Foto di USFWS Pacific Southwest

Un lago della California del nord, le cui acque sono verdi per la presenza dell'alga Klamath

La Fitoterapia nel Long Covid

Il termine "Long Covid" indica l'insieme dei disturbi e delle manifestazioni cliniche che persistono dopo l'infezione, rappresentando una specie di continuazione della malattia. La fitoterapia può fornire un utile supporto in tale, ormai diffusa, condizione clinica.

*** Danilo Carloni**

La pandemia da Sars Cov-2 non può essere considerata un episodio patologico infettivo che ha colpito in modo più o meno grave tantissime persone ed ormai concluso nel tempo, in quanto sta ancora persistendo come problematica sanitaria che sta coinvolgendo molti individui; questi, guariti dal Covid-19, hanno tuttavia continuato ad avere problemi di salute di vario genere, anche a distanza di tempo; veri e propri strascichi della virosi subdoli e persistenti. Queste conseguenze a volte sono così severe da impedire alla persona che ne soffre di ritornare a condurre una vita normale.

Tale condizione, per gli inglesi Long Covid e per noi Sindrome Post Covid-19, indica l'insieme dei disturbi e delle manifestazioni cliniche che persistono dopo l'infezione, rappresentando una specie di continuazione della malattia. Un vero problema che può portare a conseguenze sanitarie anche piuttosto pesanti.

In effetti sia la comunità scientifica che quella medica, finora protese con un impegno senza precedenti, a sequenziare, diagnosticare, trattare e prevenire il COVID-19, oggi, nella fase del dopo pandemia, si vedono di nuovo coinvolte ad occuparsi di molti soggetti nei quali, alla guarigione microbiologica, non corrisponde sempre la completa remissione dei sintomi.

Molte persone guarite ma "an-

cora malate" descrivono una persistenza di sintomi a due mesi dopo la guarigione, altri a sei mesi o a un anno, rendendo plausibile l'ipotesi che si tratti di potenziali effetti a lungo termine della malattia.
Benchè il permanere di queste manifestazioni nel dopo infezione, sia denunciato principalmente da coloro che sono sopravvissuti a forme più gravi, queste sequele stanno coinvolgendo anche coloro che sono stati affetti da un'infezione lieve e per i quali non è stato necessario il ricovero in ospedale, in entrambi i casi si denuncia una forte compromissione della qualità della vita.
Il problema in Italia coinvolge oltre 3 milioni di "guariti" con una maggior incidenza sulle donne, perlomeno fino ai 60 anni ; dal punto di vista immunitario sembra che la ragione sia legata a una maggior sensibilità della donna ad attivare il sistema immunitario; se da un lato, questa risposta potrebbe risultare utile, portando alla riduzione del carico patogeno e accelerandone la clearance, tuttavia potrebbe, nel decorso della malattia, essere responsabile nel determinare malattie autoimmuni o infiammatorie; ad esempio nel Long Covid il danno d'organo sarebbe causato da un'eccessiva risposta infiammatoria attivata dal virus, ma anche da una reazione autoimmune "slatentizzata" dal virus stesso.

I fattori di rischio principali sono sicuramente l'età avanzata ma anche un indice di massa corporea elevato; la prognosi nel dopo infezione è sicuramente più grave nei pazienti oncologici e nei malati cronici anche se non sono risultati esenti soggetti giovani e nonostante abbiano superato una forma non grave di infezione.
L'ipotesi eziopatogenetica comune alle varie sindromi è riconducibile a una condizione di infiammazione persistente. Questa valutazione è avvalorata da vari dati analitici: in molti pazienti, circa il 34%, viene evidenziata tramite HRTC (tomografia computerizzata ad alta risoluzione), un'anomalia della funzione polmonare; in altri soggetti un incremento dei valori del D-dimero, costituito da frammenti proteici prodotti a seguito della degradazione dei coaguli presenti nell'organismo; in circa l'11% dei casi si apprezza un aumento del pro-peptide dell'ormone natriuretico che evidenzia problematiche cardiache, della Procalcitonia i cui livelli si alzano a seguito di infezioni e di danno tissutale, della Proteina C Reattiva , della Ferritina serica e dell'immancabile, in questi casi, IL-6. (Lopez-Leon et al 2021)

