



UNIVERSITÀ DI PAVIA

Dipartimento di Scienze del Farmaco

MIRTILLASE FORTE

Composizione Per dose giornaliera (2 capsule):

Mirtillo nero e.s. 400 mg, App. antocianosidi (tit. 1%) 4mg

Rusco e.s. 200mg, App. ruscogenina (tit. 5%) 10mg

Centella asiatica e.s. 100mg, App. asiaticoside (tit. 5%) 5mg

Meliloto e.s. 100mg, App. cumarina (tit 17%) 17mg

Vitamina C 50mg (valori nutrizionali e di riferimento Reg UE 1169/2011 -VNR 62,4%)

Il prodotto è costituito da più estratti e da vitamina C che, insieme, costituiscono una miscela utile nel migliorare il microcircolo, ridurre edema e favorire azione di contrasto nei confronti delle specie reattive dell'ossigeno (ROS), grazie all'azione sinergica dei diversi metaboliti presenti nei vari estratti componenti il prodotto.

In particolare, il mirtillo nero è una fonte molto ricca di antocianine la cui concentrazione varia tra i 50 e 500 mg/100g di frutti freschi che, quando assunte, vengono poi metabolizzate per cui in circolo si trovano prevalentemente acidi fenolici. Tale composizione ha fatto sì che negli ultimi anni siano stati condotti molti studi per valutarne le proprietà salutistiche e tra queste i suoi effetti sulla funzionalità vascolare e sul microcircolo.

In uno studio condotto una decina di anni fa circa, in doppio cieco e randomizzato, su uomini sani è stata valutata la funzione endoteliale dopo 1, 2, 4 e 6 ore dall'assunzione di estratti di mirtillo nero testato a concentrazioni crescenti di polifenoli. I risultati hanno indicato un miglioramento significativo della funzione endoteliale tempo-dipendente, ma non concentrazione dipendente ad eccezione della prima ora di monitoraggio quando l'attività è risultata maggiore per le dosi maggiori, dopodiché si raggiunge un valore soglia di funzionalità endoteliale oltre il quale non si riesce ad andare anche se vengono ingerite quantità di polifenoli del mirtillo nero superiori al grammo. Tale effetto è stato attribuito all'azione meccanica dei metaboliti dei polifenoli presenti in circolo sull'attività di NADPH ossidasi dei neutrofili.

Studi recentissimi riguardo il meccanismo d'azione hanno messo in luce che si tratta di un pathway abbastanza complesso che vede l'attivazione dell'enzima ossido nitrico sintasi endoteliale che porta alla produzione di ossido nitrico che viene rilasciato dalle cellule endoteliali e va ad aumentare la produzione di secondi messaggeri che, a loro volta, portano all'attivazione di enzimi che provocano vasorilassamento. Inoltre l'estratto di mirtillo porta alla riduzione della formazione di un enzima che provoca vasocostrizione come la cicloossigenasi, porta alla riduzione della sovraespressione di ossido d'azoto e alla riduzione delle fonti di specie reattive dell'ossigeno responsabili dello stress ossidativo e quindi della disfunzione vascolare.



UNIVERSITÀ DI PAVIA

Dipartimento di
Scienze del Farmaco

In particolare, l'estratto di mirtillo può essere utile alle donne in menopausa in quanto la riduzione di estrogeni provoca una riduzione della funzione endoteliale in parte provocata da stress ossidativo. Il beneficio è ancora più marcato in caso di ipertensione, come dimostrato in uno studio che ha visto il consumo di 22g/die di estratto secco per 12 settimane. Inoltre l'assunzione di questo estratto porta anche ad un miglioramento della rigidità dei vasi, soprattutto delle arterie, dovuto ad un aumento dei livelli di ossido nitrico circolante e, in modo meno evidente, anche ad una riduzione dei livelli di ROS. Al contrario, nell'anziano, l'effetto sulla rigidità delle arterie non sembra esserci, pur essendo sempre molto evidente il miglioramento della funzione vascolare.

La Centella asiatica viene ampiamente usata nel trattamento dell'insufficienza venosa cronica e il suo estratto è ricco di saponine terpenoidi (frazione triterpenica), in particolare di asiaticoside che è tra i principali attivi dell'estratto in quanto migliora anche la permeabilità capillare, migliora la sintesi di collagene a livello delle pareti vascolari soprattutto dei vasi più piccoli, riduce la velocità di filtrazione capillare e l'edema, come dimostrato in soggetti con microangiopatia ipertensiva venosa; porta, quindi, ad un miglioramento di tutti i parametri del microcircolo in quanto probabilmente aumenta la pressione venosa periferica e promuove il ritorno venoso. Inoltre, esercita un effetto protettivo sull'endotelio vascolare e previene l'aggregazione piastrinica che porta di conseguenza alla riduzione degli effetti negativi della stasi venosa. L'estratto di Centella è quindi considerato un flebotonico a tutti gli effetti, come dimostrato in più studi.

L'efficacia dell'estratto di Rusco sul microcircolo è ormai assodata. Infatti, nel trattamento dell'insufficienza venosa è usato in quanto svolge azione protettiva a livello dell'endotelio (grazie all'azione antiossidante e anti-infiammatoria) e azione venotonica poiché stimola il rilascio di norepinefrina e l'attivazione dei recettori adrenergici e agisce sul metabolismo intracellulare di calcio. Grazie a questi effetti, il tuo utilizzo può portare beneficio a soggetti che soffrono di problemi venosi periferici ed emorroidali. Questo estratto, utilizzato anche in farmaci, non presenta effetti avversi e ha ottimi parametri farmacocinetici. L'estratto è costituito da saponine (il cui principale rappresentante è la ruscogenina), flavonoidi, steroli e altri metaboliti bioattivi. Occorre sottolineare che molti studi prospettici osservazionali recenti hanno visto l'utilizzo di formulati (nella gran parte dei casi farmaci in commercio nei Paesi dove sono stati condotti gli studi) a base di estratto di Rusco nel trattamento dell'edema in associazione a vitamina C e anche esperidina metil calcone (2-3 capsule al giorno per 12-24 settimane contenenti rispettivamente 150 mg di estratto di Rusco, 100 mg di vitamina C e 150 mg di esperidina metil calcone) dove soprattutto la vitamina C svolge azione antiossidante prevenendo quindi gli effetti deleteri dello stress ossidativo.

