo 0 (grafico sinistro "sangue") e dopo la prima settimana di trattamento (grafico destro "sangue7"). In ordinata è riportato il numero dei pazienti affetti da irritazione anale, **non sanguinanti** (colonna blu) e **sanguinanti** (colonna verde). Confronto dei tre protocolli Flavoni (1), Centella (2), controlli (3) elencati in ascissa (terapia c).

Nel caso del **tenesmo**, abbiamo osservato una riduzione altamente significativa della sintomatologia nel gruppo trattato con **protocollo Flavonil** e nel gruppo **controlli** ( $p < 0,0001$ ), riduzione significativa nel gruppo trattato con **protocollo Centella** ( $p < 0,013$ ), come si evince dalla Tab. 14.

Irritazione anale-tenesmo-Cochran test	
Prot.Flavonil Asymp. Sig. (2-tailed)	0,0001
Prot.Centella Asymp. Sig. (2-tailed)	0,013
Controlli Asymp. Sig. (2-tailed)	0,0001

Tab. 14: sintesi del **Cochran test** per **tenesmo** nei pazienti con diagnosi di irritazione anale nei tre protocolli.

Con il **McNemar test** abbiamo osservato per il **protocollo Flavonil** una differenza significativa in I settimana di trattamento ( $p < 0,039$ ), nel **protocollo Centella** nessuna significatività nelle tre settimane di osservazione, nel gruppo controlli si osserva un miglioramento spontaneo dalla II settimana ( $p < 0,008$ ).

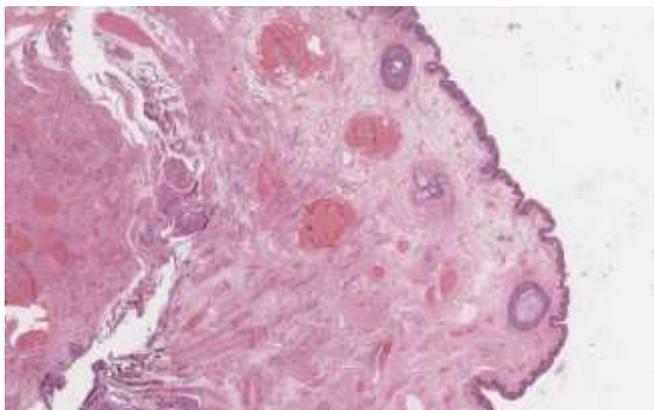


**Grafico 7:** variazione del sintomo **tenesmo** nella diagnosi di irritazione anale al tempo 0 (grafico sinistro "tenesmo") e dopo la prima settimana di trattamento (grafico destro "tenesmo7"). In ordinata è riportato il numero dei pazienti, **senza tenesmo** (colonna blu), **con tenesmo** (colonna verde). Confronto dei tre protocolli Flavoni (1), Centella (2), controlli (3) elencati in ascissa (terapia c).

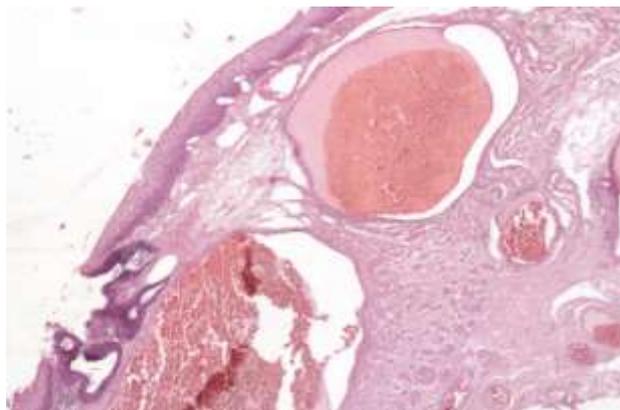
Dall'analisi dei dati della I settimana di trattamento risulta dal **Cochran test** una differenza significativa della **sensazione di peso** nei pazienti trattati con il protocollo **Flavonil** ( $p < 0,008$ ), non significativa nei trattati con il **protocollo Centella**, altamente significativa nel gruppo di **controllo** ( $p < 0,0001$ ). Abbiamo quindi approfondito l'analisi con il **McNemar test** senza riscontrare significatività nelle tre settimane di osservazione nei tre protocolli.