I segni clinici

La variabilità dei segni clinici associati al Long-Covid 19 è molto ampia: vengono descritti sintomi generici ma anche organo-specifici; varie revisioni confermano che sono stati identificati oltre 55 sintomi e che la maggior parte di questi corrisponde alla sintomatologia sviluppata durante la fase acuta dell'infezione.
Esiste tuttavia la possibilità che altri effetti non siano stati ancora individuati.
I cinque disturbi più comuni sono stati affaticamento persistente (58%), mal di testa (44%), disturbo dell'attenzione (27%), caduta dei capelli (25%) e dispnea (24%). Sono molto comuni disturbi muscolari con debolezza, dolorabilità diffusa, mialgie e artralgie; fra i sintomi generici emergono la sensazione diffusa di peggioramento dello stato di salute, a volte rialzo termico e perdita dell'appetito. Tutt'altro che trascurabili sono i problemi respiratori con affanno, dispnea e tosse persistente spesso aggravati da disordini cardiovascolari come palpitazioni, aritmie, dolore pre-cordiale.

Stanchezza cronica

La stanchezza cronica è il sintomo più diffuso nel post-COVID-19. Si può manifestare anche dopo 100 giorni dalla fase iniziale dell'infezione. Sono state registrate inoltre situazioni aggravanti fra cui è rilevante la sindrome da distress respiratorio acuto, manifestazione che a distanza di un anno, interessa più di due terzi dei pazienti, con sintomi di stanchezza clinicamente significativi.
Il problema della "fatigue" nel Long Covid è in parte paragonato, per i segni clinici emersi, alla sindrome da stanchezza cronica, in cui sono descritti la presenza di grave affaticamento invalidante, dolore, disabilità neurocognitiva e sonno compromesso; sono segnali indicativi di una disfunzione autonomica in cui si apprezza un marcato peggioramento a seguito di un incremento anche lieve dell'attività fisica e/o cognitiva.
In questo caso l'uso razionale, a volte combinato delle terapie centrate sulla persona (Omeopatia, Fitoterapia, Oligoterapia e Nutraceutica), rappresenta un passaggio di fondamentale importanza nel percorso indirizzato al recupero dell'equilibrio del soggetto a volte profondamente condizionato dall'impatto con la virosi.

Di grande impatto sulla popolazione anziana, la fatigue è al top delle sequele: pazienti "older" vedono incidere il problema in oltre il 60% di coloro che sono guariti da un anno (Fang et al 2022); non sono esenti i più giovani che, nel 50% dei casi, denunciano un affaticamento persistente oltre i 3 mesi dall'infezione e un terzo di questi non ha ripreso il lavoro. (Townsend et al 2020)

Foto di Randi Hausken

Rhodiola rosea.
La pianta ha dimostrato di poter svolgere effetti ergogenici in soggetti affetti da stress acuto e cronico, migliorando la performance individuale quotidiana e al contempo di modulare livelli eccessivi della cortisolemia.

Seppur la condizione di affaticamento sia frequente dopo un'infezione virale, nel caso del Covid-19 esistono fattori aggravanti importanti come i disordini respiratori da alterazioni morfo-funzionali polmonari, i disturbi neurologici, l'insonnia, i disturbi della motilità gastro-intestinale, le alterazioni della funzione cardio-vascolare per citarne alcuni.
Le prime regole utili promosse per contrastare la fatigue del Long-Covid indicano la ripresa moderata e graduale dell'attività fisica, un'idratazione adeguata e un'alimentazione (ove possibile) arricchita di proteine e un regolare apporto vitaminico-minerale. (Onder ISS Sanità Informazione 2021).
In Medicina Integrata possono essere presi in considerazione vari suggerimenti fra cui merita attenzione senza dubbio l'utilizzo delle piante adattogene e fra queste gode di ampia considerazione *Rhodiola Rosea*. In effetti questa Crassulacea è dotata di un fitocomplesso che ne rende l'attività perfettamente indicata per contrastare gli effetti principali, sia a livello somatico che nervoso, dell'affaticamento cronico del dopo pandemia. *Rhodiola rosea* ha dimostrato di poter svolgere effetti ergogenici in soggetti affetti da stress acuto e cronico migliorando la performance individuale quotidiana e al contempo di modulare livelli eccessivi della cortisolemia (Edwards, 2012) (Yevgeniya et al 2017). L'utilizzo di un estratto titolato e standardizzato in Rosavins 3% e Salidroside 1%, di *Rhodiola rosea*, è stato in grado di contrastare i sintomi da affaticamento e da deflessione del tono dell'umore e di migliorare in genere la qualità della vita in soggetti con sintomi da fatica correlati allo stress (Olsson et al 2009). Per queste ragioni la pianta è risultata utile in molti pazienti , che dopo la guarigio-

