

Foto di H. Toyama

FITOTERAPIA E DISTURBI AUTOIMMUNI

IL TRATTAMENTO ERBORISTICO DELL'ARTRITE REUMATOIDE

Le piante medicinali ad attività antinfiammatoria rispetto ai farmaci antinfiammatori steroidei e non steroidei hanno un utilizzo oggettivamente e naturalmente limitato, fatto salvo il considerare l'opportunità d'impiego di prodotti erboristici a complemento della terapia farmacologica, con sinergismo agonista con i farmaci, favorendone eventualmente l'utilizzo a un dosaggio minore, o per ridurne gli effetti collaterali. Di recente sono numerosi gli studi clinici randomizzati relativi all'efficacia di estratti vegetali nel trattamento di stati infiammatori come l'artrite reumatoide, l'osteoartrite e il dolore alla schiena.

***Anita Boldrin**

L'artrite reumatoide (AR) è una malattia infiammatoria autoimmune caratterizzata da sinovite infiammatoria che colpisce elettivamente le articolazioni diartrodiali (ossia giunzioni tra capi ossei non contigui, rivestiti da cartilagine, con un certo grado di mobilità e caratterizzate dalla presenza di membrana sinoviale), provocando dolore, difficoltà di movimento, tumefazione, rigidità e limitazione della funzionalità. È una malattia cronica progressiva che se non viene trattata in modo adeguato produce un sensibile deterioramento delle articolazioni portando ad invalidità con un quadro più o meno severo ed una notevole riduzione della qualità di vita dei pazienti (Griffin, 2008).

In Italia gli ammalati sono circa 350 mila, pari allo 0,6% della popolazione. È una malattia presente a tutte le latitudini, colpisce in misura tre volte superiore le donne e può manifestarsi a ogni età, compresa quella infantile, anche se il picco di massima incidenza si raggiunge tra i 35 e i 50 anni (Spadaro *et al.*, 2009).

L'AR è una malattia la cui eziopatogenesi, probabilmente multifattoriale, non è ancora del tutto nota. Attualmente secondo le ipotesi di maggior credito, la malattia può manifestarsi in individui geneticamente predisposti qualora vengano esposti all'azione di un evento o di un antigene scatenante non ancora individuato. Questa evenienza sarebbe responsabile dell'attivazione del sistema immunitario con conseguente comparsa di un processo infiammatorio acuto che successivamente, attraverso una complessa serie di eventi umorali e cellulari, tende ad auto-

mantenersi e a cronicizzare (Spadaro *et al.*, 2009).

Come si sviluppa il processo infiammatorio delle articolazioni

Un'articolazione sana è circondata da una capsula che la protegge, il cui interno è rivestito da una pellicola sottile molto vascolarizzata, detta membrana sinoviale, che produce un liquido, il liquido sinoviale, che ha lo scopo di nutrire e lubrificare la struttura articolare stessa. Quando sopraggiunge la malattia in oggetto, alcune cellule, dette immunocompetenti, invadono la membrana sinoviale e rilasciano diverse sostanze, tra cui enzimi, anticorpi (il cosiddetto fattore reumatoide) e citochine, che depositandosi nel tessuto sinoviale, attaccano i tessuti delle articolazioni e provocano l'infiammazione (sinovite). Questo processo infiammatorio provoca una produzione sovrabbondante di liquido con conseguente tumefazione e gonfiore. L'aumento di volume della membrana dà origine al cosiddetto panno sinoviale che erode e distrugge la cartilagine che riveste i capi ossei e l'osso sottostante, causando un danno permanente. Nei casi più gravi, infatti, il panno sinoviale, oltre a distruggere la levigatezza dei capi articolari creando difficoltà e limitazione dei movimenti, arriva a saldarsi tra le due superfici cartilaginee adiacenti, bloccandole completamente, tanto da far scomparire l'articolazione (anchilosi). Le articolazioni più colpite, in genere in modo bilaterale e simmetrico sono polsi, gomiti, spalle, anche, ginocchia, piedi e rachide cervicale.

La sintomatologia clinica della malattia è la dislocazione dei capi articolari accompagnata da dolore, calore, rossore, edema e rigidità attorno alle articolazioni.

I sintomi più comuni della malattia sono la rigidità dell'articolazione,

presente in particolare al mattino, dura in genere per tre - cinque ore, ma può protrarsi anche per l'intera giornata.

Il dolore e la tumefazione sono causati dal versamento articolare, dall'ipertrofia e iperplasia della membrana sinoviale e dall'edema dei tessuti molli periarticolari.

Le piccole articolazioni di mani, polsi e piedi tendono a essere colpite più frequentemente anche se la malattia può interessare tutte le articolazioni.

Inoltre è tipico il coinvolgimento simmetrico delle articolazioni. Nel corso della malattia questo quadro può evolvere definitivamente: l'articolazione va incontro a deformazioni con una conseguente perdita di funzione articolare, i tendini possono rompersi, il dolore diventa cronico e persistente fino ad arrivare a una distruzione irreversibile dell'articolazione e quindi a uno stato di invalidità.

Nei casi più gravi possono essere colpiti anche altri organi e apparati, come gli occhi, i polmoni e i vasi sanguigni. In particolare possono comparire nodulazioni cutanee (noduli reumatoidi), secchezza della mucosa orale e della congiuntiva, infiammazioni oculari e cataratta (da terapia), sindrome da compressione dei nervi periferici, pleuriti e pericarditi, vasculite cutanea e, più raramente sistemica, osteoporosi (anche da terapia), arteriosclerosi.

