

Δρόγες περιέχουσες σαπωνίνες για την αντιμετώπιση της χρόνιας φλεβικής ανεπάρκειας από τα φυτικά είδη: *Aesculus hippocastanum*, *Melilotus officinalis*, *Ruscus aculeatus*

Ευθυμία Πιτσή, Φωτεινή Ν. Λάμαρη
Τμήμα Φαρμακευτικής, Πανεπιστήμιο Πατρών, 26504 Ρίο
e-mail: efipit@hotmail.com

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η χρόνια φλεβική ανεπάρκεια αποτελεί μία συχνά εμφανιζόμενη νόσο, στην αντιμετώπιση της οποίας συμβάλουν δρόγες περιέχουσες σαπωνίνες. Πιο συγκεκριμένα, η χρησιμότητα φλεβοτονικών δρογών από τα φυτικά είδη *Aesculus hippocastanum*, *Melilotus officinalis* και *Ruscus aculeatus* στην συμπτωματική θεραπεία του νοσήματος στοιχειοθετείται τόσο από προκλινικές όσο και από κλινικές έρευνες, ενώ ως κύρια δραστικά συστατικά θεωρούνται η β -εσκίνη που απαντάται στα σπέρματα της ιπποκαστανιάς, η κουμαρίνη και η μελιλοτονίνη, οι οποίες ανευρίσκονται στα εναέρια τμήματα του μελιλώτου και οι ρουσκογενίνες που ανιχνεύονται στην ρίζα ρούσκου. Οι προαναφερθείσες δρόγες κατατάσσονται στην κατηγορία των αγγειοπροστατευτικών φαρμάκων, ωστόσο ο ακριβής μηχανισμός δράσης παραμένει άγνωστος. Φαρμακολογικά δεδομένα υποδεικνύουν επιδράσεις στον φλεβικό τόνο, στην αγγειακή διαπερατότητα και στην μεμβρανική ελαστικότητα. Τα παραπάνω φυτικά είδη αντιπροσωπεύουν ένα μικρό μόνο δείγμα της θεραπευτικής δύναμης της φύσης, εμπλουτίζοντας το φαρμακευτικό οπλοστάσιο και ενισχύοντας τις ερευνητικές προσπάθειες των επιστημόνων προς αναζήτηση των φαρμάκων του μέλλοντος.

ABSTRACT

Herbal drugs containing saponins contribute to the therapy of chronic venous insufficiency, which is a frequently occurring disease. More specifically, the utility of venotonic drugs from the plant species *Aesculus hippocastanum*, *Melilotus officinalis* and *Ruscus aculeatus* in the symptomatic treatment of this complaint is documented from preclinical and clinical investigations. The main active components are considered to be β -escin from horse-chestnut seeds, coumarin and melilotonin from the aerial parts of Sweet clover and ruscogenins from Butcher's broom root. These herbal drugs are classified as vasoprotective medicines, nevertheless, the exact mechanism of action remains undefined. Pharmacological data indicate effects on venous tone, vascular permeability and membrane elasticity. These plant species, which are representative examples of the nature's medicinal strength, are enriching the pharmaceutical arsenal and enhancing the scientific research efforts at the discovery of future drugs.

Η **χρόνια φλεβική ανεπάρκεια** αποτελεί μία πολύ συχνά εμφανιζόμενη νόσο, με μεγαλύτερη επίπτωση στις γυναίκες, ενώ οι ήπιες φλεβικές διαταραχές είναι αρκετά κοινές, ταλαιπωρώντας ακόμη και το 50% του πληθυσμού. Με απώτερο σκοπό την αντιμετώπιση του νοσήματος, τα τελευταία χρόνια η σύγχρονη ιατρική έστρεψε το ενδιαφέρον της προς **δρόγες περιέχουσες σαπωνίνες**, αναπτύσσοντας συνεχή και πολύπλευρη έρευνα. Έτσι διαπιστώθηκε ότι η χορήγησή τους έχει ως αποτέλεσμα όχι μόνο την ανακούφιση από τα δυσάρεστα συμπτώματα, συμπεριλαμβανομένου πόνου και οιδήματος, αλλά ακόμη και την διατήρηση της καλής φλεβικής κυκλοφορίας, προστατεύοντας το αγγειακό επιθήλιο, σταθεροποιώντας τις μεμβράνες και αυξάνοντας την ελαστικότητά τους [1].