Foto di Motoaro Sunouchi

Rhodiola sp. È utile nel contrastare gli effetti principali, sia a livello somatico che nervoso, dell'affaticamento cronico del dopo pandemia.

Hippophae rhamnoides possiede un fitocomplesso in grado di svolgere azioni di tipo nutrizionale e di sostegno per il paziente convalescente e in difficoltà di recupero dopo l'infezione da Covid-19.

Foto di Jan Helebrant

ne da Covid-19 , hanno continuato ad evidenziare difficoltà nella gestione della propria quotidianità a causa della sensazione di stanchezza, della perdita di motivazione ed interessi nei confronti delle proprie attività e del calo del livello di attenzione; anche per quest'ultimo sintomo, *Rhodiola rosea* si è rivelata utile ed efficace nel ristabilire un buon grado di concentrazione, il risveglio della capacità mnemonica e delle funzioni cognitive. Azioni peraltro già dimostrate scientificamente da vari lavori che hanno giustificato l'attività della pianta grazie a un incremento, a livello del SNC, del rilascio di Noradrenalina, Serotonina e Dopamina nonché a un'attivazione delle fibre colinergiche che collegano il Sistema Limbico alla Corteccia Cerebrale (Fintelmann 2007) (Isaque 2012) (Darbinyan 2000 e 2007).

Le principali linee guida informano che per contrastare la condizione di fatigue sia necessaria un'adeguata integrazione vitaminico minerale e un'alimentazione arricchita di proteine altamente assimilabili; per questo motivo un alimento che potrebbe rispondere adeguatamente a questo tipo di esigenza potrebbe essere *l'Alga Klamath* (*Aphanizomenon flos aquae*). Quest'alga verde-azzurra, costituita da colonie di cianobatteri, è oggi per la UE un Novel Food a tutti gli effetti; grazie all'elevato contenuto proteico in cui ritroviamo 20 aminoacidi in rapporto ottimale fra essenziali e non, contiene inoltre circa il 18% del peso secco di una componente glucidica costituita da amido cianofita e da una lipoglicoproteina simile al glicogeno umano. Suscita interesse anche la porzione lipidica della Klamath, rappresentata da acidi grassi polinsaturi della serie omega 3 e omega 6 nell'interessante rapporto di 2 a 1, ogni grammo di alga fornisce dai 14 ai 18 milligrammi di omega 3 (Davinelli et al 2020). L'alga Klamath apporta un significativo contenuto di vitamine, circa 14, di queste è rilevante il contenuto di Vitamina A e del gruppo B; è un'importante fonte vegetale di Vitamina B12 (Baroni et al 2009), 100 grammi di alga essiccata fornirebbero 616 microgrammi di Vit.B12 ritrovabili nel siero nella misura di 0,32 microgrammi/gr (Myiamoto et al 2007). Va ricordato il ruolo che questa vitamina svolge nell'organismo umano e che se carente, determina stanchezza, anergia, mancanza di lucidità mentale; la Vit.B12 partecipa con la B6 e con l'Acido Folico, peraltro presenti nell'alga, alla sintesi della Serotonina e nei neuroni serotoninergici sono cofattori responsabili della riduzione della trascrizione genica della COMT (catecol-O-metil-transferasi), responsabile del metabolismo della serotonina stessa. L'Alga Klamath contribuisce al controllo dello stress ossidativo grazie al contenuto di vari antiossidanti specifici come le proteine fotosintetiche ficocianine ma anche per il contenuto in carotenoidi come alfa-beta e gamma carotene, zeaxantina, cantaxantina, astaxantina, licopene e luteina (Benedetti et al 2010) ; questi componenti hanno anche dimostrato effetti antinfiammatori con un elevato grado di selettività verso le COX2 e 5-LPO, modulandone l'attività in modo significativo (Reddy et al 2000).