Diagnosi

Secondo la classificazione dell'American College of Rheumatology per la diagnosi di artrite reumatoide devono essere presenti almeno quattro di questi sette requisiti: rigidità mattutina prolungata (oltre un'ora), artrite di tre o più sedi articolari, artrite delle articolazioni della mano, tumefazione simmetrica delle stesse sedi articolari (destra e sinistra), presenza di noduli reumatoidi, livelli sierici

elevati di fattore reumatoide e segni di erosione delle articolazioni della mano o del polso visibili alla radiografia. Nell'artrite reumatoide gli esami di laboratorio, principalmente VES e proteina C reattiva, sono utili per dimostrare la presenza di uno stato infiammatorio, il suo grado di attività e per monitorare entità ed evoluzione della malattia. Questi esami sono però poco specifici in quanto possono essere positivi anche in altri processi infiammatori o infezioni. Se l'esame radiologico evidenzia erosioni di cartilagini e osso significa che la malattia è purtroppo già attiva da tempo. Un test di recente introduzione che ha dimostrato una buona sensibilità e specificità per la diagnosi precoce di artrite reumatoide è la ricerca degli anticorpi anti-peptidi citrullinati (anticorpi anti-CCP) (Spadaro *et al.*, 2009).

La terapia farmacologica

La terapia di ogni forma di artrite è finalizzata al raggiungimento di quattro obiettivi:

- ridurre l'intensità del dolore controllando e riducendo il processo infiammatorio;
- bloccare il processo distruttivo delle strutture articolari, ottenendo la remissione della malattia;
- ridurre o bloccare la comparsa di comorbidità (es: osteoporosi secondaria);
- recuperare la funzione ed impedire la perdita della capacità lavorativa.

Per quanto riguarda il raggiungimento del primo scopo si ricorre all'utilizzo di farmaci antinfiammatori, dai tradizionali a quelli di ultima generazione. Al secondo scopo occorrono farmaci che modificano il decorso della malattia, distinti in DMARDs-SM (Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs-Small Molecules) e DMARDs-BT (Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs-Biological Therapies), che

nel complesso prendono il nome di farmaci di fondo. All'ultimo scopo servono la riabilitazione articolare-neuromuscolare ed eventualmente la chirurgia ortopedica (Spadaro *et al.*, 2009).

FITOTERAPIA DELLE MALATTIE INFIAMMATORIE

Le piante medicinali ad attività antinfiammatoria sono diverse e rispetto ai farmaci antinfiammatori steroidei e non steroidei hanno un utilizzo oggettivamente e naturalmente limitato, fatto salvo il considerare l'opportunità d'impiego di prodotti erboristici a complemento della terapia farmacologica, con sinergismo agonista con i farmaci (eventualmente favorendone un dosaggio più basso) o per ridurne gli effetti collaterali. Ciononostante, negli ultimi anni, sono stati pubblicati numerosi studi clinici randomizzati relativi all'efficacia clinica di estratti vegetali nel trattamento di stati infiammatori come l'artrite reumatoide, l'osteoartrite e il dolore alla schiena. Le droghe utilizzate nel trattamento di questi disturbi hanno generalmente lo scopo di prevenire o limitare il processo infiammatorio; si utilizzano anche piante antinfiammatorie o rubefacenti a uso topico come *Arnica montana*, *Capsicum annum* o *Gaultheria procumbens*. Poiché le malattie autoimmuni sono dovute a un difetto dell'immunità umorale o cellulare, si ricorre anche all'utilizzo di piante medicinali in grado di modulare i processi immunitari, che stimolano cioè in generale il sistema immunitario accrescendo la resistenza contro tutti gli antigeni esterni piuttosto che verso uno specifico antigene, in particolare con l'attivazione di cellule e di fattori umorali (Capasso *et al.*, 2006).

Artiglio del diavolo

(*Harpagophytum procumbens*)
Specie diffusa in Sud Africa, in particolare in Namibia, Bostwana, Transvaal e regione del Capo; cresce nei suoli ricchi di ossidi di ferro nelle zone semidesertiche delle savane. Il nome volgare di artiglio del diavolo sembra derivare dai movimenti inconsueti e frenetici che compiono gli animali quando lo calpestando o entrano in contatto con questi fusti (Maugini *et al.*, 2006).

Fitochimica

La droga contiene glicosidi iridoidi ovvero procumbide, arpagoside e arpagide, presenti in quantità variabili che vanno dallo 0,5 all'1,6% nella droga secca; sono considerati i costituenti farmacologicamente attivi (Capasso *et al.*, 2006).

La droga inoltre contiene un chinone (arpagochinone); alcuni acidi aromatici (acido cinnamico, acido clorogenico); vari flavonoidi (kempferolo, kempferide, fisetina, luteolina); acidi triterpenici e pentaciclici; steroli; glicosidi di steroidi; acidi grassi; fenoli glicosilati; carboidrati in notevole quantità (stachiosio, vari tetralosidi) (Monti, 2008).

La Farmacopea Ufficiale Italiana riporta che le radici secondarie essiccate di *Harpagophytum procumbens* (*Harpagophyti radix*) devono contenere non meno dell'1,8% di glicoiridoidi totali, di cui almeno l'80% di arpagoside (Leporatti *et al.*, 1997).

Meccanismo d'azione

L'artiglio del diavolo manifesta proprietà analgesiche e antinfiammatorie. In alcuni studi *in vitro* è stato dimostrato che, a differenza dell'aspirina, l'artiglio del diavolo non inibisce la ciclossigenasi, l'enzima responsabile della sintesi delle prostaglandine. Si è però visto che l'azione antinfiammatoria dipende dall'inibizione della lipossi-

genasi, l'enzima responsabile della biosintesi dei leucotrieni (l'arpa-goside è responsabile solo in parte di questa azione). Inoltre un estratto idroalcolico di artiglio del diavolo, ma non l'arpa-gide o l'arpa-goside, riduce il rilascio di TNF- α delle cellule infiammatorie stimulate con lipopolisaccaride (Capasso *et al.*, 2006).