#### Risultati delle indagini anatomopatologiche

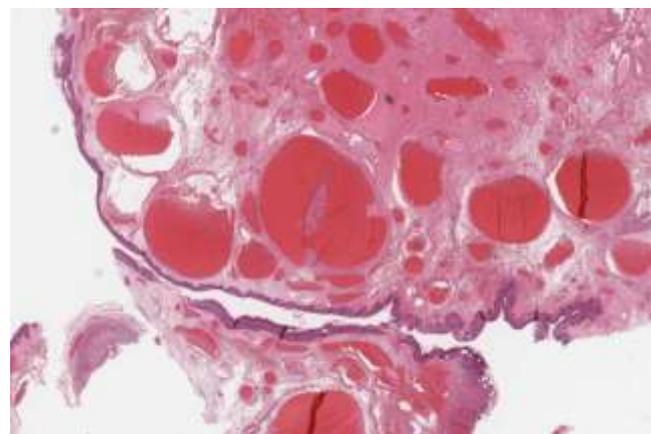
I cuscinetti anali o corpi cavernosi dell'ano o cuscinetti emorroidari, consistono in tessuto spongioso vascularizzato da fistole artero-venose presenti nel canale anale, fisiologicamente al di sopra della linea pettinata, 2 a destra (anteriore e posteriore) e uno a sinistra. I pazienti sottoposti ad intervento chirurgico con terapia di supporto con **protocollo Flavonil** hanno avuto un migliore risultato rispetto a quelli trattati con **protocollo Centella** perché risulta istologicamente una maggiore riduzione dell'ectasia vascolare come in Fig. 4.



**Fig. 4** Nodulo emorroidale istologicamente caratterizzato da diffusa fibrosi e da aspetti involutivi dei vasi venosi che appaiono rarefatti, lievemente ectasici e congesti, come effetto del trattamento farmacologico con **flavonoidi**.



**Fig. 5** Nodulo emorroidale con discreta ectasia venosa nella zona di transizione alla giunzione anorettale in paziente trattato con protocollo **Centella**.



**Fig.6** Nodulo emorroidale il cui asse stromale è prevalentemente occupato da vasi venosi marcatamente ectasici e congesti con estese emorragie perivascolari. In questo caso assenza di fenomeni di fibrosi, come si osserva nella fase acuta della malattia emorroidaria (ME), **senza trattamento** farmacologico di supporto.

I pazienti trattati con terapia postoperatoria tradizionale, mostrano all'esame istologico una ectasia vascolare e avanzato grado di fibrosi, esito di un lungo ed intenso processo flogistico (vedi Fig. 6 e allegato 3).

## Discussione

Nel gruppo dei pazienti con diagnosi di **emorroidi di III grado** abbiamo osservato una significativa riduzione del **dolore** tra I e II e tra II e III settimana in tutti i gruppi terapeutici ma più spiccatamente nel gruppo trattato con **protocollo Flavonil** ( $p < 0,0001$ ). Confrontando gli effetti dei protocolli tra loro risulta che i

pazienti sottoposti a protocollo Flavonil partono da un valore medio di VAS più elevato rispetto agli altri protocolli e il miglioramento è più evidente ma non abbiamo osservato differenze significative al confronto Flavonil contro Centella mentre, l'effetto sul dolore, è migliore nel confronto protocollo Centella/controlli, rispetto al protocollo Flavonil/controlli, perché il numero dei pazienti guariti in prima settimana è maggiore. Sul **sanguinamento** il **protocollo Flavonil**, risulta significativamente efficace già dalla I settimana di trattamento ( $p < 0,001$ ) mentre il **tenesmo**, si riduce significativamente solamente nei controlli ( $p < 0,0001$ ) in I settimana, rivelando l'inefficacia dei due protocolli sul tenesmo. La **sensazione di peso** risulta migliorare significativamente nel gruppo trattato con **Flavonil** ( $p < 0,001$ ).

Nel gruppo dei pazienti con diagnosi di **emorroidi di III e IV grado**, considerati cumulativamente per il piccolo numero di pazienti con emorroidi di IV grado, abbiamo osservato una omogeneità di composizione per quanto riguarda il genere maschile, dei gruppi trattati e di controllo per numerosità, età media e BMI. Nel genere femminile i tre gruppi non sono risultati omogenei. Analogamente al III grado, il **dolore** si riduce significativamente in tutti i gruppi ma nel **protocollo Centella** abbiamo osservato differenze significative solo in I e II settimana ( $p < 0,0001$ ). Nel confronto tra protocolli due a due risultano differenze significative nei confronti Flavonil/controllo e Centella /controllo ma non abbiamo osservato differenze significative nel confronto Flavonil/Centella nelle tre settimane di osservazione, seppure il **protocollo Flavonil** mostra un miglior trend nella sintomatologia dolorosa, diversamente da quanto risulta dallo