Ο όρος **σαπωνίνη** χρησιμοποιείται για την περιγραφή μίας ομάδας γλυκοζιτών οι οποίοι έχουν την ικανότητα να ελαττώνουν την επιφανειακή τάση υδατικών διαλυμάτων με αποτέλεσμα την δημιουργία αφρού, ακριβώς όπως ένα διάλυμα σάπωνος. Η κυριότερη βιολογική τους ιδιότητα είναι η πρόκληση αιμολύσεως των ερυθρών αιμοσφαιρίων, διαδικασία κατά την οποία οι αλλαγές οι οποίες επέρχονται στα τοιχώματα των ερυθροκυττάρων, επιτρέπουν την διάβαση της αιμοσφαιρίνης προς τον εξωκυττάριο χώρο. Διακρίνονται δύο ομάδες σαπωνινών, οι οποίες διαφέρουν ως προς το άγλυκο τμήμα: οι **τριτερπενοειδείς σαπωνίνες** και οι **στεροειδείς σαπωνίνες**, με άγλυκο ένα τριτερπένιο ή ένα στεροειδές αντίστοιχα. Η συμπεριφορά των δύο ομάδων είναι διαφορετική, όσον αφορά στην αιμολυτική αντίδραση, με τις στεροειδείς σαπωνίνες να προκαλούν άμεση αιμόλυση και τις τριτερπενοειδείς να εμφανίζουν μία πιο αργή δράση [2].

Φλεβοτονικές δρόγες οι οποίες περιέχουν σαπωνίνες και συμβάλλουν στην αντιμετώπιση της χρόνιας φλεβικής ανεπάρκειας προέρχονται από τα ακόλουθα φυτικά είδη: ***Aesculus hippocastanum***, ***Melilotus officinalis*** και ***Ruscus aculeatus***.

Αγγειόσπερμο, δικοτυλήδονο, σαπινιδώδες φυτό, το είδος ***Aesculus hippocastanum*** ανήκει στην οικογένεια των ιπποκαστανοειδών (Hippocastanaceae), ενώ είναι ευρύτερα γνωστό ως αγριοκαστανιά, πικροκαστανιά ή ιπποκαστανιά (horse-chestnut). Η ονομασία του αποδίδεται στην ομοιότητά του με την κοινή καστανιά, συγκεκριμένα στους καρπούς του, οι οποίοι έχουν ιδιαίτερα πικρή γεύση και αποτελούν προτιμητέα βρώση των αλόγων. Ενδημικό φυτό της δυτικής Ασίας, καλλιεργείται σε Ευρώπη και Αμερική. Πρόκειται για υψηλό δέντρο με μεγάλα, πράσινα, παλαμοειδή φύλλα και όρθιες, λευκορόδινες ταξιανθίες, το οποίο ευδοκίμει σε ορεινές δασικές περιοχές. Οι καρποί του καλύπτονται με πράσινο φλοιό, που φέρει αγκαθωτές προεκτάσεις, ενώ όταν ωριμάσουν αποτελούν το γνωστό ινδικό κάστανο, ονομασία οφειλόμενη στην προέλευση του φυτού [3]. Χρησιμοποιείται ως καλλωπιστικό φυτό, στην κηποτεχνία καθώς και σε περιπτώσεις βιοκλιματικού σχεδιασμού.



Η δρόγη αποτελείται από τα αποξηραμένα, ώριμα σπέρματα του φυτού. Τα κυριότερα συστατικά της είναι οι τριτερπενοειδείς σαπωνίνες, οι οποίες αναφέρονται συλλογικά ως **εσκίνη** (3-10%). Το μίγμα τους περιλαμβάνει 30 διαφορετικούς γλυκοζίτες, το άγλυκο τμήμα των οποίων είναι το τριτερπένιο **πρωτοεσκιγενίνη** ή το τριτερπένιο **βαρινγκτογενόλη C** (**Εσκινιδίνη**). Διακρίνονται τρεις κύριες μορφές: η **α-εσκίνη**, η **β-εσκίνη** και η **κρυπτοεσκίνη**, οι οποίες διαφέρουν ως προς τις φυσικές τους ιδιότητες. Η **β-Εσκίνη** θεωρείται ως η δραστική ένωση [4], ενώ στην δρόγη απαντώνται επίσης φλαβονοειδή, όπως η Κερσετίνη, η Κεμπφερόλη και οι αντίστοιχοι γλυκοζίτες τους [3, 5].