Indicazioni terapeutiche

La Commissione E tedesca riporta che l'artiglio del diavolo è indicato nel trattamento della dispepsia, per l'anoressia e per il trattamento adiuvante delle malattie muscolo-scheletriche degenerative. Da recenti studi relativi all'efficacia dell'artiglio del diavolo è emerso che gli estratti acquosi e la droga in polvere hanno un effetto superiore al placebo; presentano efficacia paragonabile ad alcuni farmaci convenzionali come Rofecoxib (inibitore selettivo della COX-2) e agli inibitori delle citochine (Capasso *et al.*, 2006). La commissione E tedesca raccomanda una dose di 4,5 g di droga secca. Nella maggior parte degli studi clinici è stato utilizzato l'estratto acquoso (rapporto droga:estratto 2,5:1). Nei prodotti commerciali il contenuto di arpagoside generalmente varia dal 2 all'8% (Capasso *et al.*, 2006).

Controindicazioni, effetti collaterali e interazioni con farmaci

La commissione E tedesca non riporta effetti collaterali specifici anche se alcuni studi hanno riportato una bassa frequenza di effetti collaterali a carico dell'apparato gastrointestinale, in particolare flatulenza e diarrea. Raramente può manifestarsi mal di testa, tinnito, anoressia e perdita del sapore (Capasso *et al.*, 2006).

Anche se non sono stati riportati effetti collaterali, l'artiglio del diavolo è controindicato in caso di ulcere gastriche e duodenali in

quanto contiene sostanze amare che stimolano la secrezione gastrica. Inoltre deve essere utilizzato solo dopo consultazione medica nel caso di calcoli alla colecisti.

Non dovrebbe essere utilizzato in soggetti già sottoposti a terapie con farmaci anticoagulanti. Per esempio la somministrazione concomitante di arpagofito e Warfarin può comportare un incremento del rischio di sanguinamento con possibile insorgenza di porpora. Poiché l'arpa-gofito possiede proprietà anti-aritmiche dovrebbe esserne sconsigliato l'uso in associazione con farmaci anti-aritmici (inclusi beta-bloccanti e digossina). La somministrazione di arpagofito può inoltre indurre un incremento della secrezione cloridro-peptica dello stomaco, aumentando la gastrolesività associata all'uso di FANS e riducendo l'efficacia di farmaci anti-H2. Infine, una possibile sommazione degli effetti può aversi associando gli estratti di tale pianta a farmaci ipotensivi e a ipoglicemizzanti orali.

Ribes nero

(*Ribes nigrum*)

Diffuso in Europa settentrionale e centro-orientale, in Italia cresce nella zona montana e alpina tra i 500 e i 1500 metri; nei boschi freschi dei fondo valle al margine dei fiumi, in siepi. Predilige terreni argilloso-calcarei o argilloso-silicei.

Fitochimica

I componenti principali nelle foglie di ribes sono composti polifenolici mono- e digliceridi di quercitina e camferolo, prevalentemente isoquercetina e rutina. Sono stati inoltre identificati anche glicosidi della miricetina e dell'isoramnetina. Il fitocomplesso contiene flavanone, sacuranetina, galocatechina ed epigallocatechina, proantocianidine (in particolare prodelfinidine di- e trimeriche), derivati dell'acido idrossicinnamico compresi

gli acidi clorogenico, caffeico e p-cumarinico. Contiene inoltre fitosteroli, tracce di olio essenziale, acido citrico, acido malico e vitamina C. La droga non deve contenere meno dell'1,5% di flavonoidi, calcolati come rutina, con riferimento alla droga essiccata (Escop monographs, 2003). Dai semi di *Ribes nigrum* si ricava un olio che contiene un'alta concentrazione di acido gamma linolenico (AGL), ma anche un'elevata concentrazione di acido alfa-linolenico (ALA), entrambi dotati di proprietà antinfiammatorie (Capasso *et al.*, 2006).

Meccanismo d'azione

Ribes nigrum è noto per le sue proprietà antinfiammatorie, antidolorifiche e antiallergiche e la sua efficacia è evidente sia nella fase esudativa sia in quella proliferativa dell'infiammazione. La sua azione terapeutica sembra essere dovuta alle proantocianidine (PCAs), che si sono dimostrate capaci di combattere l'infiammazione mostrando un'azione antiedemigena e capillaroprotettiva, mentre gli acidi fenolici e i flavonoidi sembrano svolgere un ruolo meno importante.

Diversi studi sui ratti hanno evidenziato come il pretrattamento degli animali con le proantocianidine del ribes ha ridotto sia l'edema della zampa dei ratti sia la pleurite indotta in maniera dose-dipendente. Le PCAs del ribes hanno ridotto l'infiltrazione di cellule polimorfonucleate e di conseguenza anche i livelli di molecole pro-infiammatorie (TNF- α e IL1- β , ma non hanno agito a livello dell'IL-6 e IL-10) e il rilascio di ossido nitrico, riducendo i livelli di nitrati (NOx) (Garbacki *et al.*, 2004). Gli effetti antinfiammatori delle proantocianidine di *Ribes nigrum* sono in parte dovute all'inibizione dell'infiltrazione leucocitaria, che può essere spiegata da una significativa riduzione delle molecole di adesione endoteliali

(ICAM-1 e VCAM-1) e alla capacità di modulare i livelli di TNF- α indotti dalla trascrizione del VEGF (fattore di crescita dell'endotelio vascolare) (Garbaeki *et al.*, 2005). L'azione delle prodelfinidine della droga sulle COX-1 è risultata modesta, con maggiore attività sulle COX-2.

