

AESCLUSUS HIPPOCASTANUM L. (FAM.: HIPPOCASTANACEAE) (IPPOCASTANO, HORSE-CHESTNUT)



Foto di F. Mearelli

Aesculus hippocastanum

a cura di **Lamberto Monti**

BOTANICA: *Aesculus hippocastanum* L. è un grande albero, che può raggiungere i 25 metri d'altezza. La chioma è folta e ampia, formata da caratteristiche foglie palato-composte, con 5-7 penne dentate delle quali la centrale è più sviluppata. I fiori dai petali bianchi macchiati di rosso o rossi sono raccolti in grandi e vistose pannocchie erette. Il frutto, altrettanto caratteristico, è una capsula rotondeggiante con pericarpo munito di spine; all'interno sono alloggiati 1-4 semi di 3-5 cm di diametro, di colore marrone e con una grande macchia biancastra ilare; sono tossici.

DROGA: Consiste nei semi essiccati, che devono contenere non meno del 3,0% di glicosidi triterpenici espressi come escina anidra.

COMPOSIZIONE CHIMICA DELLA DROGA: I principali costituenti chimici caratteristici della droga sono collettivamente conosciuti come escina, nome che rappresenta una miscela di glicosidi triterpenici acilati (saponine) i cui agliconi sono principalmente la protoescigenina e il barringtonolo C; la differenza tra questi agliconi è dovuta alla presenza di un ossidrile nella posizione C-24 della molecola della protoescigenina. Tutte le saponine dell'ippocastano sono legate nella posizione C-3 all'acido glucuronico mentre altri due zuccheri, che possono essere il glucosio, il galattosio o lo xilosio, sono legati alle posizioni C-2 e C-4. Le due principali saponine, entrambe derivate dalla protoescigenina, sono esterificate una nella posizione 21 β con l'acido angelico e l'altra nella posizione 22 α con l'acido acetico. Fino ad ora, sono state identificate 30 differenti saponine contenute nell'escina, che sono raggruppabili in tre frazioni: la β -escina, che contiene esclusivamente composti 22-O-acetilici; la criptoescina, che contiene esclusivamente composti 28-O-acetilici; l' α -escina, che è una miscela di β -escina e di criptoescina. Tra gli altri costituenti della droga figurano flavonoidi (triglicosidi della quercetina e del kemperolo, che contano nella droga per lo 0,3%), steroli, un olio essenziale e una notevole quantità di amido. Il pericarpo dei semi costituenti la droga contiene proantocianidine e saponine del barringtonolo C e dell'R₁-barrigenolo.

FARMACOLOGIA: L'escina e le frazioni saponiniche della droga esercitano un'attività antinfiammatoria, dimostrata in diversi esperimenti animali: inibizione dell'edema indotto dall'albumina d'uovo o dalla carragenina nella zampa di ratto oppure inibizione dell'edema essudativo indotto dal destrano nella pelle del ratto; il meccanismo da cui dipende quest'attività sembra essere l'inibizione dell'enzima prostaglandina sintetasi, come mostrato da un esperimento in vitro con una frazione saponinica. In un diverso esperimento, una frazione saponinica somministrata al ratto per via orale ha dimostrato di esercitare anche una notevole attività analgesica. In un esperimento *in vitro*, un aumento del tono della safena umana isolata è stato provocato da basse concentrazioni di escina purificata; è stato ipotizzato che questo effetto venga causato dalla capacità dell'escina di stimolare nelle vene la generazione della prostaglandina PG2: che rivestirebbe un ruolo nei meccanismi di regolazione della reattività vascolare. La stessa sostanza ha aumentato la