studio dei risultati sul trattamento del dolore nelle emorroidi di III grado, dove risulta più efficace il **protocollo Centella**. La discrepanza potrebbe dipendere dall'osservazione che il sintomo dolore, nel gruppo con diagnosi di emorroidi di III grado, non è inizialmente sovrapponibile, mentre nel gruppo cumulativo con diagnosi di emorroidi di III e IV grado, l'intensità di dolore iniziale è sovrapponibile. In ogni caso, i pazienti con protocollo Centella riferiscono che l'impiego della crema Centella Complex, inizialmente determina una sensazione di bruciore che scompare dopo una decina di minuti.

Nel **sanguinamento** abbiamo osservando l'efficacia del protocollo Flavonil ( $p < 0,0001$ ) e del protocollo Centella ( $p < 0,031$ ) già dalla I settimana mentre i controlli migliorano spontaneamente solo a partire dalla II settimana, analogamente alla selezione di emorroidi di III grado. Per quanto riguarda il sintomo **tenesmo** abbiamo osservato invece, per il **protocollo Flavonil** una differenza significativa già nella I settimana di trattamento ( $p < 0,004$ ), e che i **controlli** migliorano solo dalla II settimana ( $p < 0,004$ ). Nel trattamento della **sensazione di peso** risultano efficaci sia il **protocollo Flavonil** ( $p < 0,001$ ), che il **protocollo Centella** ( $p < 0,039$ ) ma il protocollo Flavonil mostra differenze significative già dalla I settimana di trattamento ( $p < 0,012$ ), analogamente alla selezione di emorroidi di III grado.

Nei pazienti affetti da **RAGADE ANALE** abbiamo osservato una composizione disomogenea per numerosità dei casi, età media e BMI. Non è stato arruolato il gruppo controllo per scarsità dei casi. Il **dolore** risulta essere trattato efficacemente sia con il **protocollo Flavonil** ( $p < 0,0001$ ) che con il **protocollo Centella** ( $p < 0,012$ ) anche se i pazienti del protocollo Flavonil accusavano inizialmente una maggiore intensità del dolore. L'efficacia del trattamento si manifesta già dalla I settimana sia con il **protocollo Flavonil** ( $p < 0,02$ ) che nel **protocollo Centella** ( $p = 0,066$  perché solo pochi casi). Nel **sanguinamento** abbiamo osservato in I settimana una differenza significativa a favore dei pazienti trattati con **protocollo Flavonil** ( $p < 0,022$ ).

La composizione del gruppo dei pazienti chirurgici con diagnosi di emorroidi di IV grado sanguinanti, **OPERATI** con emorroidectomia, risulta disomogenea per numerosità ed età media ma per BMI i tre gruppi di maschi -due gruppi **trattati** e un gruppo **controllo**- risultano omogenei. A causa di ciò, possiamo dire che per quanto riguarda il **dolore** risultano differenze significative osservabili soltanto per il protocollo **Flavonil** in I e II settimana ( $p < 0,01$ ).

Nei pazienti affetti da **IRRITAZIONE ANALE** il **dolore** si è ridotto in modo altamente significativo sia spontaneamente (nel gruppo **controlli**), sia nei pazienti trattati con **protocollo Flavonil**, ma questi guariscono quasi tutti in I settimana ( $p < 0,0001$ ). Significative differenze si osservano anche nel gruppo trattato con il **protocollo Centella** in I, II e III settimana con attenuazione del dolore, lentamente nel tempo. Confrontando i tre gruppi due a due risultano significative differenze a favore del protocollo Flavonil contro il protocollo Centella ( $p < 0,012$ ), altamente significative tra protocollo Flavonil e controlli ( $p < 0,0001$ ). Il confronto Centella contro controlli è significativo solo in I settimana ( $p < 0,026$ ) ma l'analisi evidenzia che la media dell'intensità del **dolore** iniziale risulta più elevata nel gruppo di pazienti trattati con protocollo Flavonil. Il **sanguinamento** si arresta in misura altamente significativa già in I settimana di trattamento con **protocollo Flavonil** ( $p < 0,0001$ ) mentre il gruppo trattato con **protocollo Centella** smette di sanguinare in II settimana, come si osserva anche nel gruppo di controllo ( $p < 0,0001$ ). Il **tenesmo** si riduce significativamente nel gruppo trattato con protocollo Flavonil in I settimana di trattamento ( $p < 0,039$ ), un miglioramento spontaneo nei controlli dalla II settimana ( $p < 0,008$ ), nessuna significatività nelle tre settimane di osservazione nel gruppo trattato con protocollo Centella. La **sensazione di peso**, nei pazienti trattati con **protocollo Flavonil** si attenua ( $p < 0,008$ ), non cambia nei trattati con il **protocollo Centella**. Quindi si deduce una maggiore efficacia del protocollo Flavonil.

