

Effetti di una formulazione di diosmina, glicosidi cumarinici e triterpeni sulle emorragie, sulla trombosi e sul dolore conseguenti alla prolassectomia con Stapler: uno studio prospettico, randomizzato, controllato con placebo

Michele Schiano di Visconte¹ · Francesco Nicolì² · Roberto Del Giudice¹ · Tommaso Cipolat Mis¹

Approvato: 24 ottobre 2016
©Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016

Riassunto

Scopo Abbiamo analizzato l'efficacia della somministrazione orale di una formulazione di diosmina, glicosidi cumarinici e *Centella asiatica* (Venoplant®) per la prevenzione di emorragie, dolori e trombosi delle emorroidi interne ed esterne conseguenti alla prolassectomia con Stapler (SA).

Metodi La SA è stata effettuata su 182 pazienti affetti da emorroidi di terzo grado. Prima dell'intervento i pazienti sono stati suddivisi equamente ed in modo casuale in due gruppi. Ai pazienti del Gruppo A è stato somministrato Venoplant per i 30 giorni successivi alla SA ed il gruppo B ha assunto un farmaco placebo per i 30 giorni successivi alla SA. Per il dolore postoperatorio ai pazienti è stato somministrato il paracetamolo. Le visite (v)1, v2 e v3 sono state effettuate rispettivamente 7, 15 e 30 giorni dopo l'operazione e sono stati valutati gli episodi emorragici (esame clinico), la scala visuo-analogica del dolore (VAS), la trombosi (esame clinico) ed il dolore (dosaggio del paracetamolo, VAS).

Risultati In sede di v1, v2 e v3 i numeri dei pazienti che presentavano emorragie nei gruppi A e B erano rispettivamente 21 e 46, 3 e 25 e 1 e 5 ($p < 0,05$). In sede di v1, v2 e v3 i numeri dei pazienti affetti da emorroidi interne trombizzate nei gruppi A e B erano rispettivamente 3 e 13, 2 e 11 e 1 e 8 ($p < 0,05$). Il numero di pazienti che hanno assunto almeno una compressa di paracetamolo era

simile in entrambi i gruppi al momento della v1 ma è aumentato significativamente nel gruppo B rispetto al gruppo A in sede di v2 e v3 ($p < 0,05$); i risultati della VAS erano equivalenti alla v1, mentre nelle v2 e v3 è stato registrato un aumento considerevole nel gruppo B ($p < 0,05$).

Conclusioni Venoplant ha ridotto efficacemente le emorragie conseguenti alla SA, ha portato alla diminuzione dell'incidenza di emorroidi interne trombizzate e del dolore postoperatorio.

Keywords Prolassectomia con Stapler · Complicazioni · Venoplant · Emorragia · Dolore · Trombosi

Introduzione

Nel 1993 la prolassectomia con Stapler (SA) è stata proposta come metodo alternativo per il trattamento chirurgico delle emorroidi [1]. La SA riduce la portata delle emorroidi interne interrompendone l'afflusso di sangue, diminuendo così la quantità di mucosa rettale che potrebbe essere soggetta al prollasso. Nei primi 7 giorni successivi all'intervento possono verificarsi diverse complicazioni: emorragie (predominanza, 0–68%), trombosi emorroidaria interna (TH; 5,5% [2]) e trombosi emorroidaria esterna (TEH; 0–13% [3]). Tali complicanze vengono solitamente trattate con un approccio conservativo. Solo un numero limitato di casi incorre in emorragie postoperatorie che provocano grave anemia che richiede un nuovo intervento chirurgico. Inoltre, sono stati riscontrati dolori postoperatori nel 24% dei pazienti sottoposti a SA [4].

I pazienti affetti da emorroidi di I o II grado, per i quali non è consigliabile un trattamento chirurgico, assumono generalmente farmaci contenenti la frazione flavonoidica purificata micronizzata (MPFF) [5, 6]. Gli studi sull'efficacia della MPFF per la cura delle prime complicazioni postoperatorie del trattamento emorroideo presentano dati controversi ed incompleti.

Materiale elettronico integrativo La versione online del presente articolo (doi:10.1007/s00384-016-2698-z) contiene materiale integrativo disponibile per utenti autorizzati.

✉ Michele Schiano di Visconte
mschianodivisconte@gmail.com

¹ Reparto di Medicina Generale e Chirurgia Coloretale, Ospedale S. Maria dei Battuti, Via Brigata Bisagno, 4, 31015 Conegliano, Veneto (TV), Italia

² Reparto di Chirurgia Generale, Ospedale S. Valentino, Via Montegrappa, 32, 31044 Montebelluna, TV, Italia

Diversi studi hanno riportato che i flavonoidi possono ridurre il verificarsi di emorragie postoperatorie [7, 8], ma non vi sono prove dell'efficacia di tali composti sui dolori e sulla trombosi postoperatori [5].

Il *Melilotus officinalis* è una pianta appartenente alla famiglia dei legumi che contiene cumarina e con azioni pro-linfocinetiche e proteolitiche. La cumarina riduce l'edema e l'infiammazione dei tessuti e favorisce un miglioramento della permeabilità capillare [9]; tuttavia, non si conosce il meccanismo alla base della sua attività farmacologica. È possibile aumentare l'effetto della cumarina utilizzandola unitamente ad altri componenti [9].