Το φυτικό παρασκεύασμα μπορεί να είναι: α) ξηρό εκχύλισμα της δρόγης χρησιμοποιώντας ως διαλύτη εκχύλισης αιθανόλη 40-80% v/v, έτσι ώστε η περιεκτικότητα σε **εσκίνη** να είναι 16-28%, β) ξηρό εκχύλισμα των σπερμάτων με διαλύτη εκχύλισης αιθανόλη 25-50% v/v και περιεκτικότητα σε **εσκίνη** 1%, ενσωματωμένο σε μία βάση κρέμας (20%) και γ) βάμμα χρησιμοποιώντας ως διαλύτη αιθανόλη 50% και αναλογία δρόγης προς διαλύτη 1:5 [EMA/HMPC/225319/2009].

Στην σύγχρονη λαϊκή θεραπευτική χρησιμοποιείται έναντι του τοπικού οιδήματος και αιματώματος, τα οποία εμφανίζονται με τους μώλωπες, καθώς και για την συμπτωματική αντιμετώπιση των διαστρεμμάτων [3]. Σύμφωνα με τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων (EMA), στην αντίστοιχη μονογραφία αναφέρεται ότι η επιστημονικά τεκμηριωμένη χρήση της δρόγης έγκειται στην **θεραπεία της χρόνιας φλεβικής ανεπάρκειας**, η οποία χαρακτηρίζεται από οίδημα των κάτω άκρων, κίρσους, αίσθημα κόπωσης, ενώ η παραδοσιακή χρήση της συνιστάται στην αντιμετώπιση συμπτωμάτων δυσφορίας και αίσθησης βάρους των κάτω άκρων, σχετιζόμενων με ήπιες φλεβικές διαταραχές [EMA/HMPC/225319/2009].

Η οδός χορήγησης είναι από του στόματος και από του δέρματος. Σχετικά με την δοσολογία, ενήλικες και ηλικιωμένοι ασθενείς μπορούν να λαμβάνουν από του στόματος 50mg *εσκίνης*, 2 φορές ημερησίως, για χρονικό διάστημα τουλάχιστον 4 εβδομάδων. Εναλλακτικά, μπορούν να εφαρμόζουν τοπικά στην πάσχουσα περιοχή ένα λεπτό στρώμα από την κρέμα ή από το βάμμα 1-3 φορές την ημέρα για 2 εβδομάδες. Αν τα συμπτώματα επιμένουν περισσότερο συνιστάται ιατρική αντιμετώπιση, η οποία επίσης απαιτείται αν κατά την διάρκεια της θεραπείας εμφανισθεί φλεγμονή του δέρματος, θρομβοφλεβίτιδα ή υποδόρια σκλήρυνση. Αντενδείκνυται σε άτομα που εμφανίζουν υπερευαισθησία στο δραστικό συστατικό, ενώ λόγω έλλειψης επαρκών δεδομένων ασφάλειας η χορήγηση κατά την κύηση και γαλουχία, καθώς επίσης σε άτομα κάτω των 18 ετών, πρέπει να αποφεύγεται. Ως ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρονται γαστρεντερικές διαταραχές, ημικρανίες και αλλεργικές, δερματικές αντιδράσεις [EMEA/HMPC/225319/2009].

Η δρόγη κατατάσσεται στην κατηγορία των αγγειοπροστατευτικών φαρμάκων. Ο ακριβής μηχανισμός δράσης δεν είναι γνωστός, ωστόσο προκλινικά και κλινικά, φαρμακολογικά δεδομένα υποδεικνύουν επιδράσεις στον φλεβικό τόνο και στον ρυθμό τριχοειδικής διήθησης [EMEA/HMPC/225319/2009]. Σύμφωνα με κλινικές μελέτες, η δρόγη και πιο συγκεκριμένα η *εσκίνη* ελαττώνει σημαντικά τα συμπτώματα της χρόνιας φλεβικής ανεπάρκειας, συμπεριλαμβανομένου οιδήματος, πόνου και κνησμού συγκριτικά με την χορήγηση placebo [6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14].