I flavonoidi hanno un effetto modulatore sulla risposta dell'organismo nei confronti dell'infiammazione (19,20), prevengono la liberazione e la biosintesi delle molecole dell'infiammazione (19) e della risposta iperergica quali istamina, serina-proteasi, prostaglandine e leucotrieni e tale evidenza (15,16), concorda con i risultati del nostro studio. Anche gli esami istologici eseguiti nella nostra esperienza hanno dimostrato che i flavonoidi riducono la permeabilità capillare sul circolo sanguigno favorendo la biosintesi del collagene Cho (23), Boyle (27), Cesarone (36) perché ne rafforzano i legami molecolari crociati, e ne inibiscono l'idrolisi enzimatica ad opera di enzimi secreti dai leucociti durante l'infiammazione e dai microbi in corso di infezione. Boyle (27) per quanto riguarda la rutina, riferisce che allevia i sintomi dovuti alla stasi linfatica ed al rallentamento della circolazione venosa così come risulta anche nella nostra esperienza.

Cataldi (28) attribuisce alla rutina, la proprietà di rafforzare la parete dei capillari. Anche nella nostra esperienza il composto rutina, bromelina, semi di borragine riduce il sanguinamento delle emorroidi in fase acuta in modo significativo (Grafico 2).

Cho (23) e Vannacci (30) hanno documentato rispettivamente che i flavonoidi e la Centella asiatica stimolano la sintesi del collagene di tipo 1, la produzione ed accumulo di nuova matrice extracellulare migliorando il trofismo vascolo-connettivale, accelerando i processi di riparazione del danno tissutale, riducendo l'ectasia vascolare ed il linfedema, come è stato constatato anche nel nostro studio (vedi Fig. 4 e Fig. 5 e Allegato 3).

Come risulta anche dagli studi del Prof. Filippo La Torre, i Flavonoidi hanno un effetto terapeutico significativo perché attenuano sensibilmente il **dolore** nei pazienti affetti da emorroidi di III e IV grado come nella nostra esperienza, dove risulta un effetto terapeutico già dalla prima settimana ( $p < 0,0001$ ).

Dal confronto tra **protocollo Flavonil** /controlli ( $p < 0,0001$ ) e tra il **protocollo Centella/controlli** ( $p < 0,0001$ ) si evince un sicuro effetto terapeutico di entrambe le formulazioni (14,15).

Incandela e Cesarone (34) affermano che la frazione triterpenica, somministrata per via orale, generalmente alla dose giornaliera di 120 mg, come nel nostro studio, aumenta la saturazione transcutanea di ossigeno, diminuisce la saturazione transcutanea di  $CO_2$ , diminuisce l'edema alle caviglie e la permeabilità capillare. Il composto Centella asiatica, ippocastano, bromelina, hamamelis, somministrato al dosaggio giornaliero di 50,4 mg (2 compresse da 12,6 mg di Centella), risulta essere clinicamente efficace, di basso dosaggio e ben modulabile in una terapia scalare con significativo miglioramento dei sintomi soggettivi e oggettivi. Nella nostra esperienza, nei pazienti affetti da emorroidi di III e IV grado, il **sintomo tenesmo**, migliora significativamente già in prima settimana nei trattati con rutina, bromelina, olio di semi di borragine ( $p < 0,0001$ ) che risulta determinare all'esame istologico, una maggiore riduzione dell'ectasia vascolare come confermato dai nostri risultati istologici (34).