La *Centella asiatica* è una piccola pianta erbacea perenne che soffre le basse temperature e che riduce la permeabilità endoteliale e la filtrazione capillare. La capillaroscopia ha dimostrato che la *C. asiatica* condiziona la microcircolazione ed inibisce l'infiammazione [10, 11].

Il presente studio aveva come obiettivo la valutazione dell'efficacia della somministrazione orale di una formulazione di diosmina, glicosidi cumarinici e *C. asiatica* (Venoplant®; Aesculapius, Brescia, Italia) per prevenire emorragie, dolori, TH e TEH nei pazienti sottoposti a SA.

Pazienti e metodi

Il protocollo dello studio è stato approvato dal comitato etico di competenza. Tutti i pazienti hanno fornito un consenso scritto per partecipare al presente studio prospettico randomizzato.

Disegno dello studio

Questo studio ha coinvolto un totale di 182 pazienti sottoposti a SA per emorroidi di terzo grado nei reparti coloretali di due ospedali italiani (S. Maria dei Battuti ed Ospedale S. Valentino) nel periodo compreso tra il 1 giugno 2014 ed il 31 gennaio 2016. Prima dell'intervento i pazienti sono stati suddivisi in maniera casuale nel gruppo A o nel gruppo B attraverso l'utilizzo di GraphPad (San Diego, CA, USA). Per limitare il rischio di prevedere l'assegnazione del trattamento del paziente idoneo successivo, la randomizzazione è stata svolta a blocchi permutati di due, con una variazione casuale del numero di blocco, al fine di creare una tabella di randomizzazione. Il numero di randomizzazione è stato indicato sulla parte esterna di una busta contenente al suo interno l'indicazione del gruppo assegnato. Una volta registrato il paziente, la busta veniva aperta per rivelare il gruppo di destinazione. L'assegnazione della terapia non è stata comunicata ai pazienti, ai ricercatori ed allo statistico.

Criteri di inclusione ed esclusione

I pazienti erano ritenuti idonei all'inclusione nel presente studio se l'esame proctologico preoperatorio aveva confermato la presenza di emorroidi di terzo grado secondo la classificazione di Goligher [12]. Nessun paziente presentava preesistenti condizioni cliniche o stava assumendo medicinali che avrebbero potuto compromettere la possibilità di sottoporsi all'intervento. I criteri di esclusione comprendevano terapie con anticoagulanti ed antiaggreganti assunti per via orale e precedente radioterapia nella zona pelvi-perineale.

Gruppi e trattamento dei pazienti

Nel corso dell'esame preoperatorio (v0), i pazienti sono stati sottoposti a valutazione clinica e proctologica. La visita proctologica includeva l'ispezione dell'area perianale inerente la presenza di fistole anali, fessure anali e dermatiti perianali. Sul paziente, disteso sul lato sinistro, sono state effettuate una valutazione digitale ed un'anoscopia. Sono state inoltre registrate la natura e la durata dei sintomi e la gravità del disturbo emorroidario sulla base della classificazione di Goligher [12].

Tutti i pazienti sono stati sottoposti a SA svolta da due chirurghi che hanno utilizzato una suturatrice circolare da 33 mm. L'intervento è stato effettuato in day surgery e tutti i pazienti hanno trascorso una notte in ospedale. I pazienti del Gruppo A ($n = 91$) sono stati trattati con Venoplant (una compressa, tre volte al giorno (t.d.s.)) per 30 giorni dall'intervento. Ogni compressa di Venoplant conteneva i principi attivi diosmina (300 mg), cumarina (32 mg) e triterpeni in *C. asiatica* al 45% (15 mg). I pazienti di controllo (gruppo B, $n = 91$) hanno ricevuto una terapia a base di placebo (una compressa, t.d.s.) per 30 giorni dall'intervento. Ogni compressa di placebo conteneva solo eccipienti. Ai pazienti di entrambi i gruppi è stata prescritta una dieta ricca di fibre con un'integrazione degli agenti di carica (*Psyllium plantago*). A tutti i pazienti è stato somministrato il paracetamolo (500 mg per via orale) per affrontare il dolore postoperatorio. La valutazione della gravità del dolore è stata effettuata sulla base del numero di compresse. Ai pazienti è stato richiesto di registrare in un diario i sintomi ed i medicinali utilizzati per la cura del dolore postoperatorio. Ai pazienti ed al personale medico non è stato comunicato il protocollo dello studio. Sono stati condotti tre controlli aggiuntivi: le visite (v)1, v2 e v3 che sono state effettuate rispettivamente 7, 15 e 30 giorni dopo l'intervento. Nel corso di ogni esame sono stati valutati gli episodi emorragici e trombotici e sono state analizzate e discusse le informazioni riportate nel diario clinico del paziente. Le emorragie sono state verificate attraverso un esame proctologico, comprensivo di valutazione digitale ed anosopia, ed una valutazione soggettiva (scala visuo-analogica (VAS), in cui 0 = nessun sanguinamento e 10 = emorragia).