Infine, l'estratto di Meliloto, spesso in letteratura estratto associato ad altri estratti (soprattutto Centella), è spesso utilizzato in preparati a base di estratti vegetali per ridurre edema e favorire il microcircolo. Infatti, come recentemente anche dimostrato per una associazione brevettata, è risultato utili nel migliorare la condizione soprattutto cronica di problemi circolatori.



UNIVERSITÀ DI PAVIA

Dipartimento di Scienze del Farmaco

Per riassumere:

- l'estratto di mirtillo nero, grazie alla frazione antocianica, migliora la funzione endoteliale dei vasi e quindi la funzionalità vascolare ed è particolarmente utile nelle donne in pre- e menopausa
- l'estratto di Centella asiatica, grazie alla frazione triterpenica, migliora la funzione endoteliale vasale, la sintesi di collagene a livello delle pareti vascolari soprattutto dei vasi più piccoli e riduce l'edema ed è quindi un flebotonico
- l'estratto di Rusco, grazie alle saponine, unitamente alla vitamina C è utile nel trattamento dell'insufficienza venosa, ha azione venotonica e porta beneficio anche al plesso emorroidale, oltre a ridurre gli effetti dello stress ossidativo
- l'estratto di Meliloto favorisce una miglior circolazione

Bibliografia

Albrigo et al. Nédemax® Mese (Leucoselect®, Lymphaselect®, Bromelain) in the treatment of chronic venous disease: A multicenter, observational study, *Acta Phlebologica* 2019, Vol 20, Issue 1, Pages 8 – 14.

Bihari et al. Clinical Perspectives and Management of Edema in Chronic Venous Disease—What about Ruscus?, *Medicines* 2022, 9, 41.

Cataldi et al. Effectiveness of the association of alpha-tocopherol, rutin, melilotus, and centella asiatica in the treatment of patients affected by chronic venous insufficiency, *Minerva Cardioangiologica* 2001, Vol49, Issue 2, Pages 159 – 163.

Del Bo' et al. Acute effect of blueberry intake on vascular function in older subjects: Study protocol for a randomized, controlled, crossover trial *PLoS ONE* 17(12):e0275132.

Jawien et al. The place of Ruscus extract, hesperidin methyl chalcone, and vitamin C in the management of chronic venous disease, *International Angiology* 2017, 36(1):31-41.

Kakkos et al. Efficacy of Ruscus extract, HMC and vitamin C, constituents of Cyclo 3 fort®, on improving individual venous symptoms and edema: a systematic review and meta-analysis of randomized double-blind placebo-controlled trials, *International Angiology* 2017, 36(2):93-106.

Kakkos et al. New data on chronic venous disease: a new place for Cyclo 3® Fort, *International Angiology* 2018,37:85-92.

Lichota et al. Therapeutic potential of natural compounds in inflammation and chronic venous insufficiency. *Eur J Med Chem* 176 (2019) 68e91.

Martinez-Zapata et al. Phlebotonics for venous insufficiency (Review), *Cochrane Database Syst Rev* 2016, 4(4), CD003229.

Martinin et al. Blueberries and their bioactives in the modulation of oxidative stress, inflammation and cardio/vascular function markers: a systematic review of human intervention studies. *J Nutr Biochem* 111 (2023) 109154

Raposo et al. The Role of Food Supplementation in Microcirculation—A Comprehensive Review. *Biology* 2021, 10, 616.



UNIVERSITÀ DI PAVIA
Dipartimento di
Scienze del Farmaco

Rodriguez-Mateos et al. Intake and time dependence of blueberry flavonoid-induced improvements in vascular function: a randomized, controlled, double-blind, crossover intervention study with mechanistic insights into biological activity. *Am J Clin Nutr* 2013; 98:1179–91.

Rodriguez-Mateo et al. Circulating Anthocyanin Metabolites Mediate Vascular Benefits of Blueberries: Insights From Randomized Controlled Trials, Metabolomics, and Nutrigenomics. *Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2019, Vol. 74, No. 7, 967–976.

Thandapilly et al. Effects of blueberry polyphenolic extract on vascular remodeling in spontaneously hypertensive rats *J Food Biochem*. 2022;46:e14227

Senra Barros et al. Chronic venous disease: from symptoms to microcirculation, *International Angiology* 2019, 38(3):211-8.

Tucci et al. Plant-Based Foods and Vascular Function: A Systematic Review of Dietary Intervention Trials in Older Subjects and Hypothesized Mechanisms of Action. *Nutrients* 2022, 14, 2615

Wolf et al. Daily blueberry consumption for 12 weeks improves endothelial function in postmenopausal women with above-normal blood pressure through reductions in oxidative stress: a randomized controlled trial. *Food Funct.*, 2023, 14, 2621

Woroń. Drugs containing extracts from *Ruscus* in chronic venal disease therapy – what's new about their effects? *POL PRZEGL CHIR* 2022; 94 (1): 75-78.

Prof.ssa Adele Papetti

Prof.ssa Chiara Milanese