Quindi il ribes riduce la chemiotassi leucocitaria e ha un'azione di stabilizzazione sulle membrane cellulari; inoltre riduce la produzione di istamina e chinidine da parte dei mastociti, riducendone la degranolazione. Il ribes per la sua azione a livello immunitario, agisce sulle cellule immunocompetenti, regolando e riducendo la produzione di immunoglobuline IgE, ma senza modificare in alcun modo l'elaborazione delle altre immunoglobuline. Il complesso delle attività associate e dimostrate per il fitocomplesso della droga potrebbe giustificare l'impiego delle foglie di *Ribes nigrum* nelle sindromi infiammatorie sistemiche e locali, nelle sindromi allergiche, nella cefalea vasomotoria, nel reumatismo articolare e nell'asma bronchiale.

È noto inoltre che i flavonoidi, le antocianine e i fenoli degli estratti crudi di ribes sono dei validi antagonisti dei radicali liberi e sembrano inibire il sistema xantina/xantina ossidasi (Costantino *et al.*, 2002), questa loro attività e caratteristica favorisce l'attività antinfiammatoria della droga. *Ribes nigrum* sembra anche avere un effetto diuretico.

Indicazioni terapeutiche

Malattie reumatiche, allergie cutanee (eczemi e dermatiti da contatto) e respiratorie (asma bronchiale, riniti) lievi o moderate, dermopatie su base allergica e/o disreattiva.

Effetti collaterali e controindicazioni

In letteratura non si segnalano effetti secondari né tossici a dosi terapeutiche a meno di ipersensibilità individuale. A causa della possibile azione cortison-like, le preparazioni a base di *Ribes nigrum* dovrebbero essere usate con cautela nei pazienti con grave ipertensione arteriosa (Wiehtl, 2002).

Spirea

(*Filipendula ulmaria*)

È pianta comune in Europa, a eccezione delle coste del Mediterraneo, predilige luoghi umidi come prati, rive di torrenti e fossi.

Fitochimica

Filipendula ulmaria contiene glicosidi fenolici (del tipo salicilico, 0.6-0.8%, tra cui la spireina e la monotropitina), un olio volatile (0.2%) contenente salicilaldeide e metile salicilato, flavonol-glicosidi e tannini.

Meccanismo d'azione

I derivati dell'acido salicilico svolgono effetti antinfiammatori, antidolorifici e antipiretici in quanto capaci di inibire l'enzima ciclossigenasi, responsabile della trasformazione dell'acido arachidonico in prostaglandine. L'azione dei salicilati è purtroppo sempre accompagnata da effetti secondari a carico dello stomaco, infatti l'inibizione della sintesi di PGE e PGI₂ implica diminuzione di muco gastrico protettivo e aumento della secrezione cloridropeptica provocando gastralgia, gastriti e ulcere. Il fitocomplesso di *Filipendula ulmaria* inibisce in modo selettivo la sintesi delle PGE-2, responsabili della sintomatologia reumatica per cui, a differenza dei farmaci antinfiammatori non presenta azione ulcerogena, anzi può ridurre gli spasmi e i processi erosivi gastrici. L'effetto vasoprotettivo dei flavonoidi potenzia l'efficacia antinfiammatoria. L'azione antidolorifica della filipendula non è immediata, per ottenere una pronta azione analgesica occorre miscelarla con altre piante ad azione analgesica specifica. La filipendula è invece molto attiva come antipiretico e sopprime svariate reazioni anticorpali.

Indicazioni terapeutiche

Filipendula ulmaria, per il contenuto di salicilati, ha un'azione



Ribes nigrum è noto per le sue proprietà antinfiammatorie, antidolorifiche e antiallergiche

antinfiammatoria e antiaggregante per questo viene utilizzata nelle tisane in caso di disturbi da raffreddamento, dolori reumatici, patologie infiammatorie dell'artrite e della gotta. Questi infusi hanno un alto contenuto di tannini, i quali sono dotati di azione astringente, per cui si sconsiglia l'uso eccessivo.

Controindicazioni, effetti collaterali e interazioni con farmaci

In seguito all'assunzione, seppur raramente, possono comparire irritazioni alla mucosa gastroduodenale. *Filipendula ulmaria* è controindicata nei soggetti allergici ai salicilati (Capasso *et al.*, 2006)

Può limitare l'azione del probenecid e aumentare il rischio di tossicità del metotrexato e dell'acetazolamide. In seguito a contemporanea assunzione della filipendula con alcool, sedativi, barbiturici, antiaggreganti e FANS ci può essere un aumento degli effetti collaterali.

Sedano

(*Apium graveolens*)

Il sedano selvatico predilige suoli ricchi e umidi in posizione assolata o di penombra. È una pianta che tollera suoli salini ed è abbastanza resistente al freddo.

Fitochimica

Olio essenziale (1,5-3%): d-limonene (60-70%), alfa- e beta-selinene, santalolo, alfa- e beta-eudesmolo, diidrocarvone. Ftalidi come 3-n-butiltalide, ligustilide, sedanolide, sedanenolide. Cumarine: isoimperatorina, bergaptenone, isopimpinellina, ostenolo, apiumoside, celeroside. Flavonoidi: apiina, apigenina. Acidi grassi.

Meccanismo d'azione

L'azione sinergica dei componenti e in particolare i terpeni dell'olio volatile e gli alchilftalidi impediscono la formazione delle

prostaglandine e dei trombossani. L'apigenina invece inibisce l'aggregazione piastrinica, con conseguente limitazione dei processi infiammatori.

Indicazioni terapeutiche

L'olio essenziale di *Apium graveolens* (ottenuto dalla distillazione in corrente di vapore dei semi) è indicato nel trattamento dei reumatismi, dell'osteoartrite e nella prevenzione della gotta. Viene inoltre impiegato nel trattamento delle cistiti e delle bronchiti.

Controindicazioni e interazioni con farmaci

È controindicato in gravidanza e in caso di disturbi renali. Può causare fotosensibilizzazione, per la presenza delle foto cumarine e reazioni allergiche. *A. graveolens* può ridurre l'effetto di farmaci sostitutivi della tiroxina.