La trombosi emorroidaria è stata investigata solo tramite valutazione proctologica. Per la definizione dell'intensità del dolore è stata utilizzata un'altra VAS (dove 0 = nessun dolore e 10 = massimo dolore possibile). Tutti i pazienti sono stati seguiti dalla v1 fino al termine dello studio (v3). Tutti i medici specialisti hanno registrato i dati dei pazienti in un database dedicato.

Analisi statistiche

Tutte le analisi statistiche sono state effettuate dal medesimo operatore che non era condizionato dal protocollo dello studio. I dati sono stati analizzati utilizzando GraphPad. I risultati sono presentati come scarto quadratico medio. Per confrontare la variazione delle caratteristiche dei pazienti prima del trattamento è stata condotta un'analisi della varianza ad una via (ANOVA) seguita dalla comparazione multipla post hoc di Bonferroni ed il valore $p < 0,05$ è stato ritenuto significativo. È stato adottato il test chi quadrato per analizzare le differenze tra il gruppo A ed il gruppo B in merito alle emorragie ed alla trombosi emorroidaria ed il valore $p < 0,001$ è stato ritenuto significativo. Il test f di Fisher ANOVA ha permesso di studiare le diverse tipologie di dolore postoperatorio tra i due gruppi ed il valore $p < 0,05$ è stato ritenuto significativo. Le variazioni percentuali sono state analizzate attraverso il test esatto di Fisher.

Risultati

In totale allo studio hanno partecipato 182 pazienti che sono stati sottoposti alla SA per emorroidi di terzo grado (100 uomini, 82 donne; età media $52,04 \pm 11,69$ anni, fascia d'età 31–74 anni; Tabella 1). Non sussistevano differenze significative tra i gruppi A e B in termini di sesso ed età. Il gruppo A era composto da 91 pazienti (49 uomini, 42 donne; età media $52,44 \pm 11,62$ anni, fascia d'età 31–73 anni), mentre il gruppo B comprendeva 91 pazienti (51 uomini, 40 donne; età media $51,64 \pm 11,80$ anni, fascia d'età 31–74 anni).

Nelle prime 24 h le complicazioni rilevate corrispondevano ad incontinenza fecale in 26 pazienti del gruppo A (28%) e 28 nel gruppo B (30%). È stata osservata ritenzione urinaria in cinque pazienti del gruppo A (5%) e quattro del gruppo B (4%); per sette pazienti è stata necessaria una cateterizzazione temporanea. In un paziente del gruppo A ed in due del gruppo B la difficoltà tecnica intraoperatoria nel posizionamento della guaina ha generato fessure anali superficiali che sono state gestite tramite ammorbidenti fecali. In entrambi i gruppi è stato rilevato un esiguo numero di episodi emorragici postoperatori che sono stati gestiti in maniera conservativa e non hanno causato anemia.

Non è stata osservata alcuna deiscenza della ferita nel corso della valutazione digitale. In sede di controllo è stato rilevato prurito in tre pazienti del gruppo A (3%) ed in due del gruppo B (2%). Non sono state riscontrate gravi complicazioni che hanno richiesto un re-intervento e/o un nuovo ricovero. Non si sono verificati drop-out e/o effetti indesiderati in seguito alla somministrazione di Venoplast o del farmaco placebo.

Visita 1

Nel gruppo A gli episodi emorragici erano clinicamente evidenti in un numero significativamente più ridotto di pazienti (21 su 91 pazienti, 23%) rispetto al gruppo B (45 su 91 pazienti, 49%; $p < 0,05$; Fig. 1). La stima VAS del sanguinamento ha confermato la valutazione clinica, poiché nel gruppo A è stata riscontrata una notevole riduzione del punteggio VAS rispetto al gruppo B ($p < 0,05$; Fig. 2).

La TH è stata riscontrata con una frequenza significativamente inferiore nel gruppo A ($n = 3$) rispetto al gruppo B ($n = 13$; $p < 0,05$; Fig. 3). Tre pazienti del gruppo B e nessun paziente del gruppo A hanno sofferto di TEH. Nella v1 il punteggio medio della VAS relativo al dolore risultava essere più basso nel gruppo A ($3,6 \pm 1,6$) rispetto al gruppo B ($4,1 \pm 1,7$), sebbene tale differenza non fosse rilevante ($p = 0,75$; Fig. 4). Per quanto riguarda la somministrazione di paracetamolo non sono state riscontrate particolari discrepanze tra i due gruppi.

Visita 2 e visita 3

Nella v2 gli episodi emorragici erano meno diffusi nel gruppo A ($n = 3$) rispetto al gruppo B ($n = 25$; $p < 0,005$). La v3 ha riscontrato il sanguinamento solo in un paziente del gruppo A ed in cinque del gruppo B ($p < 0,05$; Tabella 2).

In sede di v2 l'incidenza di TH era nettamente inferiore nel gruppo A ($n = 2$) rispetto al gruppo B ($n = 11$; $p < 0,05$). Nella v3 la TH è stata constatata solo in un paziente del gruppo A ed in otto del gruppo B ($p < 0,05$; Tabella 3).

Durante le v2 e v3 non è stata riscontrata alcuna discrepanza significativa nell'incidenza di TEH tra i due gruppi. La TEH è stata riscontrata in un paziente del gruppo A ed in tre del gruppo B nel corso della v2, mentre nella v3 solo un paziente del gruppo B aveva la TEH.