Αγγειόσπερμο, δικοτυλήδων, κυαμώδες φυτό, το είδος *Melilotus officinalis* ανήκει στην οικογένεια των ψυχανθών (Leguminosae), ενώ είναι ευρύτερα γνωστό ως μελίλωτος, αγριοτριφύλλο ή γλυκοτριφύλλι (sweetclover). Η ονομασία του συγκεκριμένου αρωματικού φυτού, το οποίο ευδοκίμει στην Ευρώπη και την Ασία, αποδίδεται στα φύλλα του τα οποία έχουν την όψη τριφυλλίου (τρία φυλλάρια), ενώ επίσης είναι ιδιαίτερα αρεστό στις μέλισσες. Πρόκειται για μονοετή ή διετή πόα ύψους έως και 130cm, με φύλλα τα οποία διαχωρίζονται σε τρία λογχοειδή και οδοντωτά φυλλάρια. Φέρει κίτρινες, βοτρυώδεις ταξιανθίες και μικρούς, λείους, ωσειδείς καρπούς. Αποτελεί άριστο κτηνοτροφικό φυτό, ενώ χρησιμοποιείται για να προσδώσει άρωμα σε ορισμένα τυροκομικά προϊόντα, καθώς επίσης και στην ποτοποιία.

Η δρόγη αποτελείται από τα αποξηραμένα, εναέρια τμήματα. Τα κυριότερα συστατικά της είναι η *μελιλοτοσίδη* (Cis-O-coumaric-β-glucoside), η *κουμαρίνη* (0,3-0,9%) στην οποία οφείλεται το χαρακτηριστικό άρωμα του φυτού, η *μελιλοτίνη* (3,4-Διϋδροκουμαρίνη), η *σκοπολετίνη*, η *συμπελλιφερόνη* (7-υδροξυκουμαρίνη) και η τριτερπενοειδής σαπωνίνη, *μελιλοτονίνη* (0,5%), το άγλυκο τμήμα της οποίας είναι το τριτερπένιο *μελιλοτογενίνη*. Στην δρόγη απαντώνται επίσης φλαβονοειδή, όπως η *κερσετίνη*, η *κεμπφερόλη* και οι αντίστοιχοι γλυκοζίτες τους [EMEA/HMPC/354177/2008, 15, 16]. Με την επίδραση μικροοργανισμών σε παράγωγα κουμαρίνης της πόας μελιλώτου, σχηματίζεται η *δικουμαρόλη*, ένας σημαντικός αντιπηκτικός παράγοντας, γεγονός το οποίο αποτρέπει με την εφαρμογή κατάλληλων συνθηκών ξήρανσης, φύλαξης και αποθήκευσης της δρόγης [2]. Η *κουμαρίνη* και η *μελιλοτονίνη* θεωρούνται ως οι κύριες δραστικές, θεραπευτικές ουσίες [17].

Το φυτικό παρασκεύασμα μπορεί να είναι: α) αποξηραμένος μελίλωτος, θρυμματισμένος ή κονιοποιημένος, β) ξηρό εκχύλισμα της δρόγης, χρησιμοποιώντας ως διαλύτη εκχύλισης νερό, με αναλογία δρόγης προς διαλύτη 3-5:1, γ) υγρό εκχύλισμα των εναέριων τμημάτων, με διαλύτη εκχύλισης αιθανόλη 30% v/v και αναλογία δρόγης προς διαλύτη 1:1, δ) ξηρό εκχύλισμα χρησιμοποιώντας ως διαλύτη αιθανόλη 50% v/v, με αναλογία δρόγης προς διαλύτη 5-7:1 και ε) ξηρό εκχύλισμα με διαλύτη μεθανόλη 50% v/v και αναλογία δρόγης προς διαλύτη 4-8:1 [EMEA/HMPC/354177/2008].

Στην σύγχρονη λαϊκή θεραπευτική χρησιμοποιείται για την συμπτωματική αντιμετώπιση δηγμάτων από έντομα και έναντι των αιμορροϊδων. Σύμφωνα με τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων (EMA), στην αντίστοιχη μονογραφία αναφέρεται ότι η παραδοσιακή χρήση της δρόγης έγκειται στην *θεραπεία ήπιων φλεβικών διαταραχών*, για την ανακούφιση από συμπτώματα, όπως δυσφορία και αίσθημα βάρους των κάτω άκρων [EMEA/HMPC/354177/2008].