pressione venosa femorale quando somministrata i.v. a cani anestetizzati e ha diminuito la permeabilità capillare indotta dall'istamina o dalla serotonina quando somministrata oralmente al ratto. In uno studio di farmacologia umana, una frazione saponinica della droga somministrata oralmente ha aumentato significativamente il tono venoso e diminuito la capacità venosa. In un esperimento in vitro, l'escina ha dimostrato di inibire la ialuronidasi, l'enzima che degrada l'acido ialuronico, cioè uno dei principali componenti della matrice che circonda i capillari. È stato dimostrato che negli individui sofferenti di vene varicose, si verifica un aumento dell'attività serica di tre idrolasi - β -N-acetilglucosaminidasi, β -glucuronidasi e arilsulfatasi - che degradano i proteoglicani facenti parte della parete dei capillari; ciò può rendere i capillari più permeabili e fragili. In due studi di farmacologia umana, la somministrazione per 12 giorni a volontari sani di una dose orale di 900 mg di una frazione saponinica della droga (150 mg/die di escina) ha provocato una significativa riduzione dell'attività degli enzimi idrolasici. Viene ipotizzato che le saponine di *A. hippocastanum* non agiscano sui singoli enzimi, ma sul sito del loro rilascio proteggendo la membrana lisosomiale dei capillari. In un ulteriore studio di farmacologia umana, una frazione saponinica somministrata oralmente a volontari sani ha aumentato il flusso venoso diminuendo contemporaneamente la viscosità del sangue. Infine, la somministrazione topica a volontari sani di un gel contenente il 2% di escina ha ridotto la sensibilità alla pressione degli ematomi indotti sperimentalmente. Dopo 1 ora dalla somministrazione ai ratti di H²-escina, il 30% della dose è risultato escreto per la maggior parte come prodotto immutato, 2/3 nella bile e 1/3 nelle urine; la distribuzione dell'escina è avvenuta principalmente nel sangue e negli organi escretori, mentre il sistema nervoso centrale è risultato libero. L'escrezione dell'escina nell'uomo, legata per l'84% alle proteine plasmatiche, è risultata descrivibile con un modello aperto a 3 compartimenti.

TOSSICOLOGIA

La DL₅₀ orale della frazione saponinica della droga è risultata di 990 mg/kg nel topo e di 2.150 nel ratto; quella i.v. di 138 mg/kg nel topo e di 165 nel ratto. La somministrazione al cane per 24 settimane di dosi giornaliere della frazione saponinica pari a 20, 40 o 80 mg/kg non ha provocato effetti tossici né danni agli organi; gli stessi risultati sono stati ottenuti con la somministrazione al ratto per lo stesso periodo di dosi giornaliere pari a 100, 200 o 400 mg/kg. La frazione saponinica somministrata oralmente non è risultata teratogena nel ratto e nel coniglio; è risultata invece mutagena nel test di Ames con attivazione, ma questo effetto è stato attribuito alla quercetina presente nella frazione.

CLINICA:

Gli effetti clinici delle frazioni saponiniche della droga sono stati valutati in almeno 13 studi controllati, esemplificati come segue. In tre studi crossover contro placebo condotti rispettivamente su 96, 226 e 95 donne prevalentemente sofferenti di vene varicose e, nell'ultimo studio, anche di insufficienza venosa cronica, la somministrazione orale due volte al giorno per 20-21 giorni di una dose di 300 mg di una frazione saponinica (corrispondente a 50 mg di escina) ha provocato una significativa riduzione di vari sintomi alle gambe: edemi, infiammazione, dolore, prurito, sensibilità alla pressione, pigmentazione, sensazione di fatica, pesantezza e crampi. In uno studio randomizzato, in doppio cieco e contro placebo, è stato verificato l'effetto antiedematoso di una frazione saponinica somministrata per 6 settimane a 39 pazienti sofferenti di insufficienza venosa cronica ad una dose giornaliera corrispondente a 150 mg di escina; al termine dello studio, il volume delle gambe e dei piedi delle pazienti misurato mediante una tecnica idropletiometrica è risultato significativamente diminuito da 1565 a 1481 ml, ricavando la dimostrazione anche dell'effetto vaso protettivo del trattamento. Risultati analoghi sono stati ottenuti trattando donne con vene varicose dovute alla gravidanza.

INDICAZIONI TERAPEUTICHE:

Insufficienza venosa cronica; vene varicose.

EFFETTI COLLATERALI, CONTROINDICAZIONI, INTERAZIONI, PRECAUZIONI SPECIALI*:

In rari casi, si può verificare irritazione gastrica o sensazione di prurito. L'uso pediatrico delle preparazioni di ippocastano non è consigliato; non sono note altre controindicazioni né interazioni farmacologiche. Nessuna limitazione riguardo la durata dei trattamenti. Vari studi clinici sono stati condotti su donne gravide, con esclusione di quelle al terzo trimestre di gravidanza, senza che siano stati riscontrati effetti avversi; secondo la prassi, l'uso delle frazioni saponiniche della droga e l'escina durante la gravidanza e l'allattamento deve avvenire solo dopo consultazione del medico.

DOSI*:

Nell'adulto, preparazioni della droga equivalenti a 50-150 mg giornalieri di glicosidi triterpenici calcolati come escina, usualmente in più somministrazioni giornaliere.

* Dati tratti dalle monografie ESCOP, seconda edizione 2003