In sede di v2 il punteggio medio della VAS relativo al dolore osservato nel gruppo A ($1,03 \pm 1,6$) era significativamente inferiore a quello del gruppo B ($2,06 \pm 1,9$; $p < 0,05$). Nella v3 il punteggio medio della VAS per il dolore era ancora una volta significativamente più basso nel gruppo A ($0,1 \pm 0,59$) rispetto al gruppo B ($0,3 \pm 0,6$; $p < 0,05$; Fig. 5). Il numero di pazienti che necessitavano di ≥ 500 mg al giorno di paracetamolo per la gestione del dolore postoperatorio era considerevolmente inferiore nel gruppo A rispetto al gruppo B nelle v2 e v3 (in entrambe $p < 0,05$; Tabella 4, Fig. 5).

Tabella 1 Caratteristiche demografiche dei pazienti sottoposti a prolassectomia con Stapler

| | Gruppo A | Gruppo B | valori P |
|------------------------------------|----------------------------|----------------------------|-----------------|
| Uomini/donne | 49/42 | 51/40 | ns ^b |
| Età (anni) | 52,44 (fascia d'età 31–73) | 51,64 (fascia d'età 31–74) | ns ^b |
| Durata dei sintomi (mesi) | 28,95 (fascia, 10–80) | 29,31 (fascia, 10–61) | ns ^b |
| Grado delle emorroidi ^a | 81 (89%) | 79 (86%) | ns ^b |
| 3 | 10 (10%) | 12 (13%) | ns ^b |
| 4 | | | ns ^b |

Gruppo A pazienti a cui è stato somministrato Venoplast nei 30 giorni successivi alla prolassectomia con Stapler, Gruppo B pazienti a cui è stato somministrato un farmaco placebo nei 30 giorni successivi alla prolassectomia con Stapler, ns non significativo ($p > 0,05$)

^a classificazione di Goligher

^b Analisi della varianza ad una via con il test di comparazione multipla di Bonferroni

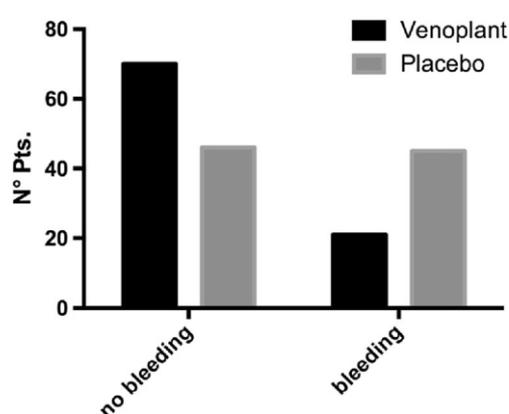


Fig. 1 Sanguinamento come da esame proctologico nella visita 1

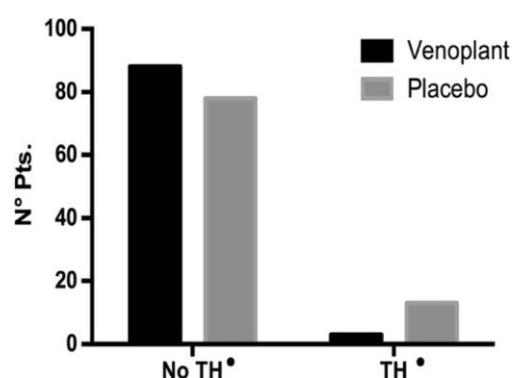


Fig. 3 I pazienti affetti da trombosi emorroidaria interna alla visita 1. TH emorroidi interne trombizzate

Discussione

Il meccanismo patogenetico delle emorroidi non è conosciuto totalmente. Tuttavia, l'alterazione dei muscoli e dei legamenti e la lassità della submucosa anale sono elementi patogenetici noti, poiché comportano una dilatazione venosa. Tale fenomeno è conosciuto come trombosi vascolare, un processo degenerativo delle fibre di collagene ed un'ulteriore distorsione delle strutture di supporto [13]. L'aumento della densità microvascolare è un altro cambiamento patofisiologico importante nel tessuto emorroidario, in particolare in presenza di elevati livelli del fattore di crescita dell'endotelio vascolare. In uno studio morfologico dei casi di emorroidi, Aigner et al. hanno osservato un diametro più grande, un maggiore flusso sanguigno ed un picco ed una velocità di accelerazione più elevati nell'arteria rettale superiore [14]. L'aumento del calibro e del flusso sanguigno nelle arterie è strettamente collegato al grado delle emorroidi [14].

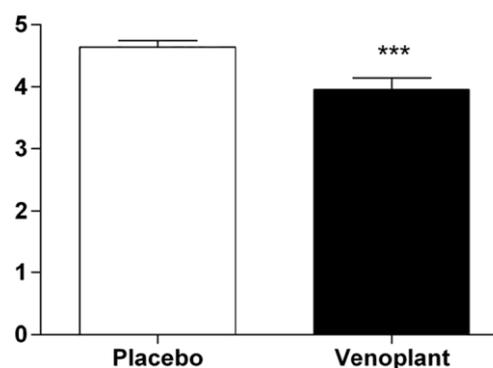


Fig. 2 Sanguinamento (punteggio VAS) alla visita 1

Le emorroidi sono dolorose, richiedono molto tempo, e le complicazioni possono essere prevenute tramite l'assunzione orale di *C. asiatica* e di flavonoidi. Tali supplementi potrebbero potenziare l'integrità del tessuto connettivo, accrescere i livelli degli antiossidanti coinvolti nel processo di guarigione delle ferite e migliorare la permeabilità capillare [15, 16].