Η οδός χορήγησης είναι από του στόματος και από του δέρματος. Σχετικά με την δοσολογία, ενήλικες και ηλικιωμένοι ασθενείς μπορούν να λαμβάνουν αφήμεμα παρασκευασμένο από 0,25-1g θρυμματισμένου μελιλώτου 3 φορές την ημέρα. Εναλλακτικά, μπορούν να λαμβάνουν 0,75-1,6g κονιοποιημένης δρόγης ημερησίως ή 200mg ξηρού εκχυλίσματος (διαλύτης εκχύλισης: νερό) 2 φορές την ημέρα. Διαφορετικά, μπορούν να λαμβάνουν 1,14g

υγρού εκχυλίσματος ή 160mg ξηρού εκχυλίσματος (διαλύτης εκχύλισης: αιθανόλη 50% v/v) ή 200mg ξηρού εκχυλίσματος (διαλύτης εκχύλισης: μεθανόλη 50% v/v) 3 φορές ημερησίως. Επίσης, αναφορικά με την δερματική χρήση, μπορούν να εφαρμόζονται τοπικά στην πάσχουσα περιοχή αφέψημα παρασκευαζόμενο από 2-4g θρυμματισμένης δρόγης σε 150ml νερό. Η θεραπεία ακολουθείται για χρονικό διάστημα 2 εβδομάδων. Αν τα συμπτώματα επιμένουν περισσότερο συνιστάται ιατρική αντιμετώπιση, η οποία επίσης απαιτείται αν εμφανισθεί φλεγμονή του δέρματος, θρομβοφλεβίτιδα ή έλκος. Αντενδείκνυται σε άτομα που εμφανίζουν υπερευαισθησία στο δραστικό συστατικό, ενώ δεν θα πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα αντιπηκτικά φάρμακα και σε ασθενείς με ιστορικό ηπατικής νόσου. Λόγω έλλειψης επαρκών δεδομένων ασφάλειας η χορήγηση κατά την κύηση και γαλουχία, καθώς επίσης σε άτομα κάτω των 18 ετών, πρέπει να αποφεύγεται. Ως ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρονται γαστρεντερικές διαταραχές, αλλεργικές, δερματικές αντιδράσεις και ημικρανίες [EMEA/HMPC/354177/2008].

Σύμφωνα με κλινικά δεδομένα, η δρόγη ελαττώνει σημαντικά τα συμπτώματα της χρόνιας φλεβικής ανεπάρκειας, συμπεριλαμβανομένου πόνου, κνησμού και οιδήματος συγκριτικά με την χορήγηση placebo [17, 18]. Ενδεικτικά αναφέρεται ότι σε μία κλινική έρευνα μελετήθηκαν οι επιδράσεις της τοπικής εφαρμογής μίας κρέμας, η οποία περιείχε 184mg εκχυλίσματος μελιλώτου/11,5g, στην διαδερμική αγγειοσυστολή και στην πρόληψη της εμφάνισης οιδήματος σε 20 υγιείς εθελοντές. Η έρευνα βασίστηκε σε μετρήσεις της φλεβικής χωρητικότητας και του ρυθμού διήθησης, ενώ τα αποτελέσματα έδειξαν σημαντική μείωση κατά 20% των προαναφερθέντων παραμέτρων συγκριτικά με placebo [19].

Αγγειόσπερμο, μονοκοτυλήδων, ασπαραγώδες φυτό, το είδος **Ruscus aculeatus** ανήκει στην οικογένεια των ασπαραγοειδών (Asparagaceae) ευρύτερα γνωστό ως ρούσκος ο ακιδωτός ή λαγομηλιά (butcher's broom, knee holly). Ο χαρακτηρισμός του φυτού ως ακιδωτός αποδίδεται στις ακανθώδεις κορυφές των κλαδιών του, ενώ η αγγλική ονομασία "butcher's broom" οφείλεται στην χρήση του κατά τον Μεσαίωνα από τους σφαγείς για την κατασκευή σκούπας για απομάκρυνση ακαθαρσιών και υπολειμμάτων. Επίσης, συχνά αναφέρεται ως knee holly λόγω του ύψους του, το οποίο αντιστοιχεί στο γόνατο ανθρώπου, και της ομοιότητάς του με τον κοινό ιξό (holly). Πρόκειται για αειθαλή, δίοικο θάμνο, ύψους έως και 100cm, ο οποίος ευδοκιμεί στην περιοχή της Μεσογείου. Τα φύλλα του είναι κατ'εναλλαγή λεπιοειδή, μεμβρανώδη, ενώ τα φυλλόμορφα κλαδιά είναι βαθυπράσινα με ακανθώδη κορυφή. Τα άνθη είναι ελάχιστα ευδιάκριτα, ενώ ο καρπός είναι κόκκινος, σφαιρικός στο κέντρο του ψευδόφυλλου. Οι συγκεκριμένοι καρποί ωριμάζουν το φθινόπωρο, ωστόσο παραμένουν προσκολλημένοι στο φυτό όλο το χειμώνα, γεγονός στο οποίο οφείλεται η συλλογή του για χρήση ως διακοσμητικό σε χριστουγεννιάτικες συνθέσεις.