Boswellia

(*Boswellia serrata* Roxb)

È un albero che cresce in India, Nord Africa e in Medio-Oriente e predilige i terreni asciutti collinari.

Fitochimica

La gommoresina contiene un olio essenziale (16%) costituito principalmente da α -tujene, p-cimene e acidi triterpenici, pentaciclici (50%), detti acidi boswellici. Questi ultimi includono anche l'acido β -boswellico, l'acido cheto- β -boswellico, l'acido acetil-11-cheto- β -boswellico e l'acido 3-oxotirucallico e sono responsabili dell'attività farmacologica della boswellia. La gommoresina inoltre contiene anche polisaccaridi (Capasso *et al.*, 2006).

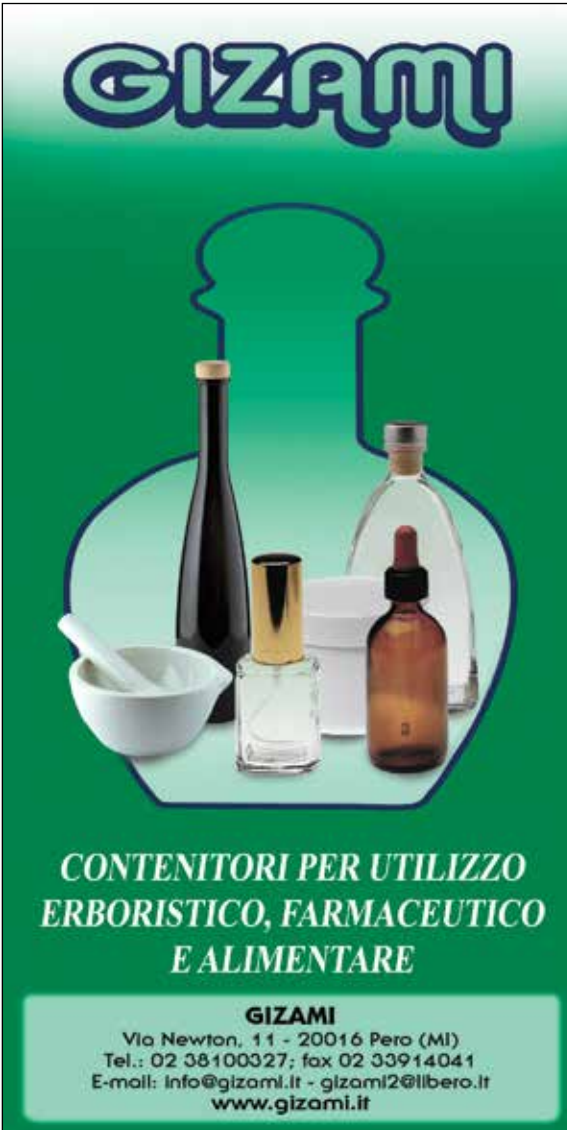
Meccanismo d'azione

Grazie alla capacità della boswellia e degli acidi boswellici di inibire la sintesi dei leucotrieni,

si ottiene un effetto antinfiammatorio. Gli acidi boswellici infatti sono dei potenti e selettivi inibitori della 5-lipossigenasi, l'enzima responsabile della biosintesi dei leucotrieni. L'acido cheto- β -boswellico inibisce inoltre l'attività dell'elastasi leucocitaria umana, coinvolta nel processo infiammatorio cronico. È stato inoltre dimostrato che la boswellia e gli acidi boswellici possiedono attività antitumorale sia *in vivo* che *in vitro*.

Indicazioni terapeutiche

Gli estratti della gommoresina di *Boswellia serrata* sono utilizzati per la cura di diverse patologie



GIZAMI

CONTENTORI PER UTILIZZO
ERBORISTICO, FARMACEUTICO
E ALIMENTARE

GIZAMI
Via Newton, 11 - 20016 Pero (MI)
Tel.: 02 38100327; fax 02 33914041
E-mail: info@gizami.it - gizami2@libero.it
www.gizami.it

come l'artrite reumatoide, diarrea, disturbi premestruali, asma, malattia di Crohn e colite ulcerosa. Gli studi condotti su questa pianta ne hanno rilevato una certa efficacia nel trattamento di malattie infiammatorie.

Si raccomanda una dose giornaliera di 2-3 g di gommoresina; l'estratto alcolico della resina può essere utilizzato per formulare creme da applicare nelle parti dolenti.

L'azione antinfiammatoria è aumentata dall'assunzione contemporanea di curcuma.

Effetti collaterali e interazioni con farmaci

Non sono noti rischi per la salute associati a un uso appropriato di boswellia. Inoltre a differenza dei FANS non presenta effetti collaterali indesiderati ma ha effetti positivi ipolipidemici (Capasso *et al.*, 2006).

Non sono documentate interazioni con farmaci.

Frassino

(*Fraxinus excelsior*)

Il frassino comune è originario dell'Europa e dell'Asia minore. Cresce in zone con clima fresco e temperato, prediligendo terreni ombrosi e ricchi di humus.

Nei paesi nordici, il frassino maggiore veniva adorato come pianta sacra, Odino il più grande degli dei nordici, con il legno di frassino creò il primo uomo sulla terra. Bruciare legna di frassino era convinzione comune, che allontanasse gli spiriti maligni.

Fitochimica

I componenti principali delle foglie e della corteccia del frassino sono i tannini; i flavonoidi (quetina, rutina e idrossiframoside); e le cumarine in forma agliconica (scopoletina, fraxetina, esculetina, fraxidina) o glicosidica (esculina, fraxina, esculoside,

fraxoside).

Meccanismo d'azione

La corteccia e le foglie del frassino vengono impiegate nella cura del reumatismo. La loro azione antinfiammatoria è data dalle cumarine che inibiscono l'azione delle lipossigenasi e delle ciclossigenasi, interferendo così con la cascata dell'acido arachidonico e di conseguenza con la formazione degli eicosanoidi.