La diosmina è un flavonoide utilizzato per migliorare il tono dei vasi venosi, limitare l'eccessiva permeabilità microvascolare e ridurre gli edemi [7, 17]. Cospite ha riferito che la somministrazione di MPFF ha ridotto in maniera significativa la diffusione di emorragie anali, edemi, congestione e dolori e che è stata osservata una diminuzione dell'uso di analgesici e della durata delle emorragie anali [15].

Gli estratti di *M. officinalis* sono particolarmente ricchi di glicosidi cumarinici di cui lo 0,4–0,9% viene trasformato in cumarina. La cumarina ha proprietà anti-edema ed antinfiammatorie, reprimendo la fosforilazione della proteina chinasi B16 [18]. La cumarina presente nel meliloto stimola l'azione degli enzimi proteolitici nei macrofagi che rappresentano la causa principale degli edemi [19].

La *C. asiatica* contiene glicosidi triterpenici (ad es., saponina, asiaticoside, madecassoside ed oli essenziali [20]), acido asiatico, acido madecassico e flavonoidi [21, 22].

I composti a base di *C. asiatica* presentano un ampio spettro terapeutico, in cui le attività antiossidanti ed antinfiammatorie sono quelle più rilevanti. Gli effetti della *C. asiatica* influenzano il metabolismo nel tessuto connettivo delle pareti vascolari e nella microcircolazione [23]. Questo composto riduce gli edemi, controlla la filtrazione capillare e migliora i parametri microcircolatori e la permeabilità microvascolare [20], con effetti che variano in base alla dose [24, 25]. Tali effetti della *C. asiatica* sulla microcircolazione potrebbero essere utili nella cura delle emorroidi sanguinanti [26].

Alcuni studi hanno dimostrato i benefici dei flavonoidi micronizzati in seguito alla emorroidectomia, soprattutto nella riduzione delle emorragie e dei sintomi conseguenti al suddetto intervento. Tali benefici non riguardano però il dolore postoperatorio o la TEH [5, 7, 8]. Mlakar et al. hanno analizzato il ruolo della MPFF dopo la SA ma non sono stati in grado di dimostrare alcun effetto positivo attraverso l'uso dei flavonoidi [27]. Pertanto, il nostro studio ambiva a determinare se la miscela di diosmina, glicosidi cumarinici e triterpeni poteva prevenire il sanguinamento anale, la TH ed i dolori conseguenti la SA.

Le emorragie sono la complicazione più comune dopo la SA ma con una prevalenza inferiore rispetto ad altri metodi di emorroidectomia. Il sanguinamento è stato osservato immediatamente o 7 giorni dopo l'intervento, con una diffusione generale dopo l'emorroidectomia pari a 0–68% [2, 7]. Perera et al. hanno riscontrato un considerevole beneficio nell'utilizzo di flebotonici per la cura di emorragie post-emorroidectomia [5]. Analogamente, i presenti risultati hanno suggerito l'efficacia di Venoplant nella gestione delle emorragie postoperatorie, in particolar modo nelle prime 2 settimane successive all'intervento. Venoplant è stato meno efficace nei 15-30 giorni successivi alla SA. Nella valutazione proctologica i pazienti curati con Venoplant hanno manifestato sanguinamenti significativamente inferiori rispetto al gruppo di controllo. La valutazione del paziente in merito all'intensità delle emorragie, effettuata con l'ausilio della scala VAS, ha confermato le nostre osservazioni. La riduzione del sanguinamento ottenuta con la somministrazione di Venoplant è stata correlata anche ad un recupero più veloce dopo la SA. In nessun paziente sono state riscontrate gravi emorragie o anemia clinicamente rilevante.

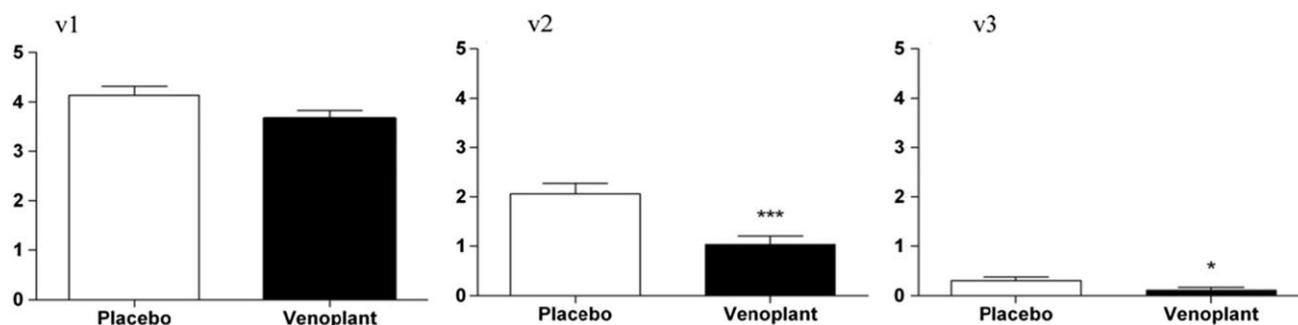


Fig. 4 Dolore (punteggio VAS) alla visita 1, visita 2 e visita 3. Test *f* di Fisher ANOVA