Η δρόγη αποτελείται από την αποξηραμένη ρίζα του φυτού. Τα κυριότερα συστατικά της είναι οι στεροειδείς σαπωνίνες (4-6%), *ρουσκίνη*, *ρουσκοσίδη*, **ρουσκογενίνη** και **νεορουσκογενίνη**, με τις δύο τελευταίες να θεωρούνται οι κύριες δραστικές, θεραπευτικές ουσίες. Στην δρόγη απαντώνται επίσης φλαβονοειδή και βενζοφουράνια, όπως η *ευπαρόνη* και το *ρουσκο-διβενζοφουράνιο* [EMEA/HMPC/261938/2008].

Το φυτικό παρασκεύασμα μπορεί να είναι: α) αποξηραμένη, κονιοποιημένη ρίζα ρούσκου, β) ξηρό εκχύλισμα χρησιμοποιώντας ως διαλύτη εκχύλισης νερό, με αναλογία δρόγης προς διαλύτη 2,5-6,5:1, γ) ξηρό εκχύλισμα με διαλύτη εκχύλισης αιθανόλη 80% v/v και αναλογία δρόγης προς διαλύτη 5-8,5:1, δ) ξηρό εκχύλισμα χρησιμοποιώντας ως αρχικό διαλύτη εκχύλισης αιθανόλη 96% v/v και έπειτα νερό, με αναλογία δρόγης προς διαλύτη και στις δύο περιπτώσεις 6-9:1 και ε) ξηρό εκχύλισμα με διαλύτη μεθανόλη 60% v/v και αναλογία δρόγης προς διαλύτη 15-20:1 [EMEA/HMPC/261938/2008].

Στην σύγχρονη λαϊκή θεραπευτική χρησιμοποιείται ως αντιφλεγμονώδες και διουρητικό. Σύμφωνα με τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων, στην αντίστοιχη μονογραφία αναφέρεται ότι η παραδοσιακή χρήση της δρόγης έγκειται στην **θεραπεία ήπιων φλεβικών διαταραχών**, για την ανακούφιση από συμπτώματα, όπως δυσφορία και αίσθημα βάρους των κάτω άκρων [EMEA/HMPC/261938/2008].


























Η οδός χορήγησης είναι από του στόματος. Σχετικά με την δοσολογία, η προτεινόμενη ημερήσια δόση *ρουσκογενινών* είναι 7-11mg. Ενήλικες και ηλικιωμένοι ασθενείς μπορούν να λαμβάνουν 350mg αποξηραμένης, κονιοποιημένης ρίζας ρούσκου 3 φορές ημερησίως. Εναλλακτικά, μπορούν να λαμβάνουν 140-200mg ξηρού εκχυλίσματος (διαλύτης εκχύλισης: νερό) 1-3 φορές την ημέρα ή 86mg ξηρού εκχυλίσματος (διαλύτης εκχύλισης: αιθανόλη 80% v/v) 1-2 φορές ημερησίως. Διαφορετικά, μπορούν να λαμβάνουν 45mg ξηρού εκχυλίσματος

(διαλύτης εκχύλισης: αιθανόλη 96% v/v – νερό) ή 37mg ξηρού εκχυλίσματος (διαλύτης εκχύλισης: με- θανόλη 60% v/v) 2 φορές την ημέρα. Η θεραπεία ακολουθείται για χρονικό διάστημα 2 εβδομάδων. Αν τα συμπτώματα επιμένουν περισσότερο συνιστάται ιατρική αντιμετώπιση, η οποία επίσης απαιτείται αν εμφανισθεί υποδόρια σκλήρυνση, έλκος ή οίδημα των κάτω άκρων. Αντενδείκνυται σε άτομα που εμφανίζουν υπερευαισθησία στο δραστικό συστατικό, ενώ λόγω έλλειψης επαρκών δεδομένων ασφάλειας η χορήγηση κατά την κύηση και γαλουχία, καθώς επίσης σε άτομα κάτω των 18 ετών, πρέπει να αποφεύγεται. Ως ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρονται ναυτία, γαστρεντερικές διαταραχές και διάρροια [EMA/HMPC/261938/2008].