Attualmente la preparazione "rutina, bromelina, semi di borragine" ed estere triterpenico dell'estratto di Centella asiatica sono classificati come integratori alimentari OTC e sono esenti dall'obbligo di prescrizione. A differenza di quanto accade all'interno dell'Unione Europea, il Ministero della Salute Italiano ha previsto per i **farmaci non soggetti a prescrizione** un'ulteriore suddivisione in due categorie: farmaci **su consiglio** e **farmaci da banco**. Nel caso dei farmaci su consiglio, pur non essendo soggetti a prescrizione, le istruzioni relative alle modalità d'uso, dosaggio e durata della terapia vengono fornite dal medico o dal farmacista e non sono accessibili senza un controllo da parte del medico, non sono rimborsabili dal Servizio Sanitario Nazionale, trattandosi di composti da usare in caso di **urgenza**, come il siero antiviperico e tutti i medicinali **omeopatici**. I **farmaci da banco**, invece, vengono comunemente chiamati OTC, utilizzando le

iniziali dell'espressione **Over The Counter**, cioè "sopra il bancone (del farmacista)". Per loro natura e **obiettivo terapeutico** sono concepiti e destinati all'uso autonomo da parte del cittadino, senza bisogno di intervento del medico per la diagnosi, la prescrizione o la sorveglianza durante il trattamento. I farmaci da banco, si utilizzano limitatamente al trattamento di disturbi lievi e transitori e dei loro sintomi (raffreddore, tosse, disturbi gastrici, stipsi, mal di testa). I farmaci OTC sono stati immessi in commercio sottoposti a prescrizione medica per almeno cinque anni, in uno dei paesi dell'Unione europea, per garantirne la provata efficacia e sicurezza d'uso. Non causano problemi di abuso e di tossicità e sono utilizzabili in completa autonomia.

### **Conclusioni**

I dati mostrano che l'uso della dieta specifica fornisce ai pazienti il corretto apporto calorico, di fibra e di cellulosa, volti ad ottenere un benessere psicofisico. Il miglioramento marcato del tono psicofisico ed il mantenimento della massa magra nel gruppo trattato con dieta e terapia medica, rappresentano un aspetto rilevante di questo studio. Le cure igieniche consistenti nell'abolizione della carta igienica a fine evacuazione e lavaggio con sapone medicato specifico (Fisian-Valderma), asciugatura delicata del perineo con falda morbida di cotone, determinano una significativa e precoce riduzione della sintomatologia dolorosa e del sanguinamento, specialmente se associati con il supporto terapeutico farmacologico orale e topico, in tutti i parametri studiati in tutti i pazienti trattati.

L'esperienza clinica indica un effetto favorevole ottenuto dal concorso sinergico di tutti i componenti terapeutici indicati, rispetto al gruppo di controllo.

Nel portatore di **emorroidi di III grado** il trattamento del dolore nell'infiammazione emorroidaria acuta, Centella sembra essere più efficace, nel sanguinamento e sensazione di peso prevale Flavonil, sul tenesmo sono entrambi non efficaci.

Nel gruppo affetto da **emorroidi di III e IV grado** considerato cumulativamente, risulta che nel trattamento del dolore da infiammazione acuta, prevale Centella, nel sanguinamento e sensazione di peso prevale invece Flavonil, sul tenesmo sono efficaci entrambi.

Nel portatore di **ragade anale**, nel trattamento del dolore sono entrambi efficaci, nel sanguinamento prevale Flavonil.

I pazienti sottoposti ad **intervento chirurgico** con il supporto del protocollo Flavonil hanno avuto un migliore risultato nel trattamento del dolore documentato anche istologicamente dalla riduzione dell'ectasia vascolare. I pazienti trattati con terapia tradizionale mostrano, all'esame istologico una notevole ectasia vascolare, emorragie perivascolari e fibrosi, esito di un lungo ed intenso processo flogistico.

Per i pazienti affetti da **irritazione anale**, nel trattamento del dolore Centella e Flavonil sono entrambi efficaci, nel sanguinamento, tenesmo e sensazione di peso sembra invece prevale Flavonil.

Sulla base della nostra esperienza e dell'efficacia dimostrata dalle formulazioni impiegate nel nostro studio, riteniamo che la collocazione di Flavonil 300 mg, compresse e pomata, e Centella Complex, compresse e, Proctocella crema, tra i farmaci OTC, sia sottostimata e che convenga inquadrali tra i farmaci soggetti a consiglio medico, meglio se prescrivibili sotto controllo specialistico.

211 pazienti possono sembrare molti, ma se distribuiti in 4 diversi gruppi di diagnosi (emorroidi III e IV grado, ragade, operati per emorroidi di IV grado sanguinanti ed irritazione anale) e all'interno di ogni diagnosi, suddivisi in tre gruppi di trattamento (protocollo Flavonil, protocollo Centella, e controlli), si deduce che, fatalmente, i numeri sono insufficienti per trarre delle conclusioni definitive in molti dei quadri clinici studiati. Proseguiremo quindi, nello studio intrapreso per arrivare ad una numerosità di casi in grado di assicurare la completa significatività statistica dei risultati ottenuti in

tutti i quadri clinici, specificatamente per i pazienti sottoposti al trattamento chirurgico. In tale ambito, verranno altresì studiati istochimicamente e biochimicamente i tessuti emorroidari escissi a pazienti sottoposti ad emorroidectomia, per verificare l'esistenza di una correlazione strutturale circa il tipo di collagene del tessuto connettivo, confrontandolo con i tessuti resecati a pazienti affetti da ernia inguinale e da varici degli arti inferiori.