La TH è stata segnalata come una prima e tardiva complicazione dolorosa della SA, con una prevalenza del 1–13% [2, 3]. Nel presente studio la prevalenza di TH nei pazienti curati con Venoplast è stata significativamente inferiore rispetto a quella rilevata tra i pazienti curati con il farmaco placebo. Probabilmente la spiegazione risiede nell'attività anti-edema della cumarina, che combatte la pressione colloidale osmotica caratteristica della formazione di edemi [28]. La cumarina provoca l'attivazione dei macrofagi e di altre cellule circolanti del sistema immunitario che possono produrre enzimi proteolitici i quali trasformano le proteine presenti nell'interstizio perivascolare in piccoli frammenti molecolari che possono essere rimossi facilmente da questo sito [28, 29]. È stato dimostrato che la cumarina ed i flavonoidi possiedono proprietà antinfiammatorie ed interagiscono con diversi enzimi [30].

Il dolore è una complicazione frequente dopo l'emorroidectomia [31]. Il dolore era significativamente inferiore nei pazienti curati con Venoplast rispetto a quelli del gruppo di controllo. Non è stata riscontrata alcuna prova statistica sulla capacità di Venoplast di ridurre l'immediato dolore postoperatorio (v1), ma i pazienti del gruppo Venoplast hanno riportato complessivamente un punteggio VAS relativo al dolore più basso. Nelle v2 e v3 il gruppo curato con Venoplast ha manifestato un dolore considerevolmente inferiore (secondo il punteggio VAS) rispetto al gruppo di controllo.

Il nostro studio ha due limiti principali. Innanzitutto, a nessun gruppo di pazienti sono stati somministrati solo flavonoidi. In secondo luogo, il ristretto numero di pazienti curati con Venoplast ha limitato il valore delle analisi statistiche. Al contrario, i punti di forza fondamentali del nostro studio sono stati la sua natura prospettica e la standardizzazione della raccolta dei dati.

Tabella 2 Numero di pazienti sottoposti a prolassettomia con Stapler che hanno manifestato emorragie alle visite (v)1, v2 e v3

| Visita | Gruppo A | Gruppo B | Valori P |
|--------|----------|----------|--------------------|
| v1 | 21 | 46 | <0,05 ^a |
| v2 | 3 | 25 | <0,05 ^a |
| v3 | 1 | 5 | <0,05 ^a |

Le emorragie sono state rilevate tramite esame proctologico

Gruppo A pazienti a cui è stato somministrato Venoplast nei 30 giorni successivi alla prolassettomia con Stapler (SA), *Gruppo B* pazienti a cui è stato somministrato il farmaco placebo nei 30 giorni successivi alla SA, v1 7 giorni post-SA, v2 15 giorni post-SA, v3 30 giorni post-SA

^aTest *f* di Fisher ANOVA

Dati sui costi

È necessario analizzare l'efficacia della terapia in termini di costi, soprattutto quando la valutazione di una nuova terapia comporta costi aggiuntivi. La presente analisi prende in considerazione solo il costo d'acquisto del medicinale (Venoplast®; Aesculapius, Brescia, Italia), secondo i prezzi del 2016. Il dosaggio medio giornaliero corrispondeva a tre compresse e la durata del trattamento è stata di 30 giorni. I costi per l'acquisto del medicinale sono stati ricavati dai riferimenti nazionali (prezzi stabiliti dal Ministero della Salute e dal Comitato Interministeriale per Programmazione Economica - CIPE). Ogni compressa costa 0,7 €, con un costo settimanale pari a 14,70 €. Il costo complessivo della terapia che il paziente ha dovuto sostenere è stato pertanto di 63 €, importo non rimborsabile dal sistema sanitario nazionale. Sebbene la presente terapia con Venoplast costi 63 €, questo studio presenta ottime prove su come l'utilizzo di Venoplast dopo la SA non solo aumenti la sicurezza ed il sollievo del paziente, ma riduca anche

Tabella 3 Numero di pazienti sottoposti a prolassettomia con Stapler che hanno manifestato emorroidi interne trombizzate alle visite (v)1, v2 e v3

| Visita programmata | Gruppo A | Gruppo B | valori P |
|--------------------|----------|----------|--------------------|
| v1 | 3 | 13 | <0,05 ^a |
| v2 | 2 | 11 | <0,05 ^a |
| v3 | 1 | 8 | <0,05 ^a |

Le emorroidi interne trombizzate sono state individuate tramite esame proctologico

Gruppo A pazienti a cui è stato somministrato Venoplast nei 30 giorni successivi alla prolassettomia con Stapler (SA), *Gruppo B* pazienti a cui è stato somministrato il farmaco placebo nei 30 giorni successivi alla SA, v1 7 giorni post-SA, v2 15 giorni post-SA, v3 30 giorni post-SA