Altro importante fitocomplesso in grado di svolgere azioni di tipo nutrizionale e di sostegno per il paziente convalescente e in difficoltà di recupero dopo l'infezione da Covid-19, è quello fornito da *Olivello spinoso (Hippophae rhamnoides* Famiglia *Elaeagnaceae*). I frutti e le gemme di questo arbusto/albero di medie dimensioni, sono caratterizzati da un ricco profilo fitochimico che ne esalta le proprietà nutrizionali; in Asia gode di ampia considerazione ed è ritenuto il segreto al quale viene attribuita la longevità delle popolazioni Tibetane che per tradizione ne consumano regolarmente il succo mescolato al miele. Olivello spinoso è ricco di Vitamina C, ne contiene in media 6 mg ogni gr di polpa e 5 mg per gr di succo fresco; fornisce inoltre una nutrita serie di composti polifenolici come Proantocianidine, Catechine, Flavonoidi di cui isoramnetina, quercetina e kaempferolo (Zu et al 2006) E' evidente che uno degli effetti principali di questa pianta sia il controllo del fenomeno ossidativo conseguente allo stress dell'infezione (Fu et al 2005, Eccleston et al 2002, Ji et al 2020) ; questa proprietà viene supportata anche dal significativo contenuto in carotenoidi pari in media a 1,5mg ogni gr di polpa e rappresentati principalmente da Beta-carotene e Licopene. Va menzionato l'apporto in Vitamina E presente in 4 forme stereoisomere: alfa, beta, gamma e delta tocoferolo. Fra i componenti di natura lipidica Olivello spinoso contiene acidi grassi polinsaturi della serie Omega 6 (acido linoleico) Omega 3 (acido linolenico) e Omega 9 (acido oleico), i restanti componenti fitochimici sono costituiti da vari Polisaccaridi, Acidi Organici, vari minerali come Ferro, Magnesio, Rame, Calcio ed infine Vitamine del gruppo B. Grazie a questo corredo di elementi rilevanti dal punto di vista dell'apporto nutrizionale, Olivello spinoso mostra effetti ergogenici e protettivi le funzioni dell'organismo; rappresenta un ottimo sostegno nutrizionale ideale per affrontare periodi di difficoltà come quelli evidenziati del problema del Long Covid; in effetti studi precedenti hanno dimostrato che questo fitocomplesso può essere in grado di favorire il coping e ottimizzare i parametri biochimici coinvolti dallo stress ossidativo (Sharma et al 2014).