Η δρόγη κατατάσσεται στην κατηγορία των φλεβοτονικών και αγγειοπροστατευτικών φαρμάκων. Εμφανίζει αγγειοσυσταλτική δράση, ο ακριβής μηχανισμός της οποίας παραμένει άγνωστος. Ωστόσο, ορισμένες μελέτες υποδηλώνουν επιδράσεις των στεροειδών σαπωνινών στους α-αδρενεργικούς υποδοχείς. Σύμφωνα με προκλινικές μελέτες, η δρόγη και πιο συγκεκριμένα οι περιεχόμενες *ρουσκογενίνες* επιφέρουν αύξηση του φλεβικού τόνου και της μεμβρανικής ελαστικότητας, καθώς επίσης μείωση της αγγειακής διαπερατότητας, ιδιότητες στις οποίες στηρίζεται η χρήση τους στην συμπτωματική αντιμετώπιση της χρόνιας φλεβικής ανεπάρκειας. Κλινικές έρευνες υποδεικνύουν σημαντική βελτίωση των συμπτωμάτων, συμπεριλαμβανομένου κνησμού και οιδήματος συγκριτικά με την χορήγηση placebo [20, 21,22, 23, 24, 25].

Η **ιπποκαστανιά**, ο **μελίλωτος** και ο **ρούσκος** αποτελούν ένα μικρό μόνο δείγμα της θεραπευτικής δύναμης της φύσης. Στις επόμενες δεκαετίες, οι ερευνητικές προσπάθειες των επιστημόνων θα καταλήγουν στην ανακάλυψη όλο και περισσότερων φυτικών ουσιών που θα εμπλουτίζουν το φαρμακευτικό οπλοστάσιο, διαπιστώνοντας για ακόμη μία φορά πόσο ανεξερεύνητος παραμένει ο πλούτος του φυτικού βασιλείου, ενώ τα θεραπευτικά φυτά συνθέτουν τους δομικούς λίθους για την προάσπιση και ενίσχυση της υγείας του σύγχρονου ανθρώπου.