Indicazioni terapeutiche

Il frassino viene indicato per il trattamento dell'artrite reumatoide e della gotta, viene consigliato inoltre come diuretico, febbrifugo e blando lassativo.

Controindicazioni e interazioni con farmaci

È controindicato in soggetti con insufficienza renale e in soggetti con turbe idroelettriche.

L'utilizzo prolungato del frassino può dare interazioni con i farmaci diuretici.

Liquirizia

(*Glycyrrhiza glabra*)

La liquirizia è una pianta originaria delle regioni del Mediterraneo orientale e dell'Asia sud-occidentale. Viene coltivata in Italia meridionale, Spagna e Turchia. Si può trovare ai margini della strada, incolti e aridi fino a 1000 m e nelle zone sabbiose vicino al mare. Preferisce terreni caldi, assolati, sabbiosi, in grado di trattenere l'umidità e molto profondi, in modo tale che le lunghe radici siano protette dal freddo. Non cresce bene in terreni argillosi.

Fitochimica

La liquirizia contiene soprattutto saponine triterpeniche (2-15%), principalmente glicirizzina, costituita dai sali di ammonio e di calcio dell'acido glicirizzico, e dalla 24-idrossiglicirizzina. L'acido glicirizzico è costituito a sua volta

dall'acido glicirretico (aglucone) e dalla parte zuccherina, l'acido diglucuronico (Bruni *et al.*, 2003). Altri componenti sono flavonoidi (liquiritina, liquiritoside, ramniliquirina), derivati cumarinici (erniarina, umbelliferone), asparagina e amido (Capasso *et al.*, 2006).

Meccanismo d'azione

Numerosi studi hanno confermato l'attività antinfiammatoria della liquirizia. In uno studio è stato dimostrato che l'acido glicirretico possiede attività antiartritica simile a quella del cortisolo mentre in un altro ha soppresso la sintesi di istamina e il rilascio di acido arachidonico da parte dei mastociti. L'acido glicirretico si è dimostrato inoltre un potente inibitore della cascata del complemento (Kroes *et al.*, 1997).

L'acido glicirretico è un potente inibitore dell'enzima 11-idrossisteroide deidrogenasi (11-HSD), che trasforma il cortisolo in cortisone. Questo comporta un aumento dei livelli di cortisolo, il quale si lega al recettore dei mineralcorticoidi promuovendo il riassorbimento di sodio e provocando altri effetti collaterali di tipo mineralcorticoidico, come ipertensione, ipokaliemia e formazione di edema (Capasso *et al.*, 2006).

Indicazioni terapeutiche

È indicata per il trattamento delle malattie infiammatorio-degenerative dell'apparato osteo-articolare; gastroprotettrice; ipotensione arteriosa.

La Commissione E tedesca raccomanda una dose giornaliera di 5-15 g di droga, corrispondenti a 200-600 mg di glicirizzina.

Controindicazioni, effetti collaterali e interazioni con farmaci

La liquirizia è controindicata nei disturbi della colecisti, nei casi di cirrosi epatica, ipokaliemia, insuf-

ficienza renale e gravidanza (Capasso *et al.*, 2006).

È sconsigliata la contemporanea assunzione di liquirizia con farmaci diuretici, digitalici e lassativi e altri farmaci che causano riduzione dei livelli di potassio; anticoagulanti; ipoglicemici in quanto ne antagonizza l'azione; contraccettivi.

Curcuma

(*Curcuma longa*)

Esistono altre due specie di interesse farmaceutico: *C. xanthorrhiza* e *C. zedoaria*.

Curcuma longa è originaria dell'Asia Meridionale; è tuttora presente sia spontanea che coltivata in questi luoghi, ma si può trovare anche in Madagascar, Antille e Basile.

Fitochimica

La droga contiene sostanze denominate curcuminoidi (5%) caratterizzate da un intenso colore giallo, tra i quali la curcumina è la più importante. Un olio essenziale (4,2-14%) composto prevalentemente da sesquiterpeni come la zingiberina, chetoni, monoterpene, monosaccaridi (fruttosio in particolare) e polisaccaridi.

Secondo la commissione E tedesca, la droga secca deve contenere non meno del 3% di derivati dicinnamoloimetanici (calcolati come curcumina) e non meno del 3% di olio volatile (Capasso *et al.*, 2006).

Meccanismo d'azione

È stato dimostrato che una frazione dell'olio volatile di curcuma possiede attività antinfiammatorie e antiartritiche nei topi. Su questi ultimi la curcumina ha anche effetti antiedemici. L'azione antinfiammatoria è dovuta alla curcumina e all'olio volatile. Quest'azione si esplica attraverso molteplici meccani-

smi: aumento della produzione di steroidi endogeni sulla corteccia del surrene; inibizione del metabolismo epatico del cortisone con conseguente aumento degli steroidi circolanti; inibizione dell'attivazione del fattore di trascrizione proinfiammatori NF-κB; inibizione della produzione di interleuchine e TNFα. Per la frazione polisaccaridica di curcuma è stata dimostrata un'azione immunomodulante (Capasso *et al.*, 2006).

La curcuma oltre ad avere un'azione antinfiammatoria, ha azione coleretica in quanto stimola la produzione di bile, e colecinetica, in quanto favorisce il deflusso della bile dalla cistifellea.

Indicazioni terapeutiche

La curcuma è impiegata tradizionalmente per disturbi gastrointestinali, epatici e delle vie biliari. È consigliata dalla Commissione E tedesca per il trattamento della dispepsia (Capasso *et al.*, 2006). Per la sua proprietà antinfiammatoria è usata in associazione con altre fitomedicine per il trattamento dell'artrite reumatoide e altri disturbi muscolo-scheletrici.