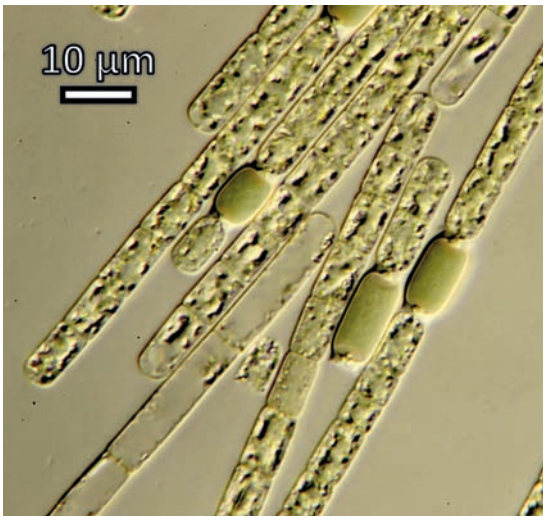
Disturbi di natura neurologica

Se il sintomo più frequentemente avvertito da pazienti guariti dalla virosi è l'affaticamento, non sono certo trascurabili i disturbi di natura neurologica che se sommati, superano in percentuale, l'incidenza mostrata dal problema della fatigue. Uno studio Italiano condotto da Carfì e colleghi del Policlinico Gemelli di Roma, ha evidenziato una proiezione nel follow up, dei principali sintomi rilevati durante il periodo di infezione, ponendo in rilievo quelli neurologici. Negli USA è stata condotta una ricerca su vasta scala riguardante il recupero dei soggetti affetti da Long Covid; presso il National Istitutes of Health (NIH) è stato istituito uno studio multidisciplinare definito PASC (sequele post-acute SARS-CoV-2) dal quale è risultato che l'incidenza dei sintomi neurologici e psichiatrici nei 6 mesi successivi la diagnosi di Covid-19 era superiore al 33% su oltre 236.000 pazienti e con frequenza maggiore, pari al 46%, per i pazienti che sono stati ricoverati in UTI (terapia intensiva) (Taquet et al 2021, Lancet Psychiatry).

Fra questi la manifestazione di maggior rilievo è sicuramente riferita alla sensazione di confusione mentale o "foggy mind". Da varie valutazioni è emerso che i problemi neurologici e quindi i disordini di tipo intellettivo siano riconducibili a una neuroinfiammazione legata alla perturbazione immunitaria causata dall'invasione virale anche se viene a tuttora escluso il persistere di focolai di infezione nelle cellule cerebrali (Avindra, NINDS National Inst of Health, 2022 Science) ; fattori complicanti sono i danni vascolari cerebrali da infezione, la condizione di ipossia da insufficienza polmonare, la presenza di recettori ACE-2 sia a livello del Sistema Nervoso Centrale che in quello Periferico (Bersano, Pantoni 2020). Le maggiori difficoltà incontrate da coloro che soffrono per la "nebbia mentale" post Covid, sono una stanchezza cognitiva persistente, la difficoltà a mantenere la concentrazione e a ricordare le cose, un marcato disorientamento e confusione mentale.

In questi casi potrebbe essere utile proporre un primo sostegno di tipo nutrizionale basato sul consumo di un olio estratto da una microalga unicellulare che cresce in acqua salata, *l'alga Schizochytrium*. Questa integrazione è giustificata dal fatto che quest'alga è una fonte sostenibile di acidi grassi polinsaturi della serie omega 3 (LC-PUFA n 3) (Martins et al 2013) e più specificatamente Schizochytrium è in grado di fornire fino al 94% di DHA* (acido docosaesaenoico 22:6 n-3) degli acidi grassi n-3 totali prodotti (*origine vegetale)(Ward e Singh 2005)

L' EFSA ha inserito l'olio prodotto da alga *Schizochytrium* sp. fra i Novel food, valutandolo sicuro e privo di biotossine marine (www.efsa.europa.eu/it/efsajournal/pub/6242). Queste specie rappresentano le più importanti fonti industriali alternative di oli ricchi di DHA, con uso autorizzato negli alimenti per uso umano, in



Ingrandimento al microscopio di Aphanizomenon flos-aquae, comunemente conosciuto come alga Klamath

particolare per l'applicazione in alimenti per lattanti, in quanto considerati non patogeni e non tossigeni (Dahms et al 2011). L'olio estratto da quest'alga mostra un'elevata biodisponibilità e adeguati livelli plasmatici dopo l'assunzione; va ricordato che circa il 10% di DHA viene convertito in EPA (acido eicosapentaenoico) altro nutriente lipidico con elevato neurotropismo, azione antinfiammatoria, antitrombotica, ipotrigliceridemizzante (PDR 2010). Il 60 % in peso del cervello umano è costituito da acidi grassi in particolare quelli della serie Omega-3, questi sono ritenuti fondamentali per la normale funzione cerebrale e in particolare il DHA, che incorporato nei fosfolipidi di membrana e nelle cellule neuronali e retiniche (per il 40% a base DHA) è responsabile della formazione delle sinapsi e della regolazione della trasmissione del segnale; DHA è inoltre il principale componente delle membrane fosfolipidiche della materia grigia, incrementa la fluidità sinaptica e incrementa i livelli del fattore neurotrofico cerebrale (BDNF) in particolare nell'Ippocampo con conseguente miglioramento delle funzioni cognitive (Song et al 2016). L'importanza dell'integrazione nutrizionale con l'olio da *Schizochytrium* sp, è avvalorata dal fatto che carenze di DHA ed EPA sono associate a disturbi neurologici di varia natura (Liperoti et al 2009) ed è dimostrato che un deficit di omega 3 concorre al mantenimento della Low Grade Inflammation (Gaddi et al 2020, Pauls et al 2018) che viene associata a tutti i disturbi rilevati nel Long Covid. Una corretta integrazione con DHA da *Schizochytrium* sp potrebbe contribuire, in questa delicata fase post-infezione, a potenziare la capacità mnemonica, rallentare il decadimento cerebrale, migliorare la fluidità verbale, la velocità di apprendimento e la memoria visiva, attività già ampiamente dimostrate (Yassine 2016) e di supporto per quei soggetti affetti da disordini neurologici come la "foggy mind".