^aTest *f* di Fisher ANOVA

Tabella 4 Numero di pazienti sottoposti a prolassettomia con Stapler che hanno assunto complessivamente almeno una compressa di paracetamolo da 500 mg ad ogni visita programmata

| Visita | Gruppo A | Gruppo B | Valori P |
|--------|----------|----------|--------------------|
| v1 | 27 | 33 | ns ^a |
| v2 | 11 | 25 | <0,05 ^a |
| v3 | 1 | 12 | <0,05 ^a |

Gruppo A pazienti a cui è stato somministrato Venoplast per i 30 giorni successivi alla prolassettomia con Stapler (SA), *Gruppo B* pazienti a cui è stato somministrato il farmaco placebo nei 30 giorni successivi alla SA, v1 7 giorni post-SA, v2 15 giorni post-SA, v3 30 giorni post-SA, ns non significativo ($p > 0,05$)

^aTest *f* di Fisher ANOVA

potenzialmente i costi correlati all'intervento, poiché il tempo necessario per recuperare le normali attività/ritornare a lavorare è stato inferiore dopo la cura con Venoplant.

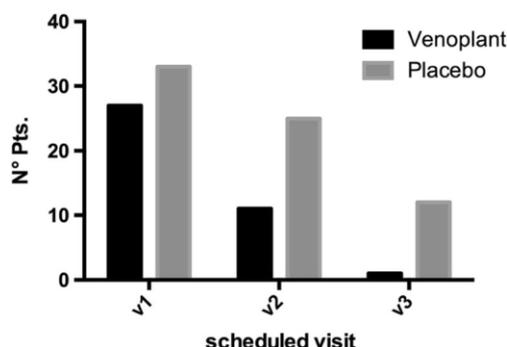


Fig. 5 Somministrazione di paracetamolo

Conclusioni

I presenti risultati dimostrano l'efficacia di Venoplant nella gestione delle emorragie postoperatorie, in particolare modo nelle prime 2 settimane successive all'intervento. Venoplant è stato meno efficace nei 15-30 giorni successivi alla SA. La somministrazione di Venoplant ha inoltre ridotto efficacemente l'incidenza di TH ed il dolore postoperatorio rispetto al farmaco placebo. I dati forniti nel presente documento possono essere utilizzati per intraprendere uno studio clinico randomizzato più ampio sugli effetti di Venoplant sulla prevenzione di emorragie, trombosi e dolori conseguenti alla SA.

Ringraziamenti Ringraziamo il Dott. Simone Teso (Università di Padova, Italia) per aver svolto le analisi statistiche.

Conformità con gli standard etici

Conflitto di interessi Venoplant, il farmaco placebo e le compresse di paracetamolo sono stati forniti da Aesculapius Farmaceutici (Brescia, Italia). Gli autori hanno registrato i pazienti autonomamente e non hanno fornito l'accesso ai dati o ai risultati al personale di Aesculapius Farmaceutici. Le analisi statistiche sono state svolte in cieco da uno statistico indipendente che ha comunicato i risultati agli autori solo una volta terminato lo studio.

Approvazione etica Tutte le procedure degli studi aventi come partecipanti degli esseri umani sono state attuate in conformità con gli standard etici del comitato istituzionale e/o nazionale di ricerca ed ai sensi della Dichiarazione di Helsinki del 1964 e successive modifiche oppure in conformità con standard etici equivalenti.

Consenso informato È stato ottenuto il consenso informato di tutti i singoli partecipanti allo studio.

Fonti

1. Longo A. 1998 Treatment of haemorrhoidal disease by reduction of mucosa and haemorrhoidal prolapse with a circular stapling device: a new procedure. Proceedings of the 6th World Congress of Endoscopic Surgery Rome 3–6, pp. 777–784