Επιστημονική Βιβλιογραφία

-  A.Ramelet, M.Boisseau, C. Allegra , A. Nicolaides , K. Jaeger , P. Carpentier,R. Cappelli and S. Forconi, Veno-active drugs in the management of chronic venous disease. An international consensus statement: Current medical position, prospective views and final resolution, *Clinical Hemorheology and Microcirculation*,2005,33:309–319.
-  G.Samuelsson, Φαρμακευτικά Προϊόντα Φυσικής Προελεύσεως, Εγχειρίδιο Φαρμακογνωσίας, Πανεπιστημιακές Εκδόσεις Κρήτης.
-  World Health Organization, WHO monographs on selected medicinal plants, Volume 2, 2002.
-  C.Sirtori, Aescin: Pharmacology, Pharmacokinetics and Therapeutic Profile, *Pharmacological Research*,2001,44:3.
-  M.Pittler,E.Ernst, Horse-Chestnut Seed Extract for Chronic Venous Insufficiency,A Criteria-Based Systematic Review, *Arch Dermatol.* 1998,134:1356-1360.
-  U.Siebert,M.Brach,G.Sroczynski.,K.Überla., Efficacy, routine effectiveness, and safety of horsechestnut seed extract in the treatment of chronic venous insufficiency: A meta-analysis of randomized controlled trials and large observational studies, *International angiology* 2002,21:305-315.
-  C.Methlie,J.Schiøtt , Horse chestnut-remedy for chronic venous insufficiency, *Tidsskr Nor Laegeforen.* 2009,26(129):420-2.
-  B.Ottilinger,K.Greeske, Rational therapy of chronic venous insufficiency – chances and limits of the therapeutic use of horse-chestnut seeds extract, *BMC Cardiovascular Disorders* 2001, 1:5.
-  A.Suter, S.Bommer,J.Rechner, Treatment of Patients With Venous Insufficiency With Fresh Plant Horse Chestnut Seed Extract: A Review of 5 Clinical Studies, *Advances In Natural Therapy*,2006,23:1.
-  S.Dickson, J.Gallagher, Lorna McIntyre, Andy Suter, Jen Tan, An Open Study to Assess the Safety and Efficacy of Aesculus hippocastanum Tablets (Aesculaforce® 50 mg) in the Treatment of Chronic Venous Insufficiency, *Journal of Herbal Pharmacotherapy*,2004, 4:2.
-  M.Pittler,E.Ernst, Horse chestnut seed extract for chronic venous insufficiency, *The Cochrane Library* 2010,9.
-  Alternative Medicine Review, Aesculus hippocastanum (Horse chestnut),Monograph, 2009,14:3
-  S Dickson, Aesculus hippocastanum for the treatment of chronic venous insufficiency – an open study, *Focus on Alternative and Complementary Therapies*,2003,8: 135.
-  J.Meschino, Horsechestnut Seed (Aesculus Hippocastanum): A Proven Natural Treatment for Chronic Venous Insufficiency, *Dynamic Chiropractic*,2005,23:8.
-  M. Suhail, M. Mohtasheem, I.Azhar, S. Ahmed and H. Bano, **Chemical Constituents from *Melilotus Officinalis***, *Journal of Basic and Applied Sciences*,2008,4:89-94.
-  S.Kang, Y.Lee,E.Lee, Saponins and flavonoid glycosides from yellow sweetclover,*Archives of Pharmacal Research*,1988,11:197-202.
-  H.Mahr , Therapy of venous and arterious circulation disorders using Melilotus, *Med Monatsschr.* 1971,25(7):334-6.
-  E.Maris F.Muri, M.Matilde de Mello Sposito, L.Metsavaht, Pharmacology of vasoactive drugs, *Acta Fisiatr.*,2010,17(1): 22 – 27.
-  A.Consoli, Chronic venous insufficiency: an open trial of FLEBS Crema, *Minerva Cardioangiol.* 2003,51(4):411-6.
-  W.Vanscheidt , V.Jost ,P. Wolna, P.Lücker, A.Müller , C.Theurer , B.Patz , K.Grützner , Efficacy and safety of a Butcher's broom preparation (*Ruscus aculeatus* L. extract) compared to placebo in patients suffering from chronic venous insufficiency., *Arzneimittelforschung.* 2002,52(4):243-50.
-  W.Bylka , J.Kornobis , Butcher's Broom, in the treatment of venous insufficiency, *Pol Merkur Lekarski.* 2005,19(110):234-6.
-  R.Cappelli , M.Nicora ,T. Di Perri , Use of extract of *Ruscus aculeatus* in venous disease in the lower limbs., *Drugs Exp Clin Res.* 1988,14(4):277-83.
-  R.Maffei Facino, M.Carini, R.Stefani, G.Aldini and L.Saibene, Anti-Elastase and Anti-Hyaluronidase Activities of Saponins and Sapogenins from *Hedera helix*, *Aesculus hippocastanum*, and *Ruscus aculeatus*: Factors Contributing to their Efficacy in the Treatment of Venous Insufficiency, *Arch. Pharm. (Weinheim)*,1995,328:720-724.
-  J.Reuter, U.Wölfle, H.Korting, C.Schempp, Which plant for which skin disease? Part 2: Dermatophytes, chronic venous insufficiency, photoprotection, actinic keratoses, vitiligo, hair loss,cosmetic indications, *JDDG*,2010,8:866–873.
-  J.Guex, D.Vega, L Avril, S Boussetta, C Taieb, Assessment of quality of life in Mexican patients suffering from chronic venous disorder – impact of oral *Ruscus aculeatus*-hesperidin–methyl-chalcone–ascorbic acid treatment – ‘Quality Study’, *Phlebology* 2009,24:157–165.

Επιλεγμένες Ηλεκτρονικές Πηγές

- www.sciencedirect.com
- www.pubmed.com
- www.ema.europa.eu (Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων)
- www.ncbi.nlm.nih.gov
- www.who.int (Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας).
- <http://en.wikipedia.org>
- www.farmaceutikoskosmos.gr
- <http://botanical.com>
- www.phytochemicals.info