Se da un lato il sostegno nutrizionale con DHA ed EPA viene indicato come utile e sicuro, d'altro canto non può essere trascurato il ruolo vasculo-neuro protettivo di piante medicinali come *Ginkgo biloba*. Questa specie appartenente alla famiglia delle *Ginkgoaceae*, relitto dell'era mesozoica, comparsa circa 270 milioni di anni fa, è considerata una delle piante più arcaiche tutt'ora esistenti.

Albero sacro in Oriente, resistente a molte avversità e per questo simbolo di longevità, conferma la sua arcaicità anche nel biochemismo producendo metaboliti unici come i ginkgolidi ed il bilobalide (dei terpeni), accanto a sostanze più o meno comuni come i glicosidi flavonici o acidi fenolici come gli acidi ginkgolici. Grazie ad un esclusivo fitocomplesso Ginkgo provoca effetti positivi su memoria e apprendimento, regola il metabolismo del glucosio cerebrale e svolge azione neuroprotettiva (Sing et al 2019). Gli effetti di neuroprotezione sono accompagnati da un'azione antinfiammatoria centrale e anti PAF (fattore di attivazione piastrinico, proradicalico e proglutammato) evidenziando un ruolo antischemico e antisenescente cerebrale (Peng et al 2014). Dalle Monografie ESCOP si riporta che Ginkgo svolgerebbe, grazie a componenti come Bilobalide, effetti protettivi contro il danno neuronale indotto dall'attivazione dei recettori per il glutammato; questo ruolo sarebbe esteso anche verso i neuroni dell'Ippocampo, ruolo importante perché questa sede è considerata l'arbitro dei ricordi, il centro che riorganizza ed elabora le informazioni ricevute dal nervo olfattivo, gustativo, visivo, tattile, acustico, è l'area del cervello che viene attivata nella rievocazione dei ricordi e per immaginare il futuro, è la sede della memoria a breve termine. Gli estratti di questa antica pianta hanno inoltre dimostrato di favorire il microcircolo cerebrale con effetti vasculotropi dovuti al rilascio di monossido di azoto utile per il mantenimento del calibro arteriolare, attività supportata dal ruolo che Ginkgo svolge nel mantenimento della fisiologica emodinamica circolatoria (WHO monographs). Sono stati pubblicati circa 800 studi scientifici che dimostrano l'utilità di questo fitocomplesso nel sostenere le funzioni cerebrali, possedendo attività antiossidanti e free radical scavenging nonchè protettive neuronali verso il danno ischemico (Yao et al 2020); capace di migliorare la plasticità neuronale, può proteggere i tessuti centrali degli effetti dell'invecchiamento e quindi contrastare i disturbi cognitivi, favorendo la funzione mnemonica (Zhang e Xue 2012).

Le informazioni descritte derivano dalla valutazione di studi scientifici pubblicati e da varie esperienze professionali quotidiane; i fitocomplessi utilizzati si sono rivelati, in molti casi, utili nel favorire la riduzione del periodo di convalescenza e nel consentire una pronta e fisiologica ripresa; è evidente che ogni caso è a se stante e va valutato singolarmente dal terapeuta.

**** Farmacista, Senigallia;***
Consiglio Direttivo Società Italiana Fitoterapia