2. Porrett LJ, Porrett JK, Ho YH (2015) Documented complications of stapled hemorrhoidopexy: a systematic review. *Int Surg* 100:44–57
 3. Ortiz H, Marzo J, Armendáriz P, De Miguel M (2005) Stapled hemorrhoidopexy vs. diathermy excision for fourth-degree hemorrhoids: a randomized, clinical trial and review of the literature. *Dis Colon Rectum* 48:809–815
 4. Sobrado CW, Cotti GC, Coelho FF, Rocha JR (2006) Initial experience with stapled hemorrhoidopexy for treatment of hemorrhoids. *Arch Gastroenterol* 43:238–242
 5. Perera N, Liolitsa D, Iype S, Croxford A, Yassin M, Lang P, Ukaegbu O, van Issum C (2012) Phlebotonics for haemorrhoids. *Cochrane Database Syst Rev* 8:CD004322
 6. Altomare DF, Roveran A, Pecorella G, Gaj F, Stortini E (2006) The treatment of hemorrhoids: guidelines of the Italian Society of Colorectal Surgery. *Tech Coloproctol* 10:181–186
 7. Ho YH, Foo CL, Seow-Choen F, Goh HS (1995) Prospective randomized controlled trial of a micronized flavonoid fraction to reduce bleeding after hemorrhoidectomy. *Bri J Surg* 82:1034–1035
 8. La Torre F, Nicolai AP (2004) Clinical use of micronized purified flavonoid fraction for treatment of symptoms after hemorrhoidectomy: results of a randomized, controlled, clinical trial. *Dis Colon Rectum* 47:704–710
 9. Ebbinghaus SW, Mahler JL, Marshall ME (1997) Novel coumarin activity on albino rats and shows anti-coagulant and anti-oxidant activity. *Wiley*; 45:195–209
 10. Gohil KJ, Patel JA, Anuradha K, Gajjar AK (2010) Pharmacological review on *Centella asiatica*: a potential herbal cure-all. *Indian J Pharm Sci* 72:546–556
 11. Forte R, Cennamo G, Bonavolontà P, Pascotto A, de Crecchio G, Cennamo G (2013) Long-term follow-up of oral administration of flavonoids, *Centella asiatica* and *Melilotus*, for diabetic cystoid macular edema without macular thickening. *J Ocul Pharmacol Ther* 29:733–737
 12. Goligher JC, Lealock AG, Brossy JJ (1955) Surgical anatomy of the anal canal. *Br J Surg* 43:51
 13. Lohsiriwat V (2012) Hemorrhoids: from basic pathophysiology to clinical management. *World J Gastroenterol* 18:2009–2017
 14. Aigner F, Gruber H, Conrad F et al (2009) Revised morphology and hemodynamics of the anorectal vascular plexus: impact on the course of hemorrhoidal disease. *Int J Color Dis* 24:105–113
 15. Cospite M (1994) Double-blind, placebo-controlled evaluation of clinical activity and safety of MPFF in the treatment of acute haemorrhoids. *Angiology* 44:566–573
 16. Incandela L, Cesarone MR, Cacchio M et al (2001) Total triterpenic fraction of *Centella asiatica* in chronic venous insufficiency and in high-perfusion microangiopathy. *Angiology* 52(Suppl 2):S9–13
 17. Lyseng-Williamson KA, Perry CM (2003) Micronized purified flavonoid fraction: a review of its use in chronic venous insufficiency, venous ulcers and haemorrhoids. *Drugs* 63:71–100
 18. Pleșca-Manea L, Pârnu AE, Pârnu M, Tașmaș M, Buia R, Puia M (2002) Effects of *Melilotus officinalis* on acute inflammation. *Phytother Res* 16:316–319
 19. Lessiani G, Iodice P, Nicolucci E, Gentili M (2015) Lymphatic edema of the lower limbs after orthopedic surgery: results of a randomized, open-label clinical trial with a new extended-release preparation. *J Biol Regul Homeost Agents* 29:805–812
 20. Matsuda H, Morikawa T, Ueda H, Yoshikawa M (2001) Medicinal foodstuffs. XXVII. Saponin constituents Gotu Kola (2): structures of new ursane- and oleanane-type triterpene oligoglycosides, centellasaponin B, C, and D, from *Centella asiatica* cultivated in Sri Lanka. *Chem Pharm Bull* 49:1368–1371
 21. Inamdar PK, Yeole RD, Ghogare AB, de Souza NJ (1996) Determination of biologically active constituents in *Centella asiatica*. *J Chromatogr A* 742:127–130
- Bonfill M, Mangas S, Cusidó RM, Osuna L, Piñol MT, Palau J (2006) Identification of triterpenoid compounds of *Centella asiatica* by thin-layer chromatography and mass spectrometry. *Biom Chromatogr* 20:151–153

22. Yao CH, Yeh JY, Chen YS, Li MH, Huang CH (2015) Wound- healing effect of electrospun gelatin nanofibres containing *Centella asiatica* extract in a rat model. *J Tissue Eng Regen Med*. doi:10.1002/term.1992
23. Cesarone MR, Laurora G, De Sanctis MT, Belcaro G (1992) Activity of *Centella asiatica* in venous insufficiency. *Minerva Cardioangiol* 40:137–143
24. Tenni R, Zanaboni G, De Agostini MP (1988) Effect of the triterpenoid fraction of *Centella asiatica* on macromolecules of the connective matrix in human skin fibroblast cultures. *Ital J Biochem* 37:69–77
25. Arpaia MR, Ferrone R, Amitrano M (1990) Effects of *Centella asiatica* extract on mucopolysaccharide metabolism in subjects with varicose veins. *Int J Clin Pharmacol Res* 10(4):229–233
26. Mlakar B, Kosorok P (2005) Flavonoids to reduce bleeding and pain after stapled hemorrhoidopexy: a randomized controlled trial. *Wien Klin Wochenschr* 117:558–560
27. Casley-Smith JR, Foldi-Börcsök E, Foldi M (1974) Fine structural aspects of lymphoedema in various tissues and the effects of treatment with coumarin and troxerutin. *Br J Exp Pathol* 55:88–93
28. Casley-Smith JR, Földi-Börcsök E, Földi M (1975) A fine structural demonstration that some benzopyrones act as vitamin P in the rat. *Am J Clin Nutr* 28:1242–1254
29. Bubols GB, Vianna Dda R, Medina-Remon A et al (2013) The antioxidant activity of coumarins and flavonoids. *Mini Rev Med Chem* 13:318–334
30. Gravié JF, Lehur PA, Hutten N et al (2005) Stapled hemorrhoidopexy versus Milligan–Morgan hemorrhoidectomy: a prospective, randomized, multicenter trial with 2-year postoperative follow up. *Ann Surg* 242:29–35