I pazienti trattati con terapia tradizionale postoperatoria, mostrano all'esame istologico ectasia vascolare e un avanzato grado di fibrosi, esito di un lungo ed intenso processo flogistico. I pazienti sottoposti ad intervento chirurgico preceduto e seguito dal supporto del protocollo Flavonil, hanno avuto un migliore risultato rispetto a quelli trattati con protocollo Centella ed ai controlli perché il protocollo Flavonil sembrerebbe ridurre maggiormente l'ectasia vascolare.

L'associazione di cure igieniche con detergente specifico, l'abolizione dell'impiego della carta igienica, la dieta specifica, associata alla risoluzione della stipsi, ottenuta con il trattamento dietoterapico descritto, possono far regredire la fase acuta, attenuare il sanguinamento e il dolore ed evitare l'intervento chirurgico di emorroidectomia, abbassando la percentuale (7,28%) al disotto del 9% riportata da Altri Autori (2,15,16).

La nostra esperienza e la letteratura, pur evidenziando la potenziale utilità dei composti "rutina, bromelina, olio di semi di borragine" e "Centella asiatica, ippocastano, bromelina, hamamelis" sugli indicatori di flogosi, sul dolore anale, e sul sanguinamento acuto nei pazienti proctologici, invitano all'ulteriore approfondimento della tematica. Riteniamo pertanto utile la prosecuzione della nostra ricerca per raggiungere un campione numericamente più esteso, in modo tale da poter trarre conclusioni certe in merito ad alcuni end-point, tra i quali la conferma della possibilità della regressione della ME e la possibilità di evitare l'intervento chirurgico. In questo modo si potrebbero ridurre rischio e sofferenza al paziente, l'ansia ai

familiari e i costi economici e logistici al Sistema Sanitario e al sistema produttivo.