Ai fini antinfiammatori i dosaggi sono più alti rispetto alle altre indicazioni terapeutiche. Il dosaggio giornaliero consigliato è di 1,2 g di curcumina.

Controindicazioni, effetti collaterali e interazioni con farmaci

La commissione E tedesca non riporta effetti collaterali, per cui la curcuma appare una droga sicura anche se con alcune controindicazioni (Capasso *et al.*, 2006).

La curcuma è sconsigliata a pazienti che soffrono di calcoli alla cistifellea o blocco del dotto biliare. Non va inoltre usata durante la gravidanza e durante

l'infanzia. Inoltre può interferire con farmaci anticoagulanti.

Echinacea

Esistono tre specie di interesse farmaceutico, *Echinacea pallida*, *Echinacea purpurea*, *Echinacea angustifolia*.

Sono originarie delle zone temperate del Nord America. Crescono spontaneamente sia nelle zone di pianura che ad alta quota (fino a oltre 1500 m di altitudine), privilegiando aree aperte e soleggiate, senza esigenze particolari di terreno, anche se prediligono suoli moderatamente fertili, ben drenati e tendenti al sabbioso, come quelli delle grandi praterie nord americane (Bruni *et al.*, 2003).

Fitochimica

Nella composizione chimica della radice si distinguono tre frazioni: - Frazione apolare: che contiene polieni e nisobutilamidi a struttura lineare (questi composti prevalgono nelle parti aeree).

- Frazione di media polarità: dove prevalgono molecole caffeoilchiniche come la cinarina e i glicosidi fenilpropanoidi tra i quali il più importante è l'echinacoside (marcatore della droga).

- Frazione polare: costituita da polisaccaridi ad alto peso molecolare.

Meccanismo d'azione

L'echinacea è nota per le sue proprietà immunomodulanti che vengono attribuite alla frazione polisaccaridica. Sembra che i polisaccaridi interagiscano con le cellule del sistema immunitario, presenti nell'epitelio gastrointestinale, e siano in grado di attivare una risposta immunitaria sistemica. I polisaccaridi dell'echinacea inoltre sono in grado di stimolare l'attività fagocitaria dei granulociti umani, la chemiotassi e la capacità ossidativa di neutrofili e macrofagi. Oltre all'attività

immunomodulante, l'echinacea possiede anche attività antivirale, antineoplastica, cicatrizzante e antinfiammatoria. La sua attività antinfiammatoria è data dall'inibizione della ciclossigenasi (Capasso *et al.*, 2006).

Indicazioni terapeutiche

L'echinacea è particolarmente indicata come immunomodulante, cicatrizzante, antivirale, antinfiammatorio e antineoplastico.

La commissione E tedesca raccomanda una dose di 0,9 g di *Echinacea pallida* radice. Si raccomanda inoltre di non utilizzare i preparati a base di echinacea per più di 8 settimane.

Controindicazioni, effetti collaterali e interazioni con farmaci

L'utilizzo dell'echinacea risulta sicuro anche se in letteratura sono stati riportati diversi casi di allergia, dermatite da contatto e anafilassi non fatali. Altri effetti avversi riscontrati in rari casi sono nausea, vomito, dolori addominali e diarrea.

La commissione E tedesca non raccomanda l'utilizzo di echinacea in caso di disturbi sistemici progressivi (tubercolosi, sclerosi multipla, AIDS) e altre malattie autoimmuni. È inoltre controindicato l'uso della droga in gravidanza e in soggetti che manifestano allergie alle Asteraceae.

L'echinacea può avere delle interazioni farmacologiche con la caffeina e il Midazolam riducendo la clearance della prima e aumentando la biodisponibilità orale del secondo.

Questo avviene in quanto l'echinacea (*E. purpurea* radice) modifica la capacità metabolica degli enzimi del citocromo CYP1A2 e CYP3A, intestinale ed epatico. L'echinacea inoltre può interagire con farmaci immunosoppressivi (Capasso *et al.*, 2006).

Uncaria

(*Uncaria tomentosa*)

Pianta originaria della foresta amazzonica peruviana, *Uncaria tomentosa* è chiamata popolarmente "Uña de gato" a causa delle sue spine assomigliano che alle unghie dei gatti.

Fitochimica

La droga contiene 17 diversi alcaloidi (ossindolici e indolici), triterpeni, acidi organici, steroli e procianidine.

Esistono due chemotipi di *Uncaria tomentosa*, uno contiene prevalentemente alcaloidi ossindolici pentaciclici (pteropodina, isopteropodina, isomitrafillina), mentre nell'altro predominano alcaloidi ossindolici tetraciclici (rincofillina, isorincofillina) (Capasso *et al.*, 2006).

Meccanismo d'azione

L'uncaria presenta diverse proprietà farmacologiche: antinfiammatoria, immunomodulante, antiaggregante piastrinica, antiipertensiva e antitumorale.

Per quanto riguarda l'attività antinfiammatoria è associata all'inibizione di NF-κB, fattore intracellulare responsabile dell'azione flogogena di diversi mediatori dell'infiammazione. L'attività immunomodulante invece è associata a un aumento dei linfociti B e T, alla stimolazione della fagocitosi e all'aumento di interleuchine. A seguito di diversi studi si è ipotizzato che i principali responsabili dell'attività immunomodulante siano gli alcaloidi pentaciclici (Capasso *et al.*, 2006).

Indicazioni terapeutiche

L'uncaria viene consigliata per il trattamento di artriti, gastriti, diarrea, per accelerare la guarigione delle ferite, come contraccettivo, per normalizzare il ciclo mestruale e come coadiuvante del trattamento antitumorale.