### Bibliografia

- (1) Corman ML. *Colon and Rectal surgery*. Second edition J.B. Lippincott Company, Philadelphia 1989:49-105
- (2) Antropoli Carmine Approccio razionale al problema delle emorroidi. Terapia medica e chirurgica. Medico e Paziente Società Italiana di Chirurgia SIC 2005;31 (1):10-15
- (3) Colorectal Disease 2005; ECCP/EACP second joint meeting abstracts suppl, 80(12)
- (4) Haas PA, Haas GP, Schmaltz S, Fox TA Jr. *The prevalence of hemorrhoids*. Dis Colon Rectum 1983 Jul; 26(7); 435-9
- (5) Iannucci CV, Capoccia D, Calabria M, Leonetti F. *Metabolic syndrome and adipose tissue: new clinical aspects and therapeutic targets*. Curr Pharm Des. 2007; 13(21): 2148-68.
- (6) Haslam D.W, James P. *Obesity*. Lancet Oct 2005; 366: 1197-209.
- (7) Meter U, Axel M. Gressner. *Endocrine regulation of energy metabolism: review of pathobiochemical and clinical aspects of leptin, ghrelin, adiponectin and resistin*. Clinical Chemistry 2004; Vol. 9: 1511-1525.
- (8) Iacobellis O, Ribaud MC, Zappaterreno A, Vecci E, Tiberti C, Di Mario U, Leonetti F. *Relationship of insulin sensitivity and left ventricular mass in uncomplicated obesity*. Obes Res. 2003 Apr;11(4):518-24.
- (9) Iacobellis O, Ribaud MC, Leto O, Zappaterreno A, Vecci E, Di Mario U, Leonetti F. *Influence of excess fat on cardiac morphology and function: study in uncomplicated obesity*. Obes Res. 2002 Aug;10(8):767-73.
- (10) Vysloužil K, Zbořil P, Skalický P, Vomáčková K. *Effect of hemorrhoidectomy on anorectal physiology*. International Journal of Colon Rectal Disease 2010 Feb; Vol. 25 No. 2: 259-65
- (11) Khafagy W, El Nakeeb A, Fouda E, Elhak NG, Farid M, Elshobaky M. *Conventional haemorrhoidectomy, stapled haemorrhoidectomy, Doppler guided haemorrhoidectomy artery ligation; post operative pain and anorectal manometric assessment*. Hepatogastroenterology 2009 Jul-Aug; 56(93): 1010-5
- (12) *Monograph –Diosmin*. Alternative Medicine Review 2004. Vol 9 No.3
- (13) Jiag ZM, Cao JD. *The impact of micronized purified flavonoid fraction on the treatment of acute haemorrhoidal episodes*. Curr Med Res Opin. 2006 Jun;22(6):1141-7.
- (14) La Torre F., Nicolai A.P., Otti M.: *“Malattia emorroidaria e trattamento conservativo. Revisione della letteratura sull’impiego di Diosmina ed Esperidina micronizzate”*. Minerva Chirurgica, Vol. 54, n. 12, pag. 909-916, Dicembre 1999.
- (15) La Torre F., Nicolai A.P.: *Clinical Use of Micronized Purified Flavonoid Fraction for Treatment of Symptoms after Hemorrhoidectomy: Results of a Randomized, Controlled Clinical Trial Dis Colon Rectum*, May 2004;
- (16) Donato F. Altomare, Marcella Rinaldi, Filippo La Torre, Donato Scardigno, Antonietta Roveran, Stefano Canuti, Giuseppe Morea, Liana Spazzafumo: *“Red Hot Chili Pepper and Hemorrhoids: The Explosion of a Myth: Results of a Prospective, Randomized, Placebo-Controlled, Crossover Trial”* – Dis. Colon Rectum 2006; 49: 1018-1023.
- (17) Shin DY, Lee WS, Lu JN, Kang MH, Ryu CH, Kim GY, Kang HS, Shin SC, Choi YH. *Induction of apoptosis in human colon cancer HCT-116 cells by anthocyanins through suppression of Akt and activation of p38-MAPK*. International Journal of Oncology, 2009 Dec, 35(6):1499-504
- (18) Chobotova K, Vernallis AB, Majid FA. *Bromelain’s activity and potential as an anti-cancer agent: Current evidence and perspectives*. Cancer Letters 2010 Apr; 290(2): 148-56
- (19) Bhui K, Prasad S, George J, Shukla Y. *Bromelain inhibits COX-2 expression by blocking the activation of MAPK regulate NF-kappa B against skin tumor-initiation triggering mitochondrial death pathway*. Cancer Letters 2009 Sept; 282(2): 167-76
- (20) Pietta PG. *Flavonoids as Antioxidants*. J. Nat. Prod. 2000; 63 (7): 1035-42
- (21) Chiba H, Uehara M, Wu J, Wang X, Masuyama R, Suzuki K, Kanazawa K, Ishimi Y. *Hesperidin, a citrus flavonoid, inhibits bone loss and decreases serum and hepatic lipid in ovariectomized mice*. J Nutr. 2003 Jun: 133(6): 1892-7
- (22) Lyu SY, Rhim JY, Park WB. *Antiherpetic activities of flavonoids against herpes simplex virus type 1 (HSV-1) and type 2 (HSV-2) in vitro*. Arch. Pharm. Res 2005 Nov; 28(11): 1293-301.
- (23) Cho JW, Cho SY, Lee SR, Lee KS. *Onion extract and quercetin induce matrix metalloproteinase-1 in vitro and in vivo*. Int. J. Mol. Med. 2010 Mar; 25(3):347-52
- (24) Kim HP, Son KH, Chang HW, Kang SS. *Anti-inflammatory Plant Flavonoids and Cellular Action Mechanisms*. Journal of Pharmacological Sciences 2004; 96,229-245
- (25) H.G. Montano Et al. *Phytoplasma in “fava d’anta” tree (Dimorphandra gardneriana) in Brazil*. Bulletin of Insectology 60 (2): 147-148, 2007.
- (26) Asgary S, Naderi G, Sarrafzadegan N, Ghassemi N, Boshtam M, Rafie M, Arefian A. *Anti-oxidant effect of flavonoids on hemoglobin glycosylation*. Pharma Acta Helv 1999 Feb; 73(5):223-6.
- (27) Boyle SP, Dobson VL, Duthie SJ, Hinselwood DC, Kyle JA, Collins AR. *Bioavailability and efficiency of rutin as an antioxidant: a human supplementation study*. European Journal Of Clinical Nutrition (2000) 24, 774-782.
- (28) Cataldi A, Gasbarro V, Viaggi R, Soverini R, Gresta E, Mascoli F. *Effectiveness of the combination of alphatocopherol, rutin, melilotus, and centella asiatica in*

the treatment of patients with chronic venous insufficiency. *Minerva Cardioangiol* 2001 Apr; 49(2): 159-63

(29) Weed S. *Wise woman Herbal for the Chilbearing Year*- ISBN 0-9614620-0-0

(30) Vannacci A. Et al. *Herbal medicine in the management of venous insufficiency and lymphedema*. *G.I.O.T.* 2009;35:23-33

(31) Della Loggia R. *Atlante di Fitoterapia*, UTET 2006

(32) 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.