Controindicazioni, effetti collaterali e interazioni con farmaci

L'uso prolungato dell'uncaria può ridurre i livelli plasmatici di estradiolo e progesterone; può provocare occasionalmente diarrea, ipotensione. Il suo uso è stato inoltre associato a insufficienza renale acuta. È sconsigliato l'uso in gravidanza, durante l'allattamento e nel tentativo di concepire (Capasso *et al.*, 2006). *Uncaria tomentosa* è un potente inibitore dell'enzima P450 3A4 (CYP3A4) *in vitro*.

Se tale effetto fosse dimostrato nell'uomo, significherebbe che questa pianta non deve mai essere associata a farmaci come la Lovastatina, il Ketoconazolo, il Triazolam, ecc. (Budzinsky *et al.*, 2000). Al momento però non vi sono dati che chiariscano questo punto. La somministrazione di uncaria interagisce inoltre con l'uso di farmaci immunosoppressivi.

Conclusioni

Per la terapia di molte patologie, il farmaco di sintesi è indispensabile e insostituibile ma l'intervento fitoterapico può essere complementare alla terapia farmacologica e può determinarsi come utile strumento per alleviare gli effetti avversi e/o potenziare l'efficacia dei farmaci di sintesi. In altri casi, in presenza di lievi disturbi, i fitoderivati possono essere risolutivi e sostituirsi alla terapia farmacologica, evitando così l'esposizione a eventuali fattori di rischio. Nonostante questo, si deve tenere presente che anche questo tipo di rimedi, seppure "naturali", non sono esenti da controindicazioni, interazioni, sia con farmaci che con altri fitoderivati, ed effetti avversi e di questi aspetti il farmacista e l'erborista devono farsi i loro conti di conoscenza e interpreti nel consiglio.

Per questi motivi e per la crescen-

te richiesta di rimedi fitoterapici e prodotti erboristici in genere, farmacista ed erborista devono essere in grado, grazie alle loro conoscenze e competenze, di saper scegliere e di consigliare il rimedio più appropriato.

Tutto ciò deve essere valutato naturalmente a seconda degli aspetti di efficacia e di sicurezza del prodotto in relazione ai disturbi e alle problematiche esposte.

*** Il presente articolo rielabora la tesi di laurea in Farmacia svolta dall'Autrice presso l'Università degli Studi di Ferrara, relatore prof. Gianni Sacchetti, correlatore dott.ssa Immacolata Maresca.**

Bibliografia

Bombardieri S., Cutolo M, Fernaccioli G, Matucci Cervic M, Monticuccio C, "Reumatologia", Idelson-Gnocchi, Napoli, 2008.

Bruni A., Nicoletti M., "Dizionario ragionato di erboristeria e fitoterapia", PICCIN Nuova Libreria S.p.A. Padova, 2003.

Budzinsky JW, Foster BC, Vanderhoek S., An *in vitro* evaluation of human cytochrome P450 3A4 inhibition by selected commercial herbal extracts and tinctures. *Phytomedicine*, 7, 273-282, 2002.

Capasso F., Grandoli G., "Fitofarmacia: impiego razionale delle droghe vegetali", Springer, Milano, 2003.

Capasso F., Grandolini G., Izzo A.A., "Fitoterapia: impiego razionale delle droghe vegetali", Springer, Milano, 2006.

Costantino L., Albasini A., Rastelli G., Benvenuti S., Activity of polyphenolic crude extracts as scavengers of superoxide radicals and inhibitors of xanthine oxidase. *Planta Med*, 2002 Aug;58(4):342-4.

Doan T., Melvold R., Viselli S., Waltenbaugh C., "Le basi dell'immunologia, con approfondimenti clinici", Zanichelli, 2009.

Escop Monographs, "Ribis Nigri Folium", The Scientific Foundation for Herbal Medicinal Products, 2nd Edition, Thieme, 2003.

Farmacopea Ufficiale Europea, ed 7.1.

Foye W. O., Lemke T. L., Williams D., "Principi di chimica farmaceutica" PICCIN Nuova Libreria S.p.A Padova, 2009.

Garbacki N., Kinet M., Nusgens B., Desmechtd., Damas J., Proanthocyanidins,

from *Ribes nigrum* leaves, reduce endothelial adhesion molecules ICAM-1 and Vcam-1. *J. Inflamm* (Lond.), 2005 Aug 9;2:9

Garbacki N., Titis M., Angenot L., Damas J., Inibitory effects of proanthocyanidins from *Ribes nigrum* leaves on carrageenin acute inflammatory reaction induced in rats. *BMC Pharmacol*, 2004 Oct 21;4:25..

Janeway C. A., Travers P., Walport M., Mark J., Shlomchik, "Immunobiologia", Nuova Libreria S.p.A., Padova, 2007.

L.Y Griffin, "La patologia essenziale dell'apparato muscolo scheletrico", Antonio Delfino editore, 2008

Leporatti M.L., Foddai S., Tomassini L., "Atlante di anatomia vegetale", PICCIN, 1997.

Maugini E., Maleci Bini L. e Mariotti Lippi M., "Manuale di Botanica Farmaceutica", PICCIN Nuova Libreria S.p.A., Padova, 2006.

Monti L., "Harpagophytum procumbens (Burch.) De.", Le schede tecniche, *Natural 1*, Giugno 2008, pag 56-57

Rossi F., Cuomo V., Riccardi C., "Farmacologia: Principi di Base e applicazioni terapeutiche" ed. Minerva Medica, 2005.

Spadaro A., Govoni M., Caporali R., "Reumatologia", Idelson Gnocchi, 2009.

Wiehtl M., Schwarze Johannis-beer blatter, "Ribis nigri Folium", 2002.

A. MINARDI & FIGLI S.R.L. Via Boncellino 32 - 48012 Bagnacavallo (Ra) - Tel. 0545 61460 - Fax 0545 60686

DAL 1930 LAVORAZIONE E COMMERCIO PIANTE OFFICINALI



www.minardierbe.it

info@minardierbe.it