(33) 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.

(34) 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.

(35) 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, TcPO<sub>2</sub>-CO<sub>2</sub>, and leg volumetry*. *Angiology* 1992;52(Suppl.2):S45-8.

(36) 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.

(37) 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.

(38) Casley-Smith JR, Földi-Böröcsök 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.

(39) Lentili P.B., Risso D., Ravera G.: *Statistica Medica*, Mc Graw Hill 2a edizione, pag. 153.

(40) *Livelli di Assunzione Giornalieri Raccomandati di Nutrienti Per La Popolazione Italiana (L.A.R.N.)*, Società Italiana Di Nutrizione Umana, Revisione 1996

All.1

## Questionario

prevenzione delle patologie del Colon-Retto-Ano

data..... VAS.....

COGNOME.....NOME.....

TELEFONO/E-Mail.....

età..... peso (Kg).....ALTEZZA (cm).....

### **Predisposizione Familiare**

**Patologie Neoplastiche**

**Patologie non Neoplastiche**

GENITORI                      SI     NO

FRATELLI                     SI     NO

AFFINI                         SI     NO

### **Storia Personale**

**Patologie non Neoplastiche**

COLON      SI                       NO

RETTO      SI                       NO

ANO         SI                       NO

**Patologie Neoplastiche**

COLON      SI                       NO

RETTO      SI                       NO

ANO         SI                       NO

**Precedenti interventi**

MALATTIA.....

TIPO DI INTERVENTO.....



## All.2

### Fitoterapici vasoattivi

Fitoterapico	parte utilizzata	Proprietà terapeutiche	Precauzioni
<i>Centella Asiatica</i> (Centella) Famiglia: <i>Apiaceae</i>	Foglie	<b>Azione principale:</b> flebo protettiva. <b>Altre azioni:</b> antiedema, cicatrizzante. <b>Indicazioni:</b> 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.	<b>Azione principale:</b> linfodrenante. <b>Altre azioni:</b> flebo protettiva. <b>Indicazioni:</b> 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	<b>Azioni principali:</b> capillaroprotettiva, flebo-protettiva <b>Altre azioni:</b> antiradicalica, cardioprotettiva, antiaggregante piastrinica. <b>Indicazioni:</b> 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	<b>Azione principale:</b> fleboprotettiva. <b>Altre azioni:</b> antiossidante, antiradicalica. <b>Indicazioni:</b> 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	<b>Azione principale:</b> linfodrenante <b>Altre azioni:</b> flebo protettiva. <b>Indicazioni:</b> 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.

**Allegato 3**

**Risultati degli esami istologici eseguiti su tutti i pazienti sottoposti a terapia chirurgica e supportati con protocollo Flavonil (D1), protocollo Centella (D2) e terapia tradizionale (D3).**

<b>Pazienti operati</b>	<b>Fibrosi</b>	<b>Vascolarizzazione venosa</b>	<b>Ectasia vasi</b>	<b>Gruppo</b>
1	2	2	1	D1
2	1	3	3	D3
3	1	3	3	D2
4	2	2	1	D1
5	1	3	3	D3
6	1	3	3	D2
7	2	2	2	D3
8	1	3	3	D1
9	1	3	2	D3
10	1	3	3	D3
11	2	2	2	D1
12	3	2	1	D3
13	1	1	1	D1
14	1	2	3	D2
15	2	1	1	D1

Abbiamo studiato istologicamente i pezzi operatori di 15 pazienti operati classificando i parametri di Fibrosi, Vascolarizzazione venosa ed Ectasia vasale, in ordine crescente da 1 a 3.

- **Fibrosi:** involuzione del tessuto cavernoso rettale in tessuto fibroso quale esito di processo flogistico o polipo fibroepiteliale che ha trasformato il cuscinetto emorroidario in marisca;
- **Vascolarizzazione venosa:** numero dei vasi venosi per campo microscopico;
- **Ectasia vascolare:** morfologia e numerosità dei vasi ectasici